

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

王浩¹ 张伟¹ 朱朝晖²

¹四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)核医学科, 成都 610072;

²中国医学科学院、北京协和医学院北京协和医院核医学科、疑难重症及罕见病国家重点实验室、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】 神经内分泌肿瘤(NEN)是1种起源于神经内分泌细胞的异质性肿瘤,以生长抑素受体(SSTR)表达增高为特征,其发病率逐年上升。近年来,利用放射性核素标记生长抑素类似物并与SSTR结合,进而发挥杀伤肿瘤细胞作用的肽受体放射性核素治疗(PRRT)发展迅速。对于转移性、不可手术切除的SSTR阳性的NEN,PRRT已成为1种系统、有效、安全的治疗选择。该文综述PRRT对NEN患者的治疗方法、治疗效果、毒性反应和处理措施等,并结合近年来国内外的重要研究进展,探讨PRRT的未来发展方向。

【关键词】 神经内分泌瘤;受体,肽;有机金属化合物;发展趋势

基金项目:国家自然科学基金(81960320,82272046);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);四川省自然科学基金(2023NSFSC0635);四川省卫生健康委员会科技项目(23LCYJ023)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00030

Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine neoplasms: current advance and future direction

Wang Hao¹, Zhang Wei¹, Zhu Zhaohui²

¹Department of Nuclear Medicine, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences-Sichuan Provincial People's Hospital (Affiliated Hospital of the University of Electronic Science and Technology), Chengdu 610072, China; ²Department of Nuclear Medicine, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Science; 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】 Neuroendocrine neoplasms (NEN) are heterogeneous tumors originating from neuroendocrine cells, characterized by over expression of somatostatin receptors (SSTR) on the cell surface, with an increasing incidence year by year. In recent years, the peptide receptor radionuclide therapy (PRRT), using radionuclide-labeled somatostatin analogues to combine with SSTR, is developing rapidly and has played an important role in the treatment of NEN. PRRT is considered as a systemic, effective and safe treatment option for metastatic or unresectable SSTR-positive NEN. This article summarizes the method, effectiveness, toxic effect, and treatment measures of PRRT for NEN patients. The future development of PRRT is also discussed in combination with the important advances in recent years.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; Receptors, peptide; Organometallic compounds; Trends

Fund program: Natural National Science Foundation of China (81960320, 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); Natural Science Foundation of Sichuan Province (2023NSFSC0635); Science and Technology Project of Sichuan Provincial Health Commission (23LCYJ023)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230822-00030

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasms, NEN)是一类高度异质性的肿瘤,可起源于全身各个系统及器官,最常见部位是胃肠道和肺^[1]。在过去的30年中,NEN的发病

率增加了近6倍^[2]。胃肠胰(gastroenteropancreatic, GEP) NEN是最常见的亚类,占NEN总数的70%以上,在西方国家中已成为仅次于结直肠癌的第2大常见胃肠道肿瘤^[2-3]。根

据病理学分化程度, NEN 可分为分化良好的神经内分泌瘤 (neuroendocrine tumor, NET) 和分化差的神经内分泌癌 (neuroendocrine carcinoma, NEC) 2 种类型, 不同部位的 NEN 有不同的病理学命名、分类和分级。根据核分裂象计数和 (或) 细胞增殖核抗原 Ki-67 增殖指数, GEP NET 又被分为高、中、低 3 个级别 (即 G1、G2、G3 级)^[4]。

90% 的 NEN 表达生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR)。在 SSTR 的 5 个亚型中, 最常表达的是 SSTR2 和 SSTR5, 但不同肿瘤类型的表达存在较大差异^[5]。用放射性核素标记生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA) 可合成与 SSTR 特异性结合的放射性药物, 用于 NEN 病灶的检出、病情评估及肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)。PRRT 通过将治疗性核素标记多肽来靶向特定受体高表达的肿瘤细胞, 受体-肽复合物可通过内吞作用被内化聚集, 再通过射线杀伤肿瘤细胞^[5]。最常用于 PRRT 的药物是¹⁷⁷Lu 或⁹⁰Y 标记的 SSA, 其通过释放 β 射线引起 DNA 断裂, 进而导致细胞死亡^[6]。除了辐射对肿瘤细胞的直接杀伤作用外, β 射线还可以通过交叉火力效应和旁观者效应影响邻近细胞, 增强 PRRT 的疗效。前者是由于 β 射线的辐射范围比细胞直径大, 而后者是由靶细胞诱导的对附近其他细胞 (旁观者) 的生物效应^[7]。目前的临床实践中, PRRT 是 SSTR 表达阳性的 GEP NET 的二线治疗选择。PRRT 的主要目标是缓解症状, 阻止或减缓肿瘤进展, 改善总生存 (overall survival, OS)^[8]。本文主要介绍近年来 PRRT 在 NEN 治疗方面的研究现状, 并讨论未来的发展方向。

一、PRRT 的研究现状

PRRT 用于治疗转移性和不可能手术切除的 NEN 的临床研究已有约 30 年历史。截至目前, PRRT 被认为是 1 种系统、安全、有效的治疗选择, 已被纳入国内外主要学会的治疗规范或指南^[1, 9-11]。然而, 关于 PRRT 在 NEN 治疗中的有效定位、患者入选标准、治疗计划、剂量估计和反应评估等诸多方面, 仍有许多问题需要进一步研究。

1. PRRT 适用患者标准及治疗方法。在开始 PRRT 之前, 首先需要进行基线水平的¹¹¹In-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)-奥曲肽 SPECT 或⁶⁸Ga-DOTA-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE) PET/CT 检查。接受 PRRT 患者的病灶应有较高的 SSTR 表达, 而弥漫性肝脏和 (或) 骨骼疾病、肾功能受损等可能限制其应用。根据欧洲神经内分泌肿瘤学会的指南, PRRT 是 1 种治疗 SSTR 均质表达 (所有病变为阳性) 的进展性 SSTR 阳性 NET 的选择^[12]。

有几种放射性核素标记的 DOTA 衍生产品已用于 PRRT。⁹⁰Y-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽 (DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC) 由于肾毒性较高, 目前主要用于肝转移的局部治疗或一些临床试验。¹⁷⁷Lu-DOTATOC 和¹⁷⁷Lu-DOTATATE 更多用于 PRRT, 后者于 2018 年被美国食品与药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 批准用于 GEP NET。¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 的标准治疗方案是每 8 周 1 个疗程, 每次静脉输注 7.4 GBq, 共 4~6 个疗程; 如果出现剂量依赖性毒性反应, 可延长至 16 周^[13]。

2. PRRT 毒性反应及处理措施。常见毒性反应包括骨髓毒性和肾毒性。骨髓毒性通常是轻度 and 可逆的; 然而, 仍有 10% 的患者出现 WHO 3~4 级骨髓毒性, 但很少出现骨髓增生异常综合征或白血病^[14]。由于放射性多肽在肾间质中积累, PRRT 也可能引起肾毒性。研究表明, 在给药之前、给药期间和给药之后, 通过输注带有正电荷的氨基酸 (*L*-赖氨酸和 *L*-精氨酸) 可以减少肾脏的吸收剂量, 最多可减少 60%^[15]。这种氨基酸的输注可能会引起恶心和呕吐症状, 因此建议同时使用止吐药物。在每次使用¹⁷⁷Lu-DOTATATE 前, 应常规评估患者肝、肾功能及血常规等。一旦出现较重的毒性不良反应, 可能需要延长治疗间隔, 减少给药剂量, 甚至要停止治疗才能得到缓解^[14]。

部分 NEN 患者可能合并腹膜病变, PRRT 在控制 NEN 合并的腹膜疾病方面作用有限; 而且 PRRT 诱导的炎症反应可导致高达 22% 的弥漫性腹膜疾病患者 (特别是较大肿瘤病灶患者) 发生肠梗阻和 (或) 腹腔积液^[16]。这些并发症的发生可能是辐射引起的腹膜炎或麻痹性肠梗阻所致。文献也报道了其他肿瘤类似事件, 比如外照射治疗卵巢癌, 可通过在 PRRT 当天开始使用低剂量类固醇激素及在治疗后持续应用 2~4 周来预防^[17]。总之, PRRT 可能不是 NEN 合并腹膜弥漫性转移病例的治疗选择, 应仅用于严格选择的轻度腹膜受损病例。

3. 重要的研究进展。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 在 NET 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^[18-19]。虽然近年来陆续进行了许多关于 PRRT 的回顾性研究和单臂临床试验, 然而 PRRT 广泛应用于晚期进展 GEP NET 的真正转折点是临床 III 期随机对照试验 NETTER-1^[13]。该研究表明, 在 229 例进展性、不可切除的中肠 G1~G2 NET 患者中, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 联合最佳的支持治疗 (包括奥曲肽 30 mg) 优于每月单独给予奥曲肽 60 mg 的治疗; 治疗 20 个月后的无进展生存 (progression free survival, PFS) 率分别为 65.2% 和 10.8%。随着 NETTER-1 初步结果的发表, 国际科学界开始认识到 PRRT 的潜力。目前, 含有¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的 PRRT 已获得美国 FDA 和欧洲药品管理局的批准。最终的 OS 分析在最后 1 例患者随机分组后 5 年进行, 2 组的中位随访时间分别为 76.3 和 76.5 个月^[20], PRRT 组的中位 OS 为 48.0 个月, 对照组为 36.3 个月。在安全性方面, 与大剂量奥曲肽相比, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 患者具有良好的耐受性和安全性, 并显著改善了生活质量^[21]。同时服用氨基酸作为肾脏保护剂在预防辐射对肾脏的损伤中起着至关重要的作用。PRRT 的 WHO 3~4 级骨髓毒性发生率较低, 表明该剂量对红骨髓的危险并不高。这些结果被 1 项对 22 个研究的荟萃分析所证实, 该荟萃分析汇总了¹⁷⁷Lu-DOTATATE/DOTATOC 在 1 758 例晚期/无法手术 NET 患者中的疗效结果^[22]。合并后的部分缓解率为 25.0%~35.0%, 疾病控制率 (disease control rate, DCR) 为 80.0%; 这均表明了 PRRT 治疗 GEP NET 的有效性。

尽管 G3 级 NET 往往表现为 SSTR 低表达, 但系列回顾性研究证实该疗法对高增殖性疾病仍具有潜在的作用。G3 级 NET 的 PRRT 中位 PFS 为 19 个月, 而 Ki-67<55% 的 NEC 患者的

PFS 为 11 个月, Ki-67 较高的 NEC 患者的 PFS 仅为 4 个月^[23]。因此, 可考虑将 PRRT 用于具有以下特征的 G3 级 GEP NEN 患者: 生长抑素显像摄取增加, Ki-67 < 55%, 不可切除的病变, 功能状态合理 (Karnofski 评分 > 50%), 预期寿命至少为 3~6 个月^[24]。目前, 有 2 项随机对照试验正在研究 PRRT 在 G2 和 G3 级 GEP NEN 中的应用: NETTER-2 和 COMPOSE 试验, 预计 2 年内得出结果。对于 NEC 的 PRRT 应仅限于经过高度筛选的患者, 同时还应使用双显像剂, 即生长抑素和¹⁸F-FDG 的 PET/CT 显像, 同时排除病变显像结果不一致 (¹⁸F-FDG 阳性/SSTR 阴性) 的病例^[24]。

二、PRRT 的未来发展方向

目前人们更关注提高 PRRT 客观有效率和患者生存率的方法, 包括使用不同的放射性核素或放射性药物, 与不同药物 (如放射增敏剂) 联合治疗, 以及个体化给药剂量的实施等。

1. 改良的 PRRT 药物。¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的局限性之一是由于药物在体内代谢较快, 往往需要多次给药才能达到抗肿瘤效果。¹⁷⁷Lu-DOTA-伊文思蓝 (Evans blue, EB)-TATE 是作用持久的 PRRT 药物, 可以避免这种局限性。笔者所在的研究团队进行的 I 期临床研究探讨了¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 单剂量药物的安全性和剂量学特点^[25]。在接受治疗的 8 例患者中, 5 例接受¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 治疗, 3 例接受¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗, 所有患者在治疗后行连续多个时间点的全身 SPECT/CT 显像。和¹⁷⁷Lu-DOTATATE 相比, ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 的血液循环时间延长, 对肿瘤的辐射剂量可达约 7.9 倍。单次低剂量¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 治疗在高摄取⁶⁸Ga-DOTATATE 的 NEN 中安全有效^[25]。1.85 GBq 和 3.70 GBq 的¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 比 1.11 GBq 剂量更有效^[26]。针对¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 多周期递增剂量治疗 NET 的研究显示, 高达 3.97 GBq/周期的剂量递增耐受良好, 1.89 和 3.97 GBq/周期的¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 能有效控制肿瘤, 比 1.17 GBq/周期更有效^[27]。另 1 项研究比较了¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 与¹⁷⁷Lu-DOTATOC 治疗进展性 SSTR 阳性 NET 患者后器官和肿瘤的活性动力学, 结果显示与¹⁷⁷Lu-DOTATOC 相比, ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 治疗的 5 例患者中有 4 例的肿瘤剂量和给药活性更高 (中位比: 1.7, 范围: 0.9~3.9)^[28]。以上研究表明, 经过改良的¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE 通过 EB 与白蛋白结合, 增加了在血液中的停留时间, 可能在 PRRT 期间使更多的治疗剂量被吸收到靶组织中, 改善治疗效果。

2. SSTR 拮抗剂。尽管拮抗剂-受体复合物进入肿瘤细胞的内化程度较低, 但与 SSTR 激动剂相比, SSTR 拮抗剂却显示出良好的药代动力学特征, 特别是更高的肿瘤摄取值 (能够占据更多的结合位点, 解离率更低), 在肿瘤组织中的保留时间更长, 而在健康器官中的保留时间更短^[29]。受体拮抗剂不触发内化机制, 且结合受体后不易解离, 更适合作为 SSTR PET 显像探针^[30]。目前正在进行试验的 SSTR 拮抗剂类放射性药物主要是¹¹¹In-DOTA-生长抑素 (somatostatin, SST)-拮抗剂 (antagonists, ANT)、¹⁷⁷Lu-DOTA-*p*-NO₂-苯丙氨酸-环 (*D*-半胱氨酸-酪氨酸-*D*-色氨酸-赖氨酸-苏氨酸-半胱氨酸) *D*-酪氨酸-NH₂ [*p*-NO₂-Phe-cyclo (*D*-Cys-Tyr-*D*-Trp-Lys-Thr-Cys) *D*-Tyr-NH₂, BASS] 和¹⁷⁷Lu-DOTA-*p*-Cl-苯丙氨酸-环 (*D*-半胱氨酸-Aph (Hor)-*D*Aph (氨基甲酰基)-赖氨酸-苏氨酸-半胱氨酸) 酪氨酸-NH₂ [*p*-Cl-Phe-cyclo (*D*-Cys-Aph (Hor)-*D*Aph (carbamoyl)-Lys-Thr-Cys) Tyr-NH₂, JR11]^[31]。Baum 等^[32]最近首次发表了在 51 例晚期和进展性 NET 患者中使用 SSTR 拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-*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 [*p*-Cl-Phe-cyclo (*D*-Cys-Tyr-*D*-4-amino-Phe (carbamoyl)-Lys-Thr-Cys) *D*-Tyr-NH₂, LM3] 进行的人体研究。虽然该研究人群是异质的, 包括 69% 已接受¹⁷⁷Lu-DOTATOC 或¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗的病例, 但仍观察到高达 85% 的疾病缓解率, 骨髓毒性发生率低, 无肾毒性。值得注意的是, 基线⁶⁸Ga-DOTATOC 或 DOTATATE PET/CT 显像示, 51 例患者中有 37 例 (72.5%) 与 SSTR2 激动剂没有结合或结合程度较低, 这表明¹⁷⁷Lu-DOTATOC 或¹⁷⁷Lu-1, 4, 7-DOTATATE 参与的受体激动剂 PRRT 在这些患者中不可行; 而使用⁶⁸Ga-1, 4, 7-三氮杂壬烷-1-戊二酸-4, 7-二乙酸 (1, 4, 7-triazacyclononane-1-glutariac acid-4, 7-diacetic acid, NODA-GA)-LM3 显像示, 所有患者的肿瘤摄取大于正常肝实质。

3. 释放 α 粒子的核素。α 粒子具有更高的线性能量转移, 导致更多的肿瘤细胞 DNA 断裂, 从而增加细胞毒性。此外, α 粒子的软组织穿透范围较短 (40~100 μm), 从而减少了对正常组织的辐射^[33]。近年来 α 射线核素正越来越多地用于肿瘤核素靶向治疗, 不同 α 射线核素标记的探针已应用于血液系统恶性疾病、NEN、前列腺癌及黑色素瘤等^[34]。除了²²³Ra 已被批准用于临床治疗骨转移瘤外, 目前研究较多的是²²⁵Ac 和²¹²Pb^[35]。²¹²Pb-双功能金属螯合剂 (bifunctional metal chelator, DOTAM)-TATE 的第 1 项人体剂量递增治疗 NET 的试验结果显示, 10 例患者用药剂量最高, 为按体质量每个周期 2.50 MBq/kg。治疗耐受性良好, 最常见的治疗不良事件是恶心、疲劳和脱发; 没有与研究药物相关的严重治疗不良事件, 也没有患者需要延迟治疗或减少剂量。在推荐的 2 期剂量治疗的前 10 例患者中观察到 80% 的客观放射学反应^[36]。²²⁵Ac-DOTATATE 靶向疗法已在 32 例经¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗后病情稳定或进展的转移性 GEP NET 患者中进行了前瞻性研究, 在 24 例 (75%) 患者中检测到客观反应, 中位随访 8 个月无进展或死亡病例, 血液嗜铬粒蛋白 A 减少^[33]; 该研究为¹⁷⁷Lu-DOTATATE 难治性患者的治疗提供了新的治疗选择。另 1 项研究评估了²²⁵Ac-DOTATATE 靶向治疗 SSTR 表达的晚期转移性 GEP NET 患者的长期疗效, 结果显示²²⁵Ac-DOTATATE 靶向 α 治疗具有良好的效果, 即使在先前对¹⁷⁷Lu-DOTATATE 难治的患者中也能提高 OS 率, 并仅有短暂且可接受的不良反应^[37]。针对晚期副神经节瘤的研究显示, ²²⁵Ac-DOTATATE 治疗晚期副神经节瘤安全有效, 即使对先前的¹⁷⁷Lu-PRRT 难治性患者, 也有明显的益处^[38]。

4. 联合治疗提高 PRRT 疗效。PRRT 联合其他治疗的基本原理是不同治疗方法间潜在的协同效应, 但与单一治疗方法相比, 增加的毒性反应可能会抵消这种协同效应。在 1 项临床 II 期研究中, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 与节律的卡培他滨联合, 用于¹⁸F-FDG 阳性和 Ki-67 < 55% 的进展期 GEP NET^[39], 没有观察到肾毒性, 85% 的病例达到 DCR, 中位 PFS 为 31.4 个月, 中位 OS 未达到。PRRT 与卡培他滨联合替莫唑胺 (capecitabine combined with temozolomide, CAPTEM) 结合的治疗方式

也被称为“三明治”化疗-PRRT^[40]。方案如下:PRRT 后 2 周内给药 CAPTEM,然后休息 2 周,再重复 1 个 CAPTEM 周期,然后休息 1 个月,随后的 PRRT 周期在大约 3 个月后进行。因此,2 个 CAPTEM 周期夹在 2 个 PRRT 周期之间。采用这种治疗方案,84%患者达到了 DCR,而中位 PFS 和 OS 在中位随访 36 个月时未达到。就一线 PRRT 而言,印度的一系列研究探索了其卡培他滨联合治疗 45 例不可切除 NET 的疗效,结果令人鼓舞,中位 PFS 为 48 个月,30%的病例观察到部分缓解^[41]。2023 年第 20 届欧洲神经内分泌肿瘤学会年会公布的临床 I 期试验结果显示了¹⁷⁷Lu-DOTATATE 联合 PARP 抑制剂奥拉帕利治疗方案在 SSTR 阳性肿瘤治疗中的安全性和可行性,建议将奥拉帕利 400 mg(2 次/d)作为起始剂量,后续研究可能会增加到 600 mg(2 次/d)。目前大部分 PRRT 联合药物治疗 NET 的相关研究都显示出较有利的结果,提示联合疗法增强 PRRT 疗效的潜在有效性和可行性,这些研究成果或对中国 NET 临床治疗决策的制定具有一定提示作用。

5. 个体化剂量学评估。个体化医疗的观念越来越被人们所重视,研究个体化剂量学评估对治疗计划和管理的潜在优势至关重要。Garske-Román 等^[42]研究了剂量学指导的治疗方案对 200 例晚期 NET 患者预后和不良反应的影响。每个治疗周期由 7.4 GBq 的¹⁷⁷Lu-DOTATATE 联合混合氨基酸溶液组成,遵循标准临床实践重复治疗多个周期,直到肾脏吸收剂量达到 23 Gy,或直到其他原因需要停止治疗。在 68.5%的患者中,在超过 4 个周期后达到了 23 Gy 的肾脏目标吸收剂量,与在达到 23 Gy 之前必须停止治疗的患者相比,PFS 和 OS 显著延长(中位 PFS: 33 和 15 个月;中位 OS: 54 和 25 个月);没有观察到严重的辐射引起的肾毒性或超过 2 Gy 阈值的骨髓照射。考虑到这些研究结果,以及观察到的相同给药活性下辐射剂量的个体内和个体间差异,将个体化剂量学纳入临床实践可能会提高总给药活性和治疗周期数,从而优化 NETTER-1 试验建立的标准。

三、总结和展望

在过去 10 年中,PRRT 在 NEN 治疗方面取得了重大进展,对于转移性、不可切除的 SSTR 表达阳性的 NEN,PRRT 已成为一种效果显著且耐受性良好的治疗手段。作为 NEN 的一种二线治疗方法,PRRT 被纳入国内外主要学会的治疗规范及指南。正在进行的一系列临床试验将有助于解决 PRRT 许多悬而未决的问题,如治疗的最佳时机、给药策略(固定还是个体化)、患者及放射性核素的选择、并发症的处理等。未来的研究将更多聚焦于采取多种不同方法以提高 PRRT 的客观有效率和生存率,在寻求真正个性化治疗的过程中,推进 NEN 领域的精准医学进步。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 王浩:文献整理、论文撰写;张伟:论文修改;朱朝晖:研究指导、论文审阅

参 考 文 献

[1] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会.中国抗癌协会神经内分泌肿瘤整合诊治指南(精简版)[J].中国肿瘤临床, 2023, 50(8): 385-397. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221522. China Anti-Cancer Association Committee of Neuroendocrine. China

Anti-Cancer Association guideline for the diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasms(abridged version)[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2023, 50(8): 385-397. DOI:10.12354/j.issn.1000-8179.2023.20221522.

[2] 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.

[3] Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, et al. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas [J]. Neoplasia, 2017, 19(12): 991-1002. DOI:10.1016/j.neo.2017.09.002.

[4] 王妮,杨卫东,汪静.胃肠胰腺神经内分泌肿瘤分子成像的现状与发展方向[J].中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(8): 505-512. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200702-00267. Wang N, Yang WD, Wang J. Molecular imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; current status and future directions[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(8): 505-512. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200702-00267.

[5] Haider M, Das S, Al-Toubah T, et al. Somatostatin receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors [J]. Endocr Relat Cancer, 2021, 28(3): R81-R93. DOI:10.1530/ERC-20-0360.

[6] 何丽萌,邓颖,王安波,等.¹⁷⁷Lu-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 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE in the treatment of neuroendocrine tumors [J]. Acta Academiae Medicinae Sinicae, 2022, 44(6): 1102-1106. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.14463.

[7] Morris ZS, Wang AZ, Knox SJ. The radiobiology of radiopharmaceuticals[J]. Semin Radiat Oncol, 2021, 31(1): 20-27. DOI:10.1016/j.semradonc.2020.07.002.

[8] Del Olmo-García MI, Prado-Wohlwend S, Bello P, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TATE in patients with advanced GEP NENS: present and future directions [J]. Cancers (Basel), 2022, 14(3): 584. DOI: 10.3390/cancers14030584.

[9] 中国抗癌协会神经内分泌肿瘤专业委员会.中国抗癌协会神经内分泌肿瘤诊治指南(2022 年版)[J].中国癌症杂志, 2022, 32(6): 545-580. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.010. Society of Neuroendocrine Neoplasm of China Anti-Cancer Association. China Anti-Cancer Association guideline for diagnosis and treatment of neuroendocrine neoplasm (2022 edition) [J]. Chin Oncol, 2022, 32(6): 545-580. DOI:10.19401/j.cnki.1007-3639.2022.06.010.

[10] Fassnacht M, Assie G, Baudin E, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [J]. Ann Oncol, 2020, 31(11): 1476-1490. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2099.

[11] González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018) [J]. Clin Transl Oncol, 2019, 21(1): 55-63. DOI:10.1007/s12094-018-1980-7.

[12] Pavel M, Valle JW, Eriksson B, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasms; systemic therapy-biotherapy and novel targeted agents [J]. Neuroendocrinology, 2017, 105(3): 266-280. DOI:10.1159/000471880.

[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] Hicks RJ, Kwekkeboom DJ, Krenning E, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine neoplasia: peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogues [J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3): 295-309. DOI:10.1159/000475526.
- [15] Taylor CA, Shankar A, Gaze MN, et al. Renal protection during ¹⁷⁷lutetium DOTATATE molecular radiotherapy in children: a proposal for safe amino acid infusional volume during peptide receptor radionuclide therapy[J]. *Nucl Med Commun*, 2022, 43(2): 242-246. DOI:10.1097/MNM.0000000000001497.
- [16] Merola E, Prasad V, Pascher A, et al. Peritoneal carcinomatosis in gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms: clinical impact and effectiveness of the available therapeutic options[J]. *Neuroendocrinology*, 2020, 110(6): 517-524. DOI:10.1159/000503144.
- [17] Merola E, Grana CM. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): innovations and improvements[J]. *Cancers (Basel)*, 2023, 15(11): 2975. DOI:10.3390/cancers15112975.
- [18] 刘会攀,陈跃.放射性核素诊治神经内分泌肿瘤的应用进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(9): 564-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.
- Liu HP, Chen Y. Application progress of radionuclide imaging and therapy in neuroendocrine tumors[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(9): 564-567. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.
- [19] 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 drug therapy for neuroendocrine tumors[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 42(11): 692-695. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210416-00122.
- [20] Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2021, 22(12): 1752-1763. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00572-6.
- [21] Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the phase III NETTER-1 trial[J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(25): 2578-2584. DOI:10.1200/JCO.2018.78.5865.
- [22] 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.
- [23] 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.
- [24] Sorbye H, Grande E, Pavel M, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for digestive neuroendocrine carcinoma [J]. *J Neuroendocrinol*, 2023, 35(3): e13249. DOI:10.1111/jne.13249.
- [25] Wang H, Cheng Y, Zhang J, et al. Response to single low-dose ¹⁷⁷Lu-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.
- [26] Liu Q, Cheng Y, Zang J, et al. Dose escalation of an Evans blue-modified radiolabeled somatostatin analog ¹⁷⁷Lu-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.
- [27] Liu Q, Zang J, Sui H, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of late-stage neuroendocrine tumor patients with multiple cycles of ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 386-392. DOI:10.2967/jnumed.120.248658.
- [28] Hänscheid H, Hartrampf PE, Schirbel A, et al. Intraindividual comparison of [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-EB-TATE and [¹⁷⁷Lu]Lu-DOTA-TOC[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(8): 2566-2572. DOI:10.1007/s00259-020-05177-z.
- [29] Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin receptor antagonists for imaging and therapy[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(Suppl 2): 61S-66S. DOI:10.2967/jnumed.116.186783.
- [30] 谢卿,朱华,刘特立,等.生长抑素受体拮抗剂⁶⁸Ga-NOTA-JR11的制备及其 microPET 显像[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2019, 39(8): 473-477. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.006.
- Xie Q, Zhu H, Liu TL, et al. Preparation and microPET imaging of somatostatin receptor antagonist ⁶⁸Ga-NOTA-JR11 [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 39(8): 473-477. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.08.006.
- [31] 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.
- [32] 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.
- [33] 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.
- [34] 杨卫东,汪静. α 射线肿瘤核素靶向治疗新进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2021, 41(9): 558-561. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139.
- Yang WD, Wang J. New advances in α-ray tumor nuclide targeting therapy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 41(9): 558-561. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200407-00139.
- [35] 马俊,欧蕾,饶梓娟,等. ²²⁵Ac 用于核素靶向治疗的临床应用及研究进展[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(1): 52-54. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210721-00243.
- Ma J, Ou L, Rao ZJ, et al. Clinical application and research progress of ²²⁵Ac for nuclide targeted therapy [J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 43(1): 52-54. DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20210721-00243.
- [36] 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-esc-

- lation clinical trial[J]. J Nucl Med, 2022, 63(9): 1326-1333. DOI:10.2967/jnumed.121.263230.
- [37] Ballal S, Yadav MP, Tripathi M, et al. Survival outcomes in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients receiving concomitant ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy and capecitabine; a real-world scenario management based long-term outcome study[J]. J Nucl Med, 2023, 64(2): 211-218. DOI:10.2967/jnumed.122.264043.
- [38] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of ²²⁵Ac-DOTATATE targeted alpha therapy in metastatic paragangliomas: a pilot study[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2022, 49(5): 1595-1606. DOI:10.1007/s00259-021-05632-5.
- [39] Nicolini S, Bodei L, Bongiovanni A, et al. Combined use of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and metronomic capecitabine (Lu-X) in FDG-positive gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(10): 3260-3267. DOI:10.1007/s00259-021-05236-z.
- [40] Parghane RV, Ostwal V, Ramaswamy A, et al. Long-term outcome of "Sandwich" chemo-PRRT: a novel treatment strategy for metastatic neuroendocrine tumors with both FDG- and SSTR-avid aggressive disease[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2021, 48(3): 913-923. DOI:10.1007/s00259-020-05004-5.
- [41] Satapathy S, Mittal BR, Sood A, et al. Peptide receptor radionuclide therapy as first-line systemic treatment in advanced inoperable/metastatic neuroendocrine tumors[J]. Clin Nucl Med, 2020, 45(9): e393-e399. DOI:10.1097/RLU.0000000000003170.
- [42] Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate therapy in 200 patients with advanced metastasized neuroendocrine tumours (NETs): feasibility and impact of a dosimetry-guided study protocol on outcome and toxicity[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2018, 45(6): 970-988. DOI:10.1007/s00259-018-3945-z.

(收稿日期:2023-08-22)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

关于投稿提供伦理委员会批准文件及受试对象知情同意书的通告

根据中华医学会杂志社的相关规定,当论文的主体是以人为研究对象时,作者应该说明其遵循的程序是否符合伦理审核委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准,并提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书;当论文主体以动物为研究对象时,需说明是否遵循了单位和国家有关实验动物管理和使用的规定,如获得审查批准,应提交实验动物伦理审查委员会审批文件和批准文号。

医学论文中有关实验动物描述的要求

在医学论文的描述中,凡涉及到实验动物者,在描述中应符合以下要求:(1)品种、品系描述清楚;(2)强调来源;(3)遗传背景;(4)微生物学质量;(5)明确体质量;(6)明确等级;(7)明确饲养环境和实验环境;(8)明确性别;(9)有无质量合格证;(10)有对饲养方式的描述(如饲养类型、营养水平、照明方式、温度、湿度要求);(11)所有动物数量准确;(12)详细描述动物的健康状况;(13)对实验动物的处理方式有单独清楚的交代;(14)全部有对照,部分可采用双因素方差分析。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体(SPF)级;四级为无菌级(包括悉生动物)。卫生部课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。

本刊编辑部