

## · 神经内分泌肿瘤诊疗一体化 ·

# $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗神经内分泌肿瘤的安全性和有效性

何丽萌<sup>1</sup> 刘楠<sup>1</sup> 邓颖<sup>1</sup> 李红梅<sup>2</sup> 陈跃<sup>2</sup> 张伟<sup>1</sup><sup>1</sup>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;<sup>2</sup>西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像四川省重点实验室,泸州 646000

通信作者:张伟, Email: zhangwsdc@uestc.edu.cn

**【摘要】** 目的 探索 $^{177}\text{Lu}$ -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)用于神经内分泌肿瘤(NEN)患者的疗效和不良反应。方法 回顾性纳入 2019 年 10 月至 2021 年 6 月间在西南医科大学附属医院接受 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗的 36 例转移性 NEN 患者[男 26 例、女 10 例,年龄(43.5±12.9)岁]。采用不良事件通用术语标准 5.0 版进行毒性评估。根据实体瘤疗效评价标准(RECIST)1.1 版确定疾病进展和肿瘤反应。采用 Cox 比例风险模型分析无进展生存(PFS)和总生存(OS)的预后因素。结果 36 例患者的中位随访时间为 19.8 个月,中位 PFS 为 24.0 个月,未达到中位 OS。WHO Ⅲ级[PFS;风险比(HR)=3.59, 95% CI: 1.10~11.73, P=0.025; OS; HR=7.85, 95% CI: 1.50~41.10, P=0.004]、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 阳性(PFS; HR=3.05, 95% CI: 1.04~8.93, P=0.033; OS; HR=5.90, 95% CI: 1.04~33.49, P=0.025)以及肽受体放射性核素治疗(PRRT)前接受了全身化疗(PFS; HR=2.79, 95% CI: 1.01~7.73, P=0.039; OS; HR=5.56, 95% CI: 1.01~30.57, P=0.026)是 PFS 和 OS 的预后因素。一过性不良反应包括疲劳(27.8%, 10/36)和恶心(5.6%, 2/36),最常见的实验室毒性是淋巴细胞减少(11.1%, 4/36),其次是轻度肾毒性(8.3%, 3/36)和轻度肝损伤(5.6%, 2/36)。结论  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE PRRT 是有效且患者耐受性良好的 NEN 治疗方法。WHO Ⅲ级、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 阳性及 PRRT 前接受过全身化疗的 NEN 患者的 PFS 和 OS 较短。

**【关键词】** 神经内分泌瘤;受体,肽;有机金属化合物;同位素标记;镥**基金项目:**国家自然科学基金(81960320);四川省自然科学基金(23NSFSC1548)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230818-00024

## Safety and efficacy of $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE for neuroendocrine neoplasms

He Limeng<sup>1</sup>, Liu Nan<sup>1</sup>, Deng Ying<sup>1</sup>, Li Hongmei<sup>2</sup>, Chen Yue<sup>2</sup>, Zhang Wei<sup>1</sup><sup>1</sup>Department 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; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Zhang Wei, Email: zhangwsdc@uestc.edu.cn

**【Abstract】** **Objective** To explore the efficacy and adverse effects of  $^{177}\text{Lu}$ -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (DOTATATE) in patients with neuroendocrine neoplasms (NEN). **Methods** From 2019 to June 2021, 36 patients (26 males, 10 females; age (43.5±12.9) years) with metastatic NEN who were treated with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University were retrospectively analyzed. Toxicities were assessed by using the common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0. Disease progression and tumor response were determined according to the response evaluation criteria in solid tumors (RECIST) version 1.1. Prognostic factors for progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) were analyzed by Cox proportional-hazards model. **Results** Of 36 patients, the median follow-up time was 19.8 months, the median PFS was 24 months, and the median OS was not reached. The WHO grade Ⅲ (hazard ratio (HR)=3.59, 95% CI: 1.10-11.73, P=0.025; OS; HR=7.85, 95% CI: 1.50-41.10, P=0.004),  $^{18}\text{F}$ -FDG positive (PFS; HR=3.05, 95% CI: 1.04-8.93, P=0.033; OS; HR=5.90, 95% CI: 1.04-33.49, P=0.025), and received systemic chemotherapy before peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) (PFS; HR=2.79, 95% CI: 1.01-7.73, P=0.039; OS; HR=5.56, 95% CI: 1.01-30.57, P=0.026) were prognostic factors for PFS and OS. Transient side effects included fatigue (27.8%, 10/36), nausea (5.6%, 2/36), and the most common laboratory toxicities were lymphocytopenia (11.1%, 4/36), followed by mild renal toxicity (8.3%, 3/36) and mild liver injury (5.6%, 2/36). **Conclusions** PRRT with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE is an

effective and well-tolerated treatment in patients with NEN. PFS and OS are shorter in patients who are WHO grade III NEN,  $^{18}\text{F}$ -FDG positive, and received systemic chemotherapy before PRRT.

**【Key words】** Neuroendocrine tumors; Receptors, peptide; Organometallic compounds; Isotope labeling; Lutetium

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81960320); Natural Science Foundation of Sichuan Province (23NSFSC1548)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20230818-00024

神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasms, NEN) 是 1 种少见的异质性恶性肿瘤,好发于胃肠道、胰腺和肺<sup>[1]</sup>。近年来,NEN 的发病率和患病率均有所上升<sup>[2]</sup>。大多数 NEN 患者诊断时已是疾病晚期,无法行根治性手术<sup>[3]</sup>。生长抑素类似物 (somatostatin analog, SSA) 治疗、全身化疗、靶向治疗和肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 是晚期 NET 患者的治疗选择<sup>[4]</sup>。NETTER-1 III 期临床试验结果显示,在分化良好的转移性中肠 NET 患者中,与应用高剂量长效奥曲肽相比,使用  $^{177}\text{Lu}$ -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) 进行 PRRT 在无进展生存 (progression-free survival, PFS) 和总生存 (overall survival, OS) 方面均有统计学上的显著获益<sup>[4]</sup>。基于临床试验结果,美国食品与药品监督管理局和欧洲药品管理局陆续批准  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 用于治疗生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 阳性的胃肠胰 (gastroenteropancreatic, GEP) NEN。国外关于 PRRT 疗效的研究相对较多,大多数研究都表明  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 有效且不良反应有限<sup>[5-6]</sup>; 针对中国人群的相关报道却很少见。本研究旨在对 1 组转移性 NEN 患者的 PRRT 反应进行分析。

## 资料与方法

1. 研究对象。回顾性分析 2019 年 10 月至 2021 年 6 月在西南医科大学附属医院接受  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗的 36 例 NEN 患者,其中男 26 例、女 10 例,年龄 (43.5±12.9) 岁。纳入标准:(1) 病理证实的无法手术切除的原发或转移性 NEN;(2) 治疗前 3 个月内  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT 显像提示病灶有明显显像剂摄取 (Krenning 评分 > 2 分);(3) PRRT 期间未接受除 SSA 之外的其他抗肿瘤治疗;(4) WBC 计数  $\geq 3.0 \times 10^9/\text{L}$ , PLT  $\geq 75 \times 10^9/\text{L}$ , RBC 计数  $\geq 3 \times 10^{12}/\text{L}$ , Hb  $\geq 80 \text{ g/L}$ , 血肌酐 < 17 mg/L, 总胆红素 < 正常上限 3 倍, 白蛋白  $\geq 30 \text{ g/L}$ 。排除标准:(1) 妊娠或哺乳期妇

女;(2) 患有严重的急性伴随疾病;(3) 患有严重的无法控制的精神疾病;(4) 泌尿系统严重梗阻患者;(5) 严重肾功能或肝功能损伤患者。本研究经西南医科大学附属医院机构审查委员会批准 [批件号:西南医大附院 (2019) 324 号], 并获得患者的知情同意。

2. PRRT 流程。在 PRRT 前 30 min, 输注标准氨基酸 (精氨酸和赖氨酸) 混合物并持续约 4 h。在氨基酸输注前, 嘱患者口服 4 mg 地塞米松和 4 mg 昂丹司琼以避免恶心和呕吐。在 20~30 min 内缓慢静脉推注约 50 ml 生理盐水, 其中含  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (由西南医科大学附属医院核医学科自主合成), 给药剂量根据患者肿瘤负荷、体质量、伴随疾病、实验室检查结果在标准剂量 7.4 GBq 的基础上进行适当调整。建议患者在输注  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 前后补充水 1.0~1.5 L, 并尽可能频繁地排尿。在治疗结束后对患者进行询问, 以了解患者自述的症状和不耐受情况。所有患者治疗前后行  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE (由西南医科大学附属医院核医学科自主合成) PET/CT (uMI780; 上海联影医疗科技股份有限公司) 显像。

3. 毒性分析。毒性由不良事件通用术语标准 5.0 确定, 定义为 PRRT 期间和 3 个月内新出现的 2 级或以上毒性。具体而言, 血液毒性、WBC 减少、贫血、淋巴细胞减少和血小板减少标准分别为 WBC 计数 <  $3 \times 10^9/\text{L}$ 、Hb < 100 g/L、淋巴细胞 <  $1 \times 10^9/\text{L}$  和 PLT <  $75 \times 10^9/\text{L}$ ; 肾毒性定义为肾小球滤过率 < 50 ml/min; 肝毒性定义为胆红素 > 正常值上限的 1.5 倍, 丙氨酸氨基转移酶 > 正常值上限的 3 倍, 天冬氨酸氨基转移酶 > 正常值上限的 3 倍。

4. 疗效评价。使用实体瘤疗效评价标准 (response evaluation criteria in solid tumors, RECIST) 1.1 对 PRRT 前后的影像学肿瘤进展情况进行分析。有 6 例患者在接受首次 PRRT 疗程后出现进展 (其中 2 例在 6 个月时发现进展, 4 例在 12 个月时发现进展), 并在之后接受了额外的 PRRT。OS 以首次 PRRT 疗程的第 1 个周期为基础进行计算。出于统计学目的, 分析中使用了首次 PRRT 后病情进展的时间。但是对再接受 PRRT 的患者, 将每个不同 PRRT 疗

程的第 1 个周期作为疾病进展基线,以便对接受再治疗的患者进行单独比较。

5. 统计学处理。采用 IBM SPSS 19.0 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;定性资料以频数(百分比)表示。OS 的事件终点是任何原因导致的死亡,PFS 的事件终点是病情进展或死亡。采用 Kaplan-Meier 曲线进行生存分析,采用单变量分析探索与生存相关的因素;进一步使用 Cox 比例风险模型确定 PFS 和 OS 的影响因素。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料。36 例 NEN 患者中,32 例为晚期 GEP NEN,4 例为原发病灶不明的 NEN 患者;50.0% (18/36) 为胰腺原发 NEN,61.1% (22/36) 为功能性肿瘤,69.4% (25/36) 分级为 WHO I、II 级。肝脏为最常见的转移部位 (72.2%, 26/36),且大多数患者 (55.6%, 20/36) 的肝脏肿瘤负荷  $< 25\%$ 。每例患者平均接受了 3 个(范围:1~8 个)周期的 PRRT。 $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 的活度为  $(7.99 \pm 1.07)$  GBq(范围:5.18~10.36 GBq)。在接受 PRRT 之前,分别有 69.4% (25/36)、63.9% (23/36)、50.0% (18/36)、30.6% (11/36) 和 16.7% (6/36) 的患者分别接受了原发性肿瘤切除术、SSA 治疗、肝脏介入治疗、全身化疗和靶向治疗。所有患者的 SSTR 显像结果为阳性。

2. 不良反应情况。分别有 5.6% (2/36) 和 27.8% (10/36) 患者出现急性恶心及短暂疲倦。PRRT 治疗 3 个月内,分别有 11.1% (4/36)、2.8% (1/36)、2.8% (1/36)、8.3% (3/36) 及 5.6% (2/36) 的患者出现 3 或 4 级淋巴细胞减少、3 级贫血、轻度全血细胞减少、轻度肾毒性及轻度肝损伤。

3. PFS 和 OS。36 例患者的随访时间中位数为

19.8 个月,中位 PFS 为 24.0 个月,未达到中位 OS (图 1)。WHO III 级、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET 阳性以及 PRRT 前接受了全身化疗是 PFS 和 OS 的影响因素(表 1)。

4. PRRT 再治疗。6 例再接受 PRRT 的患者中,4 例出现部分反应,1 例病情稳定,1 例病情进展。其中 1 例完成 2 个疗程的患者,疾病几乎完全缓解,在结束第 8 个周期的  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗后,病灶在  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE PET/CT 图像上几乎不可见(图 2)。

## 讨 论

本研究患者队列多样,异质性很强,其中包括性别分布不均、年龄跨度大、多个原发肿瘤部位以及不同的 WHO 分级。本研究队列中位随访时间为 19.8 个月,中位 PFS 为 24.0 个月,未达到中位 OS。这与美国的 1 项研究结果相似,该研究纳入了 78 例 G1~G3 期的多种原发部位的 NEN 患者,结果显示中位 PFS 为 21.6 个月,未达到中位 OS,而小肠 NEN 患者较其他部位 NEN 患者的预后更好<sup>[7]</sup>。澳大利亚的 1 项相似患者队列研究也得出了 22.9 个月的预计中位 PFS<sup>[5]</sup>。1 项针对转移性、分化良好的小肠 NEN 患者的研究提示,患者 PFS 约为 33.0 个月,OS 为 61.0 个月<sup>[8]</sup>,这与 NETTER-1 研究的患者队列和结果相似<sup>[9]</sup>。本研究结果与 NETTER-1 研究结果之间的差异可能是原发肿瘤位置和分级的差异所致。

本研究显示,WHO III 级 NEN 的 PFS 和 OS 缩短风险明显增加。这与几个已报道的研究结果一致,这些研究指出了 PRRT 反应中基于分级的异质性<sup>[10-11]</sup>。本研究还发现, $^{18}\text{F}$ -FDG 阳性 NEN 的 PFS 和 OS 往往较短,这与几项研究结果相似<sup>[12]</sup>。这些研究指出, $^{18}\text{F}$ -FDG PET 阳性可独立预测 PRRT 对 NEN 的疗效。Binderup 等<sup>[12]</sup>认为, $^{18}\text{F}$ -FDG PET 比 WHO 分级更适合对所有 NEN 进行风险分类。本研

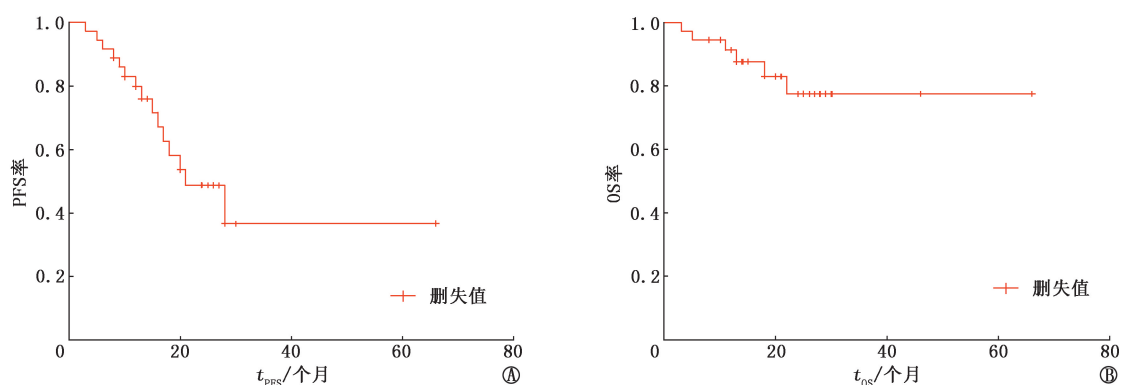


图 1 36 例神经内分泌肿瘤(NEN)患者接受 $^{177}\text{Lu}$ -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE)治疗后的无进展生存(PFS;A)和总生存(OS;B)曲线

表 1 36 例 NEN 患者接受<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗后 PFS 和 OS 的影响因素

因素	PFS				OS			
	HR	95% CI	χ <sup>2</sup> 值	P 值	HR	95% CI	χ <sup>2</sup> 值	P 值
男性	0.63	0.21~1.88	0.71	0.400	0.69	0.13~3.80	0.18	0.672
胰腺原发	1.23	0.41~3.65	0.14	0.710	1.17	0.21~6.57	0.03	0.860
手术	0.67	0.23~1.93	0.56	0.453	1.02	0.19~5.58	0.00	0.986
WHO III 级	3.59	1.10~11.73	5.05	0.025	7.85	1.50~41.10	8.09	0.004
<sup>18</sup> F-FDG PET 阳性	3.05	1.04~8.93	4.54	0.033	5.90	1.04~33.49	5.00	0.025
年龄	0.62	0.22~1.76	0.83	0.363	1.12	0.23~5.55	0.02	0.893
PRRT 前接受了全身化疗	2.79	1.01~7.73	4.25	0.039	5.56	1.01~30.57	4.93	0.026
肝脏介入治疗	1.40	0.50~3.93	0.40	0.527	0.90	0.18~4.49	0.02	0.892
肝脏肿瘤负荷(≥25%)	2.30	0.81~6.55	2.54	0.111	1.01	0.18~5.73	0.00	0.987

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,HR 为风险比,NEN 为神经内分泌肿瘤,OS 为总生存,PFS 为无进展生存,PRRT 为肽受体放射性核素治疗

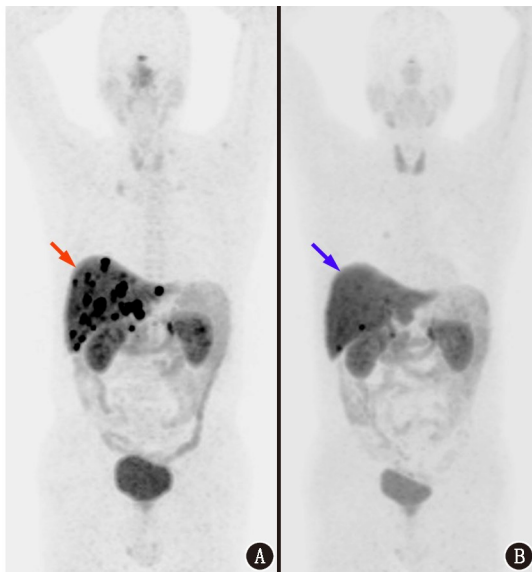


图 2 胰腺神经内分泌肿瘤患者(男,50 岁)<sup>68</sup>Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽(DOTATATE)PET/CT 显像图(箭头示病灶)。A. 患者在接受<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗前 PET/CT 显像示肝脏大量转移灶,显像剂摄取明显增高;B. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗 2 个疗程后,PET/CT 显像示基线病灶几乎完全消失

究还发现,在 PRRT 前接受全身化疗的患者的 PFS 和 OS 远低于 PRRT 前未接受化疗的患者,这可能是因为在 PRRT 前接受化疗的患者的疾病更具侵袭性,这与<sup>18</sup>F-FDG PET 结果相符。这些发现与 Swiha 等<sup>[13]</sup>的研究结果相吻合,后者的研究也表明在 PRRT 前接受化疗的患者疾病进展和死亡的风险更高。

在本研究中,患者最常见的不良反应是短暂的轻度疲劳,这可能与接受 PRRT 前使用的药物有关,如依维莫司、卡培他滨和替莫唑胺。仅少量患者因输注氨基酸出现恶心,但无人出现呕吐,这可能与预防性使用止吐药有关。没有观察到 2 级以上的 WBC 减少,这可能与 PRRT 后进行预防性升白治疗

有关。分别有 2.8%(1/36)和 11.1%(4/36)的患者出现 3 或 4 级贫血和淋巴细胞减少,这些不良反应大多在针对性治疗后消失。没有证据表明<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 会引起肾毒性,有 2 例慢性肾功能衰竭是由肿瘤引起的。另 1 例出现轻度肾功能不全的患者在 PRRT 期间和之后也出现了全血细胞减少;经证实,该病例患有系统性红斑狼疮,这可能是导致全血细胞减少和肾功能不全的原因。肝脏生化损伤的发生率较低,这可能与疾病的严重程度以及患者在 PRRT 之前接受了广泛的肝脏预处理有关。2 例患有腹膜后肿瘤的患者出现回肠梗阻,可能为肿瘤进展压迫肠道所致。

在本研究中,有 6 例患者在肿瘤进展后再接受了 PRRT。先前的研究表明,这种治疗模式安全且不良反应较少<sup>[14]</sup>。本研究结果表明,大多数患者在随后的每个 PRRT 周期中都对治疗产生了反应,症状反应比影像反应更明显。由于接受再治疗的患者较少,无法从基础数据中得出确切结论,但本研究中的大多数再接受 PRRT 的 NET 患者对后续治疗疗程有反应,1 例完成 2 个疗程 PRRT 的患者对再治疗反应明显,在解剖学上获得完全缓解。

本研究有一些局限性,包括样本量小、队列异质性以及约半数患者未完成首次疗程。此外,本研究是单中心研究,可能存在患者选择偏倚。最后,与其他研究进行比较时应谨慎,因为治疗流程、使用的放射性药物、患者群体和疾病分期都可能存在差异。综上所述,本研究表明<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 对 NET 患者有效且耐受性良好。WHO III 级、<sup>18</sup>F-FDG PET 阳性及 PRRT 前接受过全身化疗的 NET 患者的 PFS 和 OS 较短。未来需要开展更大规模的前瞻性研究,以确定单次或多次使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗的安全性和治疗获益。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 何丽萌:研究设计与实施、论文撰写、统计学分析;刘楠、张伟:研究设计与实施;邓颖:数据采集、统计学分析;李红梅:数据采集、论文撰写;陈跃、张伟:研究指导、论文修改、经费支持

### 参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 中国临床肿瘤学会神经内分泌肿瘤专家委员会.中国胃肠胰神经内分泌肿瘤专家共识(2022年版)[J].中华肿瘤杂志, 2022, 44(12): 1305-1329. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220812-00550.  
Expert Committee on Neuroendocrine Neoplasms, Chinese Society of Clinical Oncology. Chinese expert consensus on gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms (2022 edition)[J]. Chin J Oncol, 2022, 44(12): 1305-1329. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20220812-00550.
- [3] Christophe MD, Hindié E, Kebebew E, et al. Molecular imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: current status and future directions[J]. J Nucl Med, 2016, 57(12): 1949-1956. DOI: 10.2967/jnumed.116.179234.
- [4] Koffas A, Toumpanakis C. Comparative safety review of the current therapies for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Expert Opin Drug Saf, 2021, 20(3): 321-334. DOI: 10.1080/14740338.2021.1867097.
- [5] Lin E, Chen T, Little A, et al. Safety and outcomes of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumours: experience in New South Wales, Australia[J]. Intern Med J, 2019, 49(10): 1268-1277. DOI: 10.1111/imj.14336.
- [6] Sitani K, Parghane RV, Talole S, et al. Long-term outcome of indigenously <sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT in patients with metastatic advanced neuroendocrine tumours: a single institutional observation in a large tertiary care setting[J]. Br J Radiol, 2021, 94(1117): 20201041. DOI: 10.1259/bjr.20201041.
- [7] Kipnis ST, Hung M, Kumar S, et al. Laboratory, clinical, and survival outcomes associated with peptide receptor radionuclide therapy in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. JAMA Netw Open, 2021, 4(3): e212274. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.2274.
- [8] Sabet A, Dautzenberg K, Haslerud T, et al. Specific efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine[J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 42(8): 1238-1246. DOI: 10.1007/s00259-015-3041-6.
- [9] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. N Engl J Med, 2017, 376(2): 125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427.
- [10] Carlsen EA, Fazio N, Granberg D, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study [J]. Endocr Relat Cancer, 2019, 26(2): 227-239. DOI: 10.1530/ERC-18-0424.
- [11] Nicolini S, Bodei L, Bongiovanni A, et al. Combined use of <sup>177</sup>Lu-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.
- [12] Binderup T, Knigge U, Johnbeck CB, et al. <sup>18</sup>F-FDG PET is superior to WHO grading as a prognostic tool in neuroendocrine neoplasms and useful in guiding PRRT: a prospective 10-year follow-up study [J]. J Nucl Med, 2021, 62(6): 808-815. DOI: 10.2967/jnumed.120.244798.
- [13] Swiha MM, Sutherland D, Sistani G, et al. Survival predictors of <sup>177</sup>Lu-Dotatate peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with progressive well-differentiated neuroendocrine tumors (NETS) [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2022, 148(1): 225-236. DOI: 10.1007/s00432-021-03672-w.
- [14] Sitani K, Parghane R, Talole S, et al. The efficacy, toxicity and survival of salvage retreatment PRRT with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in patients with progressive NET following initial course of PRRT [J]. Br J Radiol, 2022, 95(1137): 20210896. DOI: 10.1259/bjr.20210896.

(收稿日期:2023-08-18)