

## 基于 DOTATATE 的 $\alpha/\beta$ 放射性核素治疗神经内分泌肿瘤的研究进展

黄德龙<sup>1</sup> 吴俊豪<sup>2</sup> 何雨航<sup>1</sup> 韩远航<sup>1</sup> 张春波<sup>1</sup> 杨邱亚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>西南医科大学临床医学院, 泸州 646000; <sup>2</sup>西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像学四川省重点实验室、四川省院士(专家)工作站, 泸州 646000

通信作者: 吴俊豪, Email: 934840168@qq.com

**【摘要】** 神经内分泌肿瘤(NEN)是1种起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤。NEN的肿瘤细胞表面存在过表达的生长抑素受体(SSTR)。给予放射性标记的生长抑素类似物(SSA),通过其与过表达SSTR结合进行治疗的方法,为肽受体放射性核素疗法(PRRT)。基于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)的 $\alpha/\beta$ 放射性核素治疗就是PRRT中具有代表性的1种治疗方法。该文主要介绍基于DOTATATE的 $\alpha/\beta$ 放射性核素治疗及其相关联合治疗、药物的毒性与安全性的研究进展,展望对NEN治疗具有临床价值的方式。

**【关键词】** 神经内分泌瘤;放射性同位素; $\alpha$ 粒子; $\beta$ 粒子;发展趋势

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220707-00216

### Progress of studies on DOTATATE-based $\alpha/\beta$ radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasm

Huang Delong<sup>1</sup>, Wu Junhao<sup>2</sup>, He Yuhang<sup>1</sup>, Han Yuanhang<sup>1</sup>, Zhang Chunbo<sup>1</sup>, Yang Qiuya<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Clinical Medicine, Southwest Medical University, Luzhou 646000, China; <sup>2</sup>Department of Nuclear Medicine, the Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Nuclear Medicine and Molecular Imaging Key Laboratory of Sichuan Province, Academician (Expert) Workstation of Sichuan Province, Luzhou 646000, China

Corresponding author: Wu Junhao, Email: 934840168@qq.com

**【Abstract】** Neuroendocrine neoplasm (NEN) is a type of heterogeneous tumor that originates from peptidergic neurons and neuroendocrine cells. The presence of over-expressed somatostatin receptors (SSTR) on the surface of NEN tumor cells has led to the administration of radiolabeled somatostatin analogs (SSA) in combination with over-expressed SSTR, which is called peptide receptor radionuclide therapy (PRRT). The 1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide (DOTATATE)-based  $\alpha/\beta$  radionuclide therapy is one of the representative therapeutic methods of PRRT. This article reviews the progress of research on  $\alpha/\beta$  radionuclide therapy based on DOTATATE and its related combination therapy, drug toxicity and safety, as well as expectation for modalities with clinical value for NEN treatment.

**【Key words】** Neuroendocrine tumors; Radioisotopes; Alpha particles; Beta particles; Trends

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20220707-00216

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是1种起源于肽能神经元和神经内分泌细胞的异质性肿瘤,胃肠道和胰腺的发生率最高<sup>[1]</sup>。在过去的30年里,NEN的发病率不断上升,其中美国的NEN发病率就上升了6倍多<sup>[2-3]</sup>。手术是其首选治疗方法,但是大约60%的患者在随访期间出现转移,导致手术治疗效果并不理想<sup>[4]</sup>。已知在人体可以表达出5种G蛋白偶联受体家族的生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTR),其中SSTR2被大多数的NEN过度表达<sup>[5]</sup>。生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSA)对SSTR2有较强的亲和力。在NEN的治疗方法中,通过给予放射性标记的SSA来针对SSTR进行治疗,即为肽受体放射性核素疗法(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)<sup>[6]</sup>。

基于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)的放射性核素治疗是NEN的1种姑息治疗方法,其本质是1种PRRT<sup>[6]</sup>。DOTATATE经DOTA与奥曲肽衍生物结合而生成。奥曲肽衍生物不能单独与核素相连接,需要通过DOTA与核素进行螯合<sup>[7]</sup>,该螯合物的作用靶点是SSTR。本文拟对基于DOTATATE的 $\alpha/\beta$ 放射性核素治疗及相关联合治疗、治疗药物的毒性与安全性等方面的研究进行综述,并展望该疗法的临床应用前景。

### 一、基于 DOTATATE 的放射性核素治疗

基于DOTATATE的治疗型放射性核素包括 $\beta$ 粒子放射性核素(<sup>177</sup>Lu、<sup>90</sup>Y)<sup>[8-9]</sup>和 $\alpha$ 粒子放射性核素(<sup>225</sup>Ac、<sup>213</sup>Bi、<sup>212</sup>Pb)<sup>[10-12]</sup>。此外,DOTATATE与<sup>177</sup>Lu的螯合物(<sup>177</sup>Lu-DOTATATE)也于

2018 年被美国食品与药品监督管理局批准用于治疗 NEN<sup>[13]</sup>。

1.  $\beta$  粒子放射性核素治疗。 $\beta$  粒子具有较低的线性能量转移 (linear energy transfer, LET) ( $0.2 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ), 能导致单个 DNA 损伤和可修复的单链 DNA 断裂。 $\beta$  粒子在组织中的路径长度为  $1\ 000\sim 10\ 000 \mu\text{m}$ , 杀伤作用较强, 可能会引起周围正常组织和细胞的毒性损伤。 $^{90}\text{Y}$  [最大  $E(E_{\max})$ :  $2.28 \text{ MeV}$ ; 平均  $E(E_{\text{mean}})$ :  $0.935 \text{ MeV}$ ] 是 1 种高能辐射源, 半衰期短 ( $2.67 \text{ d}$ ), 组织穿透力约  $11 \text{ mm}$ 。 $^{177}\text{Lu}$  的作用范围较小, 约  $2 \text{ mm}$ , 通常用于较小的肿瘤。放射性药物 ( $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE 和  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE) 对肿瘤细胞表现出很高的亲和力, 引起 DNA 损伤而杀死肿瘤细胞<sup>[14]</sup>。

有研究表明 PRRT 治疗 NEN 安全有效, 在胃-肠-胰腺 NEN 中表现出高度有利结果, 且毒性极低<sup>[15]</sup>。但这种方法也有其弊端, 有研究提出 PRRT 患者纳入标准需要考虑原发病灶和肝脏肿瘤负荷等因素<sup>[16-17]</sup>。2006 年, 研究人员在 1 项  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE 治疗 NEN 的研究中发现, 经 4 个相等的周期治疗的 58 例患者中, 33 例疾病状况得到改善, 22 例被治愈; 而且经  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE 治疗的患者的中位总生存 (overall survival, OS) 期和无进展生存 (progression-free survival, PFS) 期比经 [ $^{111}\text{In}$ -二乙三胺五乙酸 (diethylene triamine penta-acetic acid, DTPA)] 奥曲肽治疗的患者更长<sup>[18]</sup>。Rogowski 等<sup>[19]</sup> 发现  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE 治疗不可切除的胰腺和小肠 NEN 患者效果明显。

2017 年, 1 项关于  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗中肠 NEN 的 3 期大型临床试验从 41 个机构 (欧洲 27 个, 美国 14 个) 随机招募了 229 例患者, 通过对照发现  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 比奥曲肽长效可重复 (long-acting repeatable, LAR) 的治疗效果更加明显, 接受  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗的中肠 NEN 患者 20 个月的 PFS 率为  $65.2\%$ , 明显高于对照组的  $10.8\%$ , 并且在 OS 期的中期分析中, 接受  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗的患者只有 14 例死亡, 明显少于对照组的 26 例<sup>[20]</sup>。除了对首次接受治疗的 NEN 患者治疗效果明显以外,  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗对于再治疗的患者或再治疗后再治疗的患者<sup>[21]</sup> 以及接受了化疗的患者均表现出较好的疾病控制率 (disease control rate, DCR) 或者 PFS、OS 期的明显延长<sup>[22]</sup>。

2.  $\alpha$  粒子放射性核素治疗。 $\alpha$  粒子具有更高的 LET ( $50\sim 230 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ), 能直接导致难以修复的双链 DNA 损伤和 DNA 簇断裂。所以,  $\alpha$  粒子放射性核素较  $\beta$  粒子放射性核素的细胞毒性更强, 在组织中的路径长度也更短 ( $50\sim 100 \mu\text{m}$ )。 $\alpha$  粒子放射性核素辐射的短距离可能会将非目标细胞的细胞损伤降到最低, 有可能使特定的癌细胞成为杀伤目标, 同时减少对正常细胞的毒性作用<sup>[23]</sup>。因此, 用  $\alpha$  粒子放射性核素进行治疗有可能克服  $\beta$  粒子放射性核素或化疗药物治疗的抗性<sup>[24-25]</sup>。在适用于临床的  $\alpha$  粒子放射性核素中,  $^{225}\text{Ac}$  (半衰期  $9.9 \text{ d}$ ) 及其短寿命的子体放射性核素  $^{213}\text{Bi}$  (半衰期  $46 \text{ min}$ ) 被广泛研究<sup>[26]</sup>。而  $^{212}\text{Pb}$  具有高初始肾脏摄取量, 高肾脏剂量以及高反冲能量, 在临床靶向治疗中会导致高达  $36\%$  的  $^{212}\text{Bi}$  (其子体放射性核素之一) 从复合物中解离, 疗效不稳定<sup>[27]</sup>。

2016 年, 1 项  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATATE 治疗动物 NEN 的实验显示,

$L$ -赖氨酸可以增加  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATATE 在小鼠体内的肿瘤摄取和动力学, 使  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATATE 对肿瘤的杀伤作用增强<sup>[11]</sup>。Tafreshi 等<sup>[28]</sup> 对 NEN 小鼠模型进行单次给药  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE, 发现  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE 对于 NEN 有着较好的疗效; 此外, 研究还发现接受  $\geq 111 \text{ kBq}$   $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE 的小鼠模型出现了慢性进行性肾病。2022 年, 1 项  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE 治疗 NEN 患者 (9 例) 的临床研究结果显示, NEN 患者接受  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE 治疗后的 DCR 为  $87.5\%$ , 并且没有出现严重的不良反应; 而对于以前接受  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗失败的患者, DCR 能够达到  $66.6\%$  ( $2/3$ )<sup>[29]</sup>。为进一步研究  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE 的有效性, Ballal 等<sup>[30]</sup> 招募了 32 例转移性胃-肠-胰腺 NEN 患者, 患者接受  $^{225}\text{Ac}$ -DOTATATE 治疗后没有 1 例发生疾病的进展或死亡。尽管基于 DOTATATE 的  $\alpha$  放射性核素疗法相关研究较少报道, 但可以看出其巨大潜力。

## 二、基于 DOTATATE 的联合治疗

将 PRRT 与理想的最小重叠毒性的协同药物相结合, 可以通过增加肿瘤灌注、上调 SSTR 和放射增敏等几种机制增强 PRRT 效果。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂依维莫司主要通过抗增殖的特性和抗血管生成对 NEN 产生作用。1 项针对 33 例有肝转移的胰腺 NEN 患者的研究结果显示, 依维莫司诱导肿瘤血容量增加, 使放射性药物的输送变得更加有效<sup>[31]</sup>。在临床实验中, 监测肿瘤灌注的参数, 如肿瘤的血容量或血管内皮生长因子和乏氧诱导因子的血液水平, 可提供机制证明, 支持这些药物与 PRRT 的联合治疗。因此, 使用化疗或抗血管生成药物来改善  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 对 NEN 的输送, 似乎是 1 种很有前途的 PRRT 联合治疗策略。刺猬通路抑制剂 (sonidegib) 是 1 种口服平滑肌拮抗剂, 已被批准用于治疗局部晚期基底细胞癌。Spetz 等<sup>[32]</sup> 认为可以将 sonidegib 和  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合用于 NEN, 目前该联合疗法已在裸鼠中使用, 可使小鼠的肿瘤体积明显减小, 并且与  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 单独治疗相比, 联合治疗延长进展期的作用更明显。DNA 修复相关酶聚 (ADP-核糖) 聚合酶-1 的药物抑制剂和 HSP90 抑制剂通过抑制 DNA 修复, 从而对  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗 NEN 产生协同增效作用<sup>[33-34]</sup>。

## 三、毒性与安全性

2018 年, Bergsma 等<sup>[35]</sup> 分析荷兰癌症登记处的数据发现, 进行  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE PRRT 后, 有  $3.7\%$  的患者出现与治疗相关的血液恶性病变, 严重者甚至有骨髓增生性肿瘤和骨髓增生异常综合征等造血功能障碍疾病。Vaughan 等<sup>[36]</sup> 不仅观察了  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 首次治疗 NEN 后的毒性, 还观察了  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 再次治疗的毒性。研究显示, 初次使用  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗 NEN 会出现肾脏毒性、骨髓毒性, 但是发生率较低; 然而, 随着剂量和使用次数的增加, 骨髓毒性、骨髓增生异常综合征和肾脏毒性发生率也增加<sup>[36]</sup>。Severi 等<sup>[37]</sup> 对  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 和  $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 联合治疗的毒性作用进行了研究, 发现串联治疗的患者 WBC 计数下降更明显, 并且出现了丙氨酸氨基转移酶活性下降和平均胆红素增加等情况, 但是没有发现严重的肝脏损伤; 在  $^{90}\text{Y}$ -DOTATATE 和  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE 治疗的副神经节瘤患者中没有观察到 1 例毒性反应, 即使增加剂量, 也没有发现毒性反

应。值得一提的是,<sup>225</sup>Ac-DOTATATE 也被报道能够引起甲状腺功能障碍,但这是基于 DOTATATE 的  $\alpha$  放射性核素治疗 NEN 中的罕见现象,即使在 PRRT 中也是罕见的<sup>[38]</sup>。

#### 四、展望

目前大多数用 PRRT 治疗 NEN 患者的临床研究仍然单一使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE,有研究提出放射性核素治疗与其他靶向药物的联合、以 DOTATATE 为基础的  $\alpha$  放射性核素治疗可能是核医学治疗 NEN 的新亮点<sup>[39]</sup>。笔者认为 SSTR2 过表达的 NEN 患者仍可以继续使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 进行治疗,而已经对<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 产生耐药性的 NEN 患者,可以考虑将<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 和其他药物进行联合使用或者进行基于 DOTATATE 的  $\alpha$  放射性核素治疗。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 黄德龙:研究实施、论文撰写;吴俊豪:研究指导、论文修改;何宇航:研究实施;韩远航、张春波、杨邱亚:论文修改

#### 参 考 文 献

- [1] 赵帅,程超,左长京. <sup>68</sup>Ga-SSA/<sup>18</sup>F-FDG PET/CT 联合显像在神经内分泌肿瘤诊治中的应用价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2020, 40(1): 47-51. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.012.  
Zhao S, Cheng C, Zuo CJ. The clinical value of combined <sup>68</sup>Ga-SSA/<sup>18</sup>F-FDG PET/CT imaging in neuroendocrine neoplasms[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2020, 40(1): 47-51. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2020.01.012.
- [2] Hallet J, Law CH, Cukier M, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: a population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes[J]. Cancer, 2015, 121(4): 589-597. DOI:10.1002/enr.29099.
- [3] 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.
- [4] van Beek DJ, Nell S, Verkooijen HM, et al. Prognosis after surgery for multiple endocrine neoplasia type 1-related pancreatic neuroendocrine tumors; functionality matters[J]. Surgery, 2021, 169(4): 963-973. DOI:10.1016/j.surg.2020.09.037.
- [5] Watanabe N, Nakanishi Y, Kinukawa N, et al. Expressions of somatostatin receptor subtypes (SSTR-1, 2, 3, 4 and 5) in neuroblastic tumors; special reference to clinicopathological correlations with international neuroblastoma pathology classification and outcomes[J]. Acta Histochem Cytochem, 2014, 47(5): 219-229. DOI:10.1267/ahc.14024.
- [6] Vaghaiwalla T, Ruhle B, Memeh K, et al. Response rates in metastatic neuroendocrine tumors receiving peptide receptor radionuclide therapy and implications for future treatment strategies[J]. Surgery, 2021, 169(1): 162-167. DOI:10.1016/j.surg.2020.04.001.
- [7] 朱华,于江媛,李因,等. <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE 的制备及在神经内分泌肿瘤显像中的应用[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2015, 35(6): 487-491. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.016.  
Zhu H, Yu JY, Li N, et al. Preparation of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE and its clinical trial in neuroendocrine tumor[J]. Chin J Nucl Med Mol Imaging, 2015, 35(6): 487-491. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2015.06.016.
- [8] Kovan B, Özkan ZG, Demir B, et al. An analysis for therapeutic doses of patients with neuroendocrine tumor treated with Lutetium 177 (<sup>177</sup>Lu)-DOTATATE[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2022, 37(1): 17-22. DOI:10.1089/cbr.2021.0071.
- [9] Kolasínska-čwikła A, Nowicki ML, Sankowski AJ, et al. Radiological and clinical efficacy of intra-arterial <sup>90</sup>Y-DOTATATE in patients with unresectable, progressive, liver dominant neuroendocrine neoplasms[J]. J Clin Med, 2021, 10(8): 1794. DOI:10.3390/jcm10081794.
- [10] Basu S, Parghane RV, Kamaldeep, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors[J]. Semin Nucl Med, 2020, 50(5): 447-464. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2020.05.004.
- [11] Chan HS, Konijnenberg MW, Daniels T, et al. Improved safety and efficacy of <sup>213</sup>Bi-DOTATATE-targeted alpha therapy of somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors in mice pre-treated with L-lysine[J]. EJNMMI Res, 2016, 6(1): 83. DOI:10.1186/s13550-016-0240-5.
- [12] Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted  $\alpha$ -emitter therapy with <sup>212</sup>Pb-DOTAMTATE for the treatment of metastatic SSTR-expressing neuroendocrine tumors; first-in-humans dose-escalation clinical trial[J]. J Nucl Med, 2022, 63(9): 1326-1333. DOI:10.2967/jnumed.121.263230.
- [13] Kassis AI, Adelstein SJ. Radiobiologic principles in radionuclide therapy[J]. J Nucl Med, 2005, 46(Suppl 1): 4S-12S.
- [14] O'Neill E, Kersemans V, Allen PD, et al. Imaging DNA damage repair *in vivo* after <sup>177</sup>Lu-DOTATATE therapy[J]. J Nucl Med, 2020, 61(5): 743-750. DOI:10.2967/jnumed.119.232934.
- [15] Parghane RV, Bhandare M, Chaudhari V, et al. Surgical feasibility, determinants, and overall efficacy of neoadjuvant <sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT for locally advanced unresectable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. J Nucl Med, 2021, 62(11): 1558-1563. DOI:10.2967/jnumed.120.258772.
- [16] Alexandraki KI, Tsoli M, Kyriakopoulos G, et al. Current concepts in the diagnosis and management of neuroendocrine neoplasms of unknown primary origin[J]. Minerva Endocrinol, 2019, 44(4): 378-386. DOI:10.23736/S0391-1977.19.03012-8.
- [17] Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Yttrium and <sup>177</sup>Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms[J]. Oncotarget, 2018, 9(24): 16932-16950. DOI:10.18632/oncotarget.24524.
- [18] Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>90</sup>Y-DOTA<sup>0</sup>, Tyr<sup>3</sup>] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. Semin Nucl Med, 2006, 36(2): 147-156. DOI:10.1053/j.semnuclmed.2006.01.001.
- [19] Rogowski W, Wachuła E, Lewczuk A, et al. Long-term efficacy of <sup>90</sup>Y-DOTATATE in patients with nonresectable pancreatic and small bowel neuroendocrine neoplasms[J]. Future Oncol, 2016, 12(16): 1877-1885. DOI:10.2217/fon-2016-0031.
- [20] 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.
- [21] Mirvis E, Toumpanakis C, Mandair D, et al. Efficacy and tolerability of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in advanced metastatic bronchial neuroendocrine tumours (NETs)[J]. Lung Cancer, 2020, 150: 70-75. DOI:10.1016/j.lungcan.2020.10.005.
- [22] Fröss-Baron K, Garske-Roman U, Welin S, et al. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE

- therapy of advanced pancreatic neuroendocrine tumors heavily pretreated with chemotherapy: analysis of outcome, safety, and their determinants[J]. *Neuroendocrinology*, 2021, 111(4): 330-343. DOI:10.1159/000506746.
- [23] Pouget JP, Navarro-Teulon I, Bardiès M, et al. Clinical radioimmunotherapy—the role of radiobiology [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2011, 8(12): 720-734. DOI:10.1038/nrclinonc.2011.160.
- [24] Friesen C, Glatting G, Koop B, et al. Breaking chemoresistance and radioresistance with [<sup>213</sup>Bi] anti-CD45 antibodies in leukemia cells[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(5): 1950-1958. DOI:10.1158/0008-5472.CAN-06-3569.
- [25] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumours refractory to beta radiation: a first-in-human experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 41(11): 2106-2119. DOI:10.1007/s00259-014-2857-9.
- [26] Morgenstern A, Apostolidis C, Kratochwil C, et al. An overview of targeted alpha therapy with <sup>225</sup>Actinium and <sup>213</sup>Bismuth [J]. *Curr Radiopharm*, 2018, 11(3): 200-208. DOI:10.2174/18744710-11666180502104524.
- [27] Juzeniene A, Stenberg VY, Bruland ØS, et al. Preclinical and clinical status of PSMA-targeted alpha therapy for metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(4): 779. DOI:10.3390/cancers13040779.
- [28] Tafreshi NK, Pandya DN, Tichacek CJ, et al. Preclinical evaluation of [<sup>225</sup>Ac] Ac-DOTA-TATE for treatment of lung neuroendocrine neoplasms [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2021, 48(11): 3408-3421. DOI:10.1007/s00259-021-05315-1.
- [29] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of <sup>225</sup>Ac-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.
- [30] Ballal S, Yadav MP, Bal C, et al. Broadening horizons with <sup>225</sup>Ac-DOTATATE targeted alpha therapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour patients stable or refractory to <sup>177</sup>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.
- [31] D'Onofrio M, Cingarlini S, Ortolani S, et al. Perfusion CT changes in liver metastases from pancreatic neuroendocrine tumors during everolimus treatment [J]. *Anticancer Res*, 2017, 37(3): 1305-1311. DOI:10.21873/anticancer.11448.
- [32] Spetz J, Langen B, Rudqvist N, et al. Hedgehog inhibitor sonidegib potentiates <sup>177</sup>Lu-octreotate therapy of GOT1 human small intestine neuroendocrine tumors in nude mice[J]. *BMC Cancer*, 2017, 17(1): 528. DOI:10.1186/s12885-017-3524-x.
- [33] Purohit NK, Shah RG, Adant S, et al. Potentiation of <sup>177</sup>Lu-octreotate peptide receptor radionuclide therapy of human neuroendocrine tumor cells by PARP inhibitor [J]. *Oncotarget*, 2018, 9(37): 24693-24706. DOI:10.18632/oncotarget.25266.
- [34] Lundsten S, Spiegelberg D, Stenerlöv B, et al. The HSP90 inhibitor onalespib potentiates <sup>177</sup>Lu-DOTATATE therapy in neuroendocrine tumor cells [J]. *Int J Oncol*, 2019, 55(6): 1287-1295. DOI:10.3892/ijo.2019.4888.
- [35] Bergsma H, van Lom K, Raaijmakers M, et al. Persistent hematologic dysfunction after peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE: incidence, course, and predicting factors in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 452-458. DOI:10.2967/jnumed.117.189712.
- [36] Vaughan E, Machta J, Walker M, et al. Retreatment with peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressing neuroendocrine tumours: efficacy and prognostic factors for response [J]. *Br J Radiol*, 2018, 91(1091): 20180041. DOI:10.1259/bjr.20180041.
- [37] Severi S, Bongiovanni A, Ferrara M, et al. Peptide receptor radionuclide therapy in patients with metastatic progressive pheochromocytoma and paraganglioma: long-term toxicity, efficacy and prognostic biomarker data of phase II clinical trials [J]. *ESMO Open*, 2021, 6(4): 100171. DOI:10.1016/j.esmoop.2021.100171.
- [38] Kavanal AJ, Satapathy S, Sood A, et al. Subclinical hypothyroidism after <sup>225</sup>Ac-DOTATATE therapy in a case of metastatic neuroendocrine tumor: unknown adverse effect of PRRT [J]. *Clin Nucl Med*, 2022, 47(2): e184-e186. DOI:10.1097/RLU.0000000000003893.
- [39] Kim C, Liu SV, Subramaniam DS, et al. Phase I study of the <sup>177</sup>Lu-DOTA<sup>0</sup>-Tyr<sup>3</sup>-Octreotate (lutathera) in combination with nivolumab in patients with neuroendocrine tumors of the lung [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000980. DOI:10.1136/jitc-2020-000980.

(收稿日期:2022-07-07)