

^{18}F -FDG和 ^{68}Ga -DOTA-SSA双示踪剂PET/CT在神经内分泌肿瘤中的临床应用

Clinical application of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-SSA dual-tracer PET/CT in neuroendocrine neoplasms

Zhao Runze, Zhang Yifan

引用本文:

赵润泽, 张一帆. ^{18}F -FDG和 ^{68}Ga -DOTA-SSA双示踪剂PET/CT在神经内分泌肿瘤中的临床应用[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2021, 45(9): 585-590. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091

Zhao Runze, Zhang Yifan. Clinical application of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-SSA dual-tracer PET/CT in neuroendocrine neoplasms[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2021, 45(9): 585-590. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

肺大细胞神经内分泌癌的 ^{18}F -FDG PET/CT表现

^{18}F -FDG PET/CT manifestations of pulmonary large cell neuroendocrine carcinoma

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(6): 486-490 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.06.002>

生长抑素受体显像剂在神经内分泌肿瘤中的临床研究进展

Clinical research progress of somatostatin receptor imaging agents in neuroendocrine tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 376-382 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202102027-00043>

^{68}Ga -FAPI PET/CT在恶性肿瘤中的临床应用

Clinical application of ^{68}Ga -FAPI PET/CT in malignant tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(5): 307-312 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202102029-00046>

宫颈小细胞神经内分泌癌伴多发转移 ^{18}F -FDG PET/CT显像一例

Small cell neuroendocrine carcinoma of the cervix with multiple metastases: ^{18}F -FDG PET/CT findings

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(4): 373-376 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.04.016>

^{18}F -FDG PET/CT在胃癌中的临床应用进展

Research progress in the clinical application of ^{18}F -FDG PET/CT in gastric cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(12): 775-779 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201908004-00097>

^{18}F -FDG PET/CT与 ^{18}F -FDG PET/MRI在卵巢癌临床应用中的进展

Advances in clinical application of ^{18}F -FDG PET/CT and ^{18}F -FDG PET/MRI in ovarian cancer

国际放射医学核医学杂志. 2018, 42(5): 441-446 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2018.05.010>

·综述·

^{18}F -FDG 和 ^{68}Ga -DOTA-SSA 双示踪剂 PET/CT 在神经内分泌肿瘤中的临床应用

赵润泽 张一帆

上海交通大学医学院附属瑞金医院核医学科 200025

通信作者: 张一帆, Email: zhang_yifan@126.com

【摘要】 与常规 CT 和 MRI 影像学检查相比, ^{68}Ga -1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸(DOTA)-生长抑素类似物(SSA)PET/CT 在神经内分泌肿瘤(NEN)的诊断中具有较高的灵敏度和特异度, 同时, 在疗效评价和预后评估等方面也有重要的指导价值。 ^{18}F -氟脱氧葡萄糖(FDG)PET/CT 虽然在 NEN 的诊断中未被常规推荐, 但其在良恶性肿瘤的鉴别诊断和预后评估中可提供额外的信息。笔者就近年来 ^{18}F -FDG 和 ^{68}Ga -DOTA-SSA 双示踪剂 PET/CT 在 NEN 中的临床应用进行综述。

【关键词】 神经内分泌瘤; 正电子发射断层显像术; 体层摄影术, X 线计算机; 氟脱氧葡萄糖 F18; 镓-68; 生长抑素类似物

基金项目: 国家自然科学基金(81971644、81671720)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091)

Clinical application of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-SSA dual-tracer PET/CT in neuroendocrine neoplasms

Zhao Runze, Zhang Yifan

Department of Nuclear Medicine, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200025, China

Corresponding author: Zhang Yifan, Email: zhang_yifan@126.com

【Abstract】 Compared with conventional CT and MRI imaging examinations, ^{68}Ga -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)-somatostatin analog (SSA) PET/CT has higher sensitivity and specificity in the diagnosis of neuroendocrine neoplasm (NEN), and it also has important guiding value in the evaluation of curative effect and prognosis. Although not routinely recommended in the diagnosis of NEN, ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT can provide complementary information in the differential diagnosis of benign and malignant tumors and the evaluation of prognosis. An overview of the clinical application of ^{18}F -FDG and ^{68}Ga -DOTA-SSA dual-tracer PET/CT in NEN is presented.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; Positron-emission tomography; Tomography, X-ray computed; Fluorodeoxyglucose F18; Gallium-68; Somatostatin analog

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81971644, 81671720)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202008043-00091)

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一种罕见的异质性肿瘤, 其发病率近十年来逐年升高^[1]。NEN 主要起源于上呼吸道、小肠、十二指肠和胰腺等的神经内分泌细胞^[2]。根据分化

程度和增殖活性的不同, NEN 可以分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)和神经内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC), NET 又可进一步分为 G1、G2 和 G3 级^[3]。NEN 具有高度的时空

异性,因此,行病灶局部穿刺活检难以反映其整体病理学特性^[4]。功能显像能够无创且实时地反映肿瘤的受体表达和代谢活性等情况,对于NEN的诊疗起着重要作用。大多数NEN细胞表面表达生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)。通常,NET中SSTR的表达水平高于NEC,因此,⁶⁸Ga标记的生长抑素类似物(somatostatin analog, SSA)⁶⁸Ga-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)-SSA主要用于NET的诊断和分级^[5];而NEC则表现出较高的增殖活性,因此更适合反映糖代谢状况的¹⁸F-FDG PET/CT^[6]。

1 双示踪剂PET/CT在NEN诊断和分期中的应用

目前,⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT已被推荐为诊断NET的首选影像学检测手段^[7]。⁶⁸Ga-DOTA-SSA由以下3部分组成:SSA部分可以是酪氨酸³-奥曲肽(Tyr³-octreotide, TOC)、萘丙氨酸³-奥曲肽(Nal³-octreotide, NOC)或酪氨酸³-奥曲肽衍生物(Tyr³-octreotate, TATE),螯合剂部分为DOTA,二者相连后再与⁶⁸Ga螯合形成示踪剂。根据SSA部分的不同,目前常用的⁶⁸Ga-DOTA-SSA主要分为⁶⁸Ga-DOTA-TOC,⁶⁸Ga-DOTA-NOC和⁶⁸Ga-DOTA-TATE。3种显像剂均与SSTR2有较强的亲和力,其中,⁶⁸Ga-DOTA-TATE与SSTR2的亲和力最高,且能检测出更多病灶,因而在临床中得到广泛应用^[8-9]。此外,⁶⁸Ga-DOTA-TOC还可与SSTR5结合,⁶⁸Ga-DOTA-NOC还可与SSTR3和SSTR5结合^[10]。⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT的诊断灵敏度比早期临床应用的¹¹¹In-喷曲肽SPECT高^[11-12]。同时,PET/CT也具有比SPECT/CT更高的空间分辨率、更少的扫描次数和更低的单次辐射暴露^[13]。Treglia等^[14]对16篇文献中共计567例患者的临床资料进行的荟萃分析结果显示,⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET或PET/CT对NET的诊断灵敏度和特异度分别为93%和91%,ROC的AUC为0.96,这说明⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET或PET/CT能够精确诊断NET。因为⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT对NET的检出率明显高于常规CT和MRI^[15],故其对于转移患者原发肿瘤的寻找及较小的肿瘤转移灶的发现均具有重要价值。

目前,¹⁸F-FDG PET/CT在NEN中并不推荐常规应用,除非组织病理学检查结果提示为G3级

NET或NEC^[16-17]。这是因为中低分级的NET的增殖速率和代谢活性较低,¹⁸F-FDG PET/CT的诊断灵敏度较低。研究结果显示,¹⁸F-FDG PET/CT在G1和G2级胃肠胰NET中的诊断灵敏度为40%~60%,而在G3级肿瘤中的诊断灵敏度高达95%^[18-19]。还有研究表明,NEN的糖代谢情况与肿瘤的侵袭性相关,因此,¹⁸F-FDG PET/CT更适用于侵袭性NEN的诊断^[20]。

⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT对NEN诊断和分期的准确率比¹⁸F-FDG高^[18,21],但其对NEC的诊断存在局限性,这是因为NEC细胞膜上SSTR的表达水平较低,故联合应用¹⁸F-FDG和⁶⁸Ga-DOTA-SSA进行双示踪剂显像更有利于NEN的诊断。Kayani等^[18]的研究结果表明,单独应用¹⁸F-FDG PET/CT诊断NEN的灵敏度为66%,单独应用⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT的诊断灵敏度为82%,双示踪剂显像的诊断灵敏度为92%。

双示踪剂显像在NEN患者的术前分期中也有重要价值。研究结果显示,患者术前行⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET可以提供额外的信息,这使得20%~60%的患者改变了手术方案^[15,22-23]。Frilling等^[15]的研究结果表明,与传统的CT或MRI相比,对52例NET患者行⁶⁸Ga-DOTA-TOC PET/CT促使31例患者的手术方案发生改变,其中3例患者分别检出了空肠、回肠和胰腺的原发灶,22例患者检出了另外的肝内或肝外转移灶。Ilhan等^[22]通过对术前行⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET的44例NET患者进行回顾性研究发现,18例胰腺NET患者和26例回肠NET患者中分别有6例和3例改变了手术方案,且从图像中获得了更多信息,如修正原发灶的长径、扩大或缩小淋巴结转移的范围等。Cingarlini等^[24]通过对35例术前行⁶⁸Ga-DOTA-TOC和¹⁸F-FDG PET/CT的低分级胰腺NET患者进行回顾性研究发现,21例¹⁸F-FDG PET/CT结果呈阳性的患者的病灶比结果呈阴性的患者的病灶体积更大,且更容易伴随区域淋巴结转移及远处转移,因此,他们认为应用双示踪剂显像进行术前评估可以指导患者手术方案的选择。

2 双示踪剂PET/CT在NEN分级中的应用

依据核分裂象数和增殖细胞核抗原Ki-67(简称Ki-67)指数的不同,WHO将NEN分为G1、G2

和 G3 3 个级别。G1 级：核分裂象数<每 10 个高倍视野 2 个细胞，且 Ki-67 指数≤2%；G2 级：核分裂象数为每 10 个高倍视野 2~20 个细胞，且 Ki-67 指数为 3%~20%；G3 级：核分裂象数>每 10 个高倍视野 20 个细胞，且 Ki-67 指数>20%^[3]。Ki-67 指数越高表明增殖活性越强，预后越差。

在胃肠胰 NEN 中，低分级的恶性肿瘤比高分级多^[25]。通过对胰腺 NEN 患者的术后情况进行研究发现，肿瘤¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV_{max} 与其分级显著相关，¹⁸F-FDG PET/CT 鉴别 G3 级与 G1 或 G2 级肿瘤的灵敏度，特异度和准确率分别为 100%、62.5% 和 66.7%^[26]。Zhang 等^[27]对 83 例胃肠胰 NEN 患者行¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-DOTA-TATE 双示踪剂显像后发现，肿瘤⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 的 SUV_{max} 与 Ki-67 指数呈显著负相关，¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV_{max} 与 Ki-67 指数呈显著正相关。除了常规的 SUV_{max}，双示踪剂显像的其他参数(如总病灶糖酵解和总病灶 SSTR 表达)也与肿瘤分级有相关性。此外，Abdulrezzak 等^[28]对 41 例 NEN 患者进行的研究结果表明，G1 级 NET 患者⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 的 SUV_{max} 和总病灶 SSTR 表达高于¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV_{max} 和总病灶糖酵解；而 G3 级 NET 患者¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV_{max} 和总病灶糖酵解高于⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 的 SUV_{max} 和总病灶 SSTR 表达。

Fisseler-Eckhoff 和 Demes^[29]发现，肺部的 NEN 多为高分级。高分级的 NEC 通常对¹⁸F-FDG 高摄取而对⁶⁸Ga-DOTA-SSA 低摄取；相反，惰性的低分级肺部 NET(即典型的支气管类癌)对¹⁸F-FDG 低摄取，对⁶⁸Ga-DOTA-SSA 高摄取。⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 在诊断的特异度方面优于¹⁸F-FDG PET/CT，尤其可以准确鉴别支气管内肿瘤与肺不张；肺部 NEN 对¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-DOTA-TATE 的摄取与肿瘤分级具有良好的相关性，典型的支气管类癌对⁶⁸Ga-DOTA-TATE 的摄取比¹⁸F-FDG 高，而非典型类癌和高分级类癌则相反^[30]。因此，临床上应用双示踪剂显像可以提示肿瘤的侵袭性程度，且对于肿瘤的分期、患者的随访以及疗效的评价等都有重要意义。

此前，研究者普遍认为¹⁸F-FDG PET 在 NET 显像中的阳性率较低，因而较少用于 NET 的分级，但最新的研究结果表明，在 NET 的分级中，

¹⁸F-FDG PET/CT 可以比⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 提供更多的信息，且⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT 和¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV 均与肿瘤的分级相关，表现为低分级的肿瘤更多地摄取⁶⁸Ga-DOTA-TATE，而高分级的肿瘤更多地摄取¹⁸F-FDG；然而，如果只考虑中低分级的肿瘤，只有¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV 与肿瘤的分级有显著相关性，即 G2 级 NET 比 G1 级有更高的¹⁸F-FDG 摄取；⁶⁸Ga-DOTA-TATE 在 G1、G2 级 NET 中的摄取相似^[18]。

3 双示踪剂 PET/CT 在治疗方案的选择与疗效评价中的应用

分化程度低的 NEC 呈现出快速进展的生物学行为，而分化程度相对高的 NET 则进展缓慢，两者的治疗策略不同。由于现有的治疗方案长期使用有不良反应，因此，有效鉴别快速进展的 NEC 与相对惰性的 NET 十分重要。

⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 可以显示 NET 细胞上 SSTR 的表达，是预测 SSA 和肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)疗效的有利工具^[9]。有研究表明，⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 的 SUV_{max} 与肿瘤细胞的 SSTR 表达水平相关^[31]，SUV_{max} 高的患者接受 PRRT 后的症状缓解率高^[32]。因此，病灶的¹⁸F-FDG PET/CT 结果呈阳性而⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 结果呈阴性的患者不能进行 PRRT，可能更需要传统的化疗^[33]或其他靶向药物[如依维莫司(everolimus)或舒尼替尼(sunitinib)]治疗^[34-35]。Thapa 等^[36]对 50 例转移性胃肠胰 NEN 患者接受 PRRT 前后的¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-DOTA-TATE 双示踪剂显像结果进行研究，结果表明，¹⁸F-FDG PET/CT 结果呈阳性的患者的治疗效果较差，因此，他们认为双示踪显像更有助于筛选出 PRRT 获益的患者。

4 双示踪剂 PET/CT 在预后评估中的应用

NEN 转移患者的生存期差异很大(从几周至数年)，因此，准确的预后评估对优化疾病管理至关重要。由于 NEN 具有异质性，TNM 分期和活检样本的 Ki-67 指数不能完全反映 NEN 的侵袭性和预后，因此，功能显像在预后的整体评估方面具有巨大潜力。

肿瘤对¹⁸F-FDG 的摄取与 Ki-67 指数相关，高

摄取预示高 Ki-67 指数和较差的患者预后。Binderup 等^[37]的研究结果表明, ¹⁸F-FDG PET/CT 结果呈阳性的 NEN 患者与结果呈阴性的患者的无进展生存期存在显著差异, ¹⁸F-FDG PET/CT 是预测 NEN 预后的独立因素, 其中, ¹⁸F-FDG PET/CT 结果呈阳性的患者与结果呈阴性的患者的风险比率为 10, 其对死亡风险的预测准确率甚至超过了 Ki-67 指数。一项对 38 例胃肠胰 NEN 患者的长期随访研究结果显示, ¹⁸F-FDG PET/CT 结果呈阳性的患者的 4 年总生存率为 0, 而结果呈阴性的患者的 4 年总生存率为 87%^[38]。此外, 一项针对转移性 NEN 患者的前瞻性研究结果显示, ¹⁸F-FDG PET/CT 结果呈阳性的患者的总生存期和无进展生存期更短, 且预后更差^[39]。对于非转移性 NEN 患者, ¹⁸F-FDG PET/CT 可以预测接受手术治疗的患者的预后。Tomimaru 等^[26]通过对 36 例非转移性胰腺 NEN 患者进行研究发现, ¹⁸F-FDG PET/CT 的 SUV_{max} 与肿瘤的分级相关, 也与患者术后的无进展生存期显著相关。

将¹⁸F-FDG 与⁶⁸Ga-DOTA-SSA 联合进行双示踪剂显像可以提供更多的预后信息。⁶⁸Ga-DOTA-SSA 多浓聚于低分级的 NEN 病灶, 而¹⁸F-FDG 多浓聚于更具侵袭性的高分级 NEN 病灶^[40]。若转移灶摄取¹⁸F-FDG 而不摄取⁶⁸Ga-DOTA-SSA, 其可能为高分级的 NEC, 疾病进展快速且预后较差; 若转移灶摄取⁶⁸Ga-DOTA-SSA 而不摄取¹⁸F-FDG, 则其疾病进展可能缓慢且预后较好。一项对 83 例接受双示踪剂显像的胃肠胰 NEN 患者进行的回顾性研究得到了相似结果, 即¹⁸F-FDG 的摄取与肿瘤的侵袭性相关, 仅摄取¹⁸F-FDG 的患者的预后最差, 而仅摄取⁶⁸Ga-DOTA-TATE 的患者的预后最好^[27]。因此, Chan 等^[41]提出用¹⁸F-FDG 与⁶⁸Ga-DOTA-TATE 双示踪剂 NETPET 评分系统来描述病灶和评估预后, 该系统将病灶的摄取分为 P1 级(¹⁸F-FDG 摄取阴性而⁶⁸Ga-DOTA-TATE 摄取强阳性)至 P5 级(¹⁸F-FDG 摄取强阳性而⁶⁸Ga-DOTA-TATE 摄取阴性)5 个等级, P2 级至 P4 级的病灶同时表现出 2 种示踪剂摄取阳性, 从 P2 级至 P4 级, 病灶对¹⁸F-FDG 的摄取逐渐升高(相对于⁶⁸Ga-DOTA-TATE 的摄取), P0 级病灶的双示踪剂显像结果正常。研究结果表明, 患者的总生存期与 NETPET 分级显著相关, 这为建立双示踪剂显像分级系统提供了临

床依据。

5 小结与展望

¹⁸F-FDG 和⁶⁸Ga-DOTA-SSA 双示踪剂 PET/CT 对 NEN 的诊疗具有重要价值, 其可以反映肿瘤的异质性, 且可以用于肿瘤的诊断和分期、治疗方案的选择以及预后评估。⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 常规应用于中低分级的 NEN, 而¹⁸F-FDG PET/CT 多应用于增殖活性较高的 NEN。在相对惰性的肿瘤中, ¹⁸F-FDG 的应用尚有争议, 双示踪剂 PET/CT 或许是有价值的诊断工具。⁶⁸Ga-DOTA-SSA PET/CT 被认为是 PRRT 有效性的强预测因子, 而¹⁸F-FDG PET/CT 能否同样成为 PRRT 有效性的预测因子仍有待进一步的研究, 同时, 双示踪剂功能显像在早期治疗有效性评价中的作用还需要进一步证实。

利益冲突 本研究由署名作者按以下贡献声明独立开展, 不涉及任何利益冲突。

作者贡献声明 赵润泽负责文献的检索、综述的撰写; 张一帆负责综述的选题、审阅与修订。

参 考 文 献

- [1] 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](https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589).
- [2] Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal[J]. *Mod Pathol*, 2018, 31(12): 1770-1786. DOI: [10.1038/s41379-018-0110-y](https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y).
- [3] Nuñez-Valdovinos B, Carmona-Bayonas A, Jimenez-Fonseca P, et al. Neuroendocrine tumor heterogeneity adds uncertainty to the World Health Organization 2010 Classification: real-world data from the Spanish Tumor Registry (R-GETNE)[J]. *Oncologist*, 2018, 23(4): 422-432. DOI: [10.1634/theoncologist.2017-0364](https://doi.org/10.1634/theoncologist.2017-0364).
- [4] Mukherjee A, Agarwal KK, Bal C, et al. FDG DOTANOC mismatch in *in vivo* characterization and grading of neuroendocrine tumor[J]. *Clin Nucl Med*, 2016, 41(12): e511-e513. DOI: [10.1097/RLU.0000000000001399](https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001399).
- [5] Rozenblum L, Mokrane FZ, Yeh R, et al. The role of multimodal imaging in guiding resectability and cytoreduction in pancreatic neuroendocrine tumors: focus on PET and MRI[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2019, 44(7): 2474-2493. DOI: [10.1007/s00261-](https://doi.org/10.1007/s00261-)

- 019-01994-5.
- [6] Waseem N, Aparici CM, Kunz PL. Evaluating the role of theranostics in grade 3 neuroendocrine neoplasms[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(7): 882–891. DOI: 10.2967/jnumed.118.217851.
- [7] Carideo L, Prospero D, Panzuto F, et al. Role of combined [⁶⁸Ga]Ga-DOTA-SST analogues and [¹⁸F]FDG PET/CT in the management of GEP-NENs: a systematic review[J/OL]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 1032[2020-08-24]. <https://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/1032>. DOI: 10.3390/jcm8071032.
- [8] Mansi R, Abid K, Nicolas GP, et al. A new ⁶⁸Ga-labeled somatostatin analog containing two iodo-amino acids for dual somatostatin receptor subtype 2 and 5 targeting[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 90[2020-08-24]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00677-3>. DOI: 10.1186/s13550-020-00677-3.
- [9] 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.
- [10] 刘炳楠, 王颖, 要少波. 神经内分泌肿瘤核医学显像剂的研究进展[J]. *国际放射医学核医学杂志*, 2020, 44(9): 582–588. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201906012-00062.
- Liu BN, Wang Y, Yao SB. Research progress of nuclear medicine imaging tracers for neuroendocrine neoplasms[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(9): 582–588. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201906012-00062.
- [11] Lee I, Paeng JC, Lee SJ, et al. Comparison of diagnostic sensitivity and quantitative indices between ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT and ¹¹¹In-pentetreotide SPECT/CT in neuroendocrine tumors: a preliminary report[J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 49(4): 284–290. DOI: 10.1007/s13139-015-0356-y.
- [12] Van Binnebeek S, Vanbilloen B, Baete K, et al. Comparison of diagnostic accuracy of ¹¹¹In-pentetreotide SPECT and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT: a lesion-by-lesion analysis in patients with metastatic neuroendocrine tumours[J]. *Eur Radiol*, 2016, 26(3): 900–909. DOI: 10.1007/s00330-015-3882-1.
- [13] Barrio M, Czernin J, Fanti S, et al. The impact of somatostatin receptor-directed PET/CT on the management of patients with neuroendocrine tumor: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Nucl Med*, 2017, 58(5): 756–761. DOI: 10.2967/jnumed.116.185587.
- [14] Treglia G, Castaldi P, Rindi G, et al. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis[J]. *Endocrine*, 2012, 42(1): 80–87. DOI: 10.1007/s12020-012-9631-1.
- [15] Frilling A, Sotiropoulos GC, Radtke A, et al. The impact of ⁶⁸Ga-DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors[J]. *Ann Surg*, 2010, 252(5): 850–856. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181fd37e8.
- [16] Niederle B, Pape UF, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for neuroendocrine neoplasms of the jejunum and ileum[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 125–138. DOI: 10.1159/000443170.
- [17] Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 153–171. DOI: 10.1159/000443171.
- [18] Kayani I, Bomanji JB, Groves A, et al. Functional imaging of neuroendocrine tumors with combined PET/CT using ⁶⁸Ga-DOTATATE (DOTA-DPhe¹, Tyr³-octreotate) and ¹⁸F-FDG [J]. *Cancer*, 2008, 112(11): 2447–2455. DOI: 10.1002/cncr.23469.
- [19] Rinzivillo M, Partelli S, Prospero D, et al. Clinical usefulness of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnostic algorithm of advanced entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms[J]. *Oncologist*, 2018, 23(2): 186–192. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0278.
- [20] 臧士明, 艾书跃, 姚晓晨, 等. ¹⁸F-FDG 及 ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT 对 G3 神经内分泌肿瘤的对比比较[J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2017, 37(4): 202–206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003.
- Zang SM, Ai SY, Yao XC, et al. Comparison of ¹⁸F-FDG and ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT on the diagnosis of G3 neuroendocrine neoplasm[J]. *Chin J Nucl Med Mol Imaging*, 2017, 37(4): 202–206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.04.003.
- [21] Naswa N, Sharma P, Gupta SK, et al. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET-CT and ¹⁸F-FDG PET-CT: competitive or complimentary?[J]. *Clin Nucl Med*, 2014, 39(1): e27–e34. DOI: 10.1097/RLU.0b013e31827a216b.
- [22] Ilhan H, Fendler WP, Cyran CC, et al. Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT on the surgical management of primary neuroendocrine tumors of the pancreas or ileum[J]. *Ann Surg Oncol*, 2015, 22(1): 164–171. DOI: 10.1245/s10434-014-3981-2.
- [23] Chen SH, Chang YC, Hwang TL, et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG PET/CT for identifying the primary lesions of suspected and metastatic neuroendocrine tumors: a prospective study in Taiwan[J/OL]. *J Formos Med Assoc*, 2018, 117(6): 480–487[2020-08-24]. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092966461730308X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.jfma.2017.07.007.
- [24] Cingarlini S, Ortolani S, Salgarello M, et al. Role of combined ⁶⁸Ga-DOTATOC and ¹⁸F-FDG positron emission tomography/computed tomography in the diagnostic workup of pancreas neuroendocrine tumors: implications for managing surgical

- decisions[J]. *Pancreas*, 2017, 46(1): 42–47. DOI: [10.1097/MPA.0000000000000745](https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000745).
- [25] Pape UF, Böhmig M, Berndt U, et al. Survival and clinical outcome of patients with neuroendocrine tumors of the gastroenteropancreatic tract in a german referral center[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2004, 1014(1): 222–233. DOI: [10.1196/annals.1294.025](https://doi.org/10.1196/annals.1294.025).
- [26] Tomimaru Y, Eguchi H, Tatsumi M, et al. Clinical utility of 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in predicting World Health Organization grade in pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Surgery*, 2015, 157(2): 269–276. DOI: [10.1016/j.surg.2014.09.011](https://doi.org/10.1016/j.surg.2014.09.011).
- [27] Zhang PP, Yu JY, Li J, et al. Clinical and prognostic value of PET/CT imaging with combination of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms [J/OL]. *Contrast Media Mol Imaging*, 2018, 2018: 2340389 [2020-08-24]. <https://www.hindawi.com/journals/cmimi/2018/2340389>. DOI: [10.1155/2018/2340389](https://doi.org/10.1155/2018/2340389).
- [28] Abdulrezzak U, Kurt YK, Kula M, et al. Combined imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-TATE and ¹⁸F-FDG PET/CT on the basis of volumetric parameters in neuroendocrine tumors[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(8): 874–881. DOI: [10.1097/MNM.0000000000000522](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000522).
- [29] Fisseler-Eckhoff A, Demes M. Neuroendocrine tumors of the lung[J]. *Cancers (Basel)*, 2012, 4(3): 777–798. DOI: [10.3390/cancers4030777](https://doi.org/10.3390/cancers4030777).
- [30] Kayani I, Conry BG, Groves AM, et al. A comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE and ¹⁸F-FDG PET/CT in pulmonary neuroendocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(12): 1927–1932. DOI: [10.2967/jnumed.109.066639](https://doi.org/10.2967/jnumed.109.066639).
- [31] Severi S, Nanni O, Bodei L, et al. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in patients treated with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE for advanced differentiated neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013, 40(6): 881–888. DOI: [10.1007/s00259-013-2369-z](https://doi.org/10.1007/s00259-013-2369-z).
- [32] Oh S, Prasad V, Lee DS, et al. Effect of peptide receptor radionuclide therapy on somatostatin receptor status and glucose metabolism in neuroendocrine tumors: intraindividual comparison of Ga-68 DOTANOC PET/CT and F-18 FDG PET/CT[J/OL]. *Int J Mol Imaging*, 2011, 2011: 524130[2020-08-24]. <https://www.hindawi.com/journals/ijmi/2011/524130>. DOI: [10.1155/2011/524130](https://doi.org/10.1155/2011/524130).
- [33] Kaltsas GA, Besser GM, Grossman AB. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors[J]. *Endocr Rev*, 2004, 25(3): 458–511. DOI: [10.1210/er.2003-0014](https://doi.org/10.1210/er.2003-0014).
- [34] Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 501–513. DOI: [10.1056/NEJMoa1003825](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003825).
- [35] Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors[J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(6): 514–523. DOI: [10.1056/NEJMoa1009290](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1009290).
- [36] Thapa P, Ranade R, Ostwal V, et al. Performance of ¹⁷⁷Lu-DOTATATE-based peptide receptor radionuclide therapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: a multiparametric response evaluation correlating with primary tumor site, tumor proliferation index, and dual tracer imaging characteristics[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37(10): 1030–1037. DOI: [10.1097/MNM.0000000000000547](https://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000547).
- [37] Binderup T, Knigge U, Loft A, et al. ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(3): 978–985. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-09-1759](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1759).
- [38] Bahri H, Laurence L, Edeline J, et al. High prognostic value of ¹⁸F-FDG PET for metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a long-term evaluation[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(11): 1786–1790. DOI: [10.2967/jnumed.114.144386](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.144386).
- [39] Garin E, Le Jeune F, Devillers A, et al. Predictive value of ¹⁸F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(6): 858–864. DOI: [10.2967/jnumed.108.057505](https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057505).
- [40] Kashyap R, Hofman MS, Michael M, et al. Favourable outcomes of ¹⁷⁷Lu-octreotate peptide receptor chemoradionuclide therapy in patients with FDG-avid neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(2): 176–185. DOI: [10.1007/s00259-014-2906-4](https://doi.org/10.1007/s00259-014-2906-4).
- [41] Chan DLH, Pavlakis N, Schembri GP, et al. Dual somatostatin receptor/FDG PET/CT imaging in metastatic neuroendocrine tumours: proposal for a novel grading scheme with prognostic significance[J/OL]. *Theranostics*, 2017, 7(5): 1149–1158[2020-08-24]. <https://www.thno.org/v07p1149.htm>. DOI: [10.7150/thno.18068](https://doi.org/10.7150/thno.18068).

(收稿日期: 2020-08-25)