

核素标记的生长抑素受体拮抗剂在神经内分泌肿瘤显像和治疗中的研究进展

Research progress of radionuclide-labeled somatostatin receptor antagonists in the imaging and treatment of neuroendocrine neoplasms

Yang Ling, Huang Qi, Hu Xianwen, Wang Pan

引用本文:

杨玲, 黄琦, 胡显文, 等. 核素标记的生长抑素受体拮抗剂在神经内分泌肿瘤显像和治疗中的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2022, 46(5): 309–315. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202105016–00175

Yang Ling, Huang Qi, Hu Xianwen, et al. Research progress of radionuclide-labeled somatostatin receptor antagonists in the imaging and treatment of neuroendocrine neoplasms[J]. *International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine*, 2022, 46(5): 309–315. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381–202105016–00175

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202105016–00175>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

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>

神经内分泌肿瘤核医学显像剂的研究进展

Research progress of nuclear medicine imaging tracers for neuroendocrine neoplasma

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(9): 582–588 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–201906012–00062>

放射性核素标记的金纳米颗粒在肿瘤诊疗中的研究进展

Research progress of radionuclide-labeled gold nanoparticles in the diagnosis and treatment of tumors

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(6): 383–390 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202006007–00051>

放射性核素在嗜铬细胞瘤诊断与治疗中的应用进展

Advances in the application of radionuclide in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma

国际放射医学核医学杂志. 2019, 43(1): 82–87 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2019.01.014>

^{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

国际放射医学核医学杂志. 2021, 45(9): 585–590 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381–202008043–00091>

视网膜神经受体及其分子显像研究进展

Review of retinal receptors and molecular imaging

国际放射医学核医学杂志. 2017, 41(5): 359–362, 369 <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673–4114.2017.05.010>

·综述·

核素标记的生长抑素受体拮抗剂在神经内分泌肿瘤显像和治疗中的研究进展

杨玲 黄琦 胡显文 王攀

遵义医科大学附属医院核医学科, 遵义 563099

通信作者: 王攀, Email: 1298178828@qq.com

【摘要】 生长抑素受体(SSTR)特别是 SSTR2 过表达是神经内分泌肿瘤(NEN)的共同特征,也是 NEN 分子显像和核素靶向治疗的理想靶点。过去,研究者们一直致力于核素标记的 SSTR 激动剂的研究,并成功将其应用于 NEN 的临床显像和治疗。近年来的研究表明,核素标记的 SSTR 拮抗剂比激动剂具有更好的药代动力学特性,其肿瘤摄取率更高、滞留时间更长,且所获得的影像对比度更高,故其在 NEN 的分子显像和核素靶向治疗中更具优越性。笔者就核素标记的 SSTR 拮抗剂在 NEN 显像和治疗中的研究进展进行综述,以期为 NEN 的临床诊疗提供参考。

【关键词】 癌,神经内分泌;分子显像;分子靶向治疗;受体,生长抑素;拮抗剂;肽受体放射性核素治疗

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202105016-00175](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202105016-00175)

Research progress of radionuclide-labeled somatostatin receptor antagonists in the imaging and treatment of neuroendocrine neoplasms

Yang Ling, Huang Qi, Hu Xianwen, Wang Pan

Department of Nuclear Medicine, Affiliated Hospital of Zunyi Medical University, Zunyi 563099, China

Corresponding author: Wang Pan, Email: 1298178828@qq.com

【Abstract】 Overexpression of somatostatin receptors (SSTR), especially SSTR2 is a common feature of neuroendocrine neoplasms (NEN) and an ideal target for NEN molecular imaging and radionuclide-targeted therapy. In the past, researchers have been working on radionuclide-labeled SSTR agonists, and have successfully used them for clinical imaging and treatment of NEN. Recent studies have shown that radionuclide-labeled SSTR antagonists have better pharmacokinetic characteristics, higher tumor uptake rates, longer retention time, and higher image contrast obtained than agonists. They are more superior in molecular imaging and radionuclide-targeted therapy of NEN. In this paper, the research progress of radionuclide-labeled SSTR antagonists in the imaging and treatment of NEN is reviewed, in order to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of NEN.

【Key words】 Carcinoma, neuroendocrine; Molecular imaging; Molecular targeted therapy; Receptors, somatostatin; Antagonists; Peptide receptor radionuclide therapy

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202105016-00175](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202105016-00175)

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是起源于神经内分泌细胞的一种异质性肿瘤,几乎可以发生在任何器官,但以胰腺、胃肠道和肺最为常见(约占95%以上)^[1-3]。1/3的NEN为功能性肿瘤,可引起腹泻、潮红、出汗和支气管痉挛等非典型临床症状,经常被误诊为更年

期、肠易激综合征、焦虑状态、过敏或哮喘等;而非功能性NEN并无特殊的临床症状,因此,NEN较难被早期诊断,通常在疾病晚期才确诊,确诊时间平均延迟3~10年^[4]。40%~95%的胃肠胰NEN患者在确诊时已发生转移^[5]。近40年来,NEN的发病率逐年升高^[6]。提高NEN的早期诊断

率、对 NEN 进行准确分期以及选择合适的治疗方法对于改善 NEN 患者的预后十分重要。

80%~90% 的 NEN 高表达生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR), 特别是 SSTR2, 其是 NEN 分子显像和核素靶向治疗的靶点。通过螯合剂的介导, 放射性核素可与生长抑素类似物 (somatostatin analogue, SSA) 结合形成稳定的复合物, 该复合物与 SSTR 结合可实现核素显像和治疗。NEN 分子显像在原发肿瘤的诊断、临床分期、术前分级和疗效评估等方面发挥着重要作用, 从而使 NEN 的早期诊断成为可能^[7-8]。更重要的是, 其能评估患者是否能从核素标记 SSTR 的肽受体放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 和非核素标记的 SSA 药物治疗中获益。核素标记 SSTR 的 PRRT 可为失去手术机会或多线治疗失败的 SSTR 阳性的 NEN 患者带来希望, 改善其生活质量并延长其无进展生存期, 核素标记 SSTR 的 PRRT 的临床效果优于非核素标记的 SSA 药物治疗^[9]。

SSA 药物包括 SSTR 激动剂和拮抗剂。SSTR 激动剂可在配体与受体相互作用后通过受体介导的内吞作用内化到肿瘤细胞内, 从而在肿瘤细胞内积聚, 而 SSTR 拮抗剂则不能^[10-12]。过去, 人们认为核素标记的 SSTR 激动剂内化到肿瘤细胞内能延长核素的滞留时间, 从而增加肿瘤的辐射剂量, 显像和治疗效果会更好, 据此, 研究者致力于开发核素标记的 SSTR 激动剂, 目前获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准、临床上广泛用于 NEN 患者 SSTR 显像和 PRRT 的 SSA 药物均为 SSTR 激动剂^[13-16]。而近年来的体内外研究结果显示, NEN 对 SSTR 拮抗剂的摄取率高于 SSTR 激动剂, 且前者在肿瘤细胞内的滞留时间长于后者^[17-20], 因此, 使用核素标记的 SSTR 拮抗剂成为 NEN 分子显像和治疗的一种新方法。我们将综述核素标记的 SSTR 拮抗剂在 NEN 显像和治疗中的研究进展, 讨论其在 NEN 诊疗中的优势, 为临床诊疗决策提供参考。

1 核素标记的 SSTR 拮抗剂

第一代核素标记的 SSTR 拮抗剂由 Bass 等^[21]在 1996 年报道, 奥曲肽支架中第 2 位和第 3 位碳原子的手性倒置可引起相应的结构改变, 从而将 SSTR 激动剂转变为拮抗剂。SSTR 拮抗剂由于没有被肿瘤细胞内化的性质, 最初被开发时仅作为一种研究 SSA 作用 (能促进生长激素和胰岛素等激素的分泌) 的药理工具。Ginj 等^[17]探索了使用 SSTR 拮抗剂对 SSTR 阳性的肿瘤进行显像和治疗的可能性, 他们首先在动物实验中证明核素标记的第一代 SSTR 拮抗剂的肿瘤靶向性高于 SSTR 激动剂。此后, Fani 等^[22]在体外研究中发现, 相比于核素标记的 SSTR 激动剂, 核素标记的 SSTR 拮抗剂与人体肿瘤细胞表面的 SSTR 结合更多 (结

合量平均增加了 4.2 倍), 从而可以提高对肿瘤原发灶和转移灶的定位准确率和放疗干预的效果。以上结果促进了第二代核素标记的 SSTR 拮抗剂 LM3、JR10 和 JR11 的研发, 通过对 NEN 患者进行临床评估, 研究者们发现这些 SSTR 拮抗剂比激动剂具有更好的药代动力学特性, 其肿瘤摄取率更高、滞留时间更长, 且所获得的影像对比度更高^[9, 23]。研究表明, SSTR 拮抗剂在病灶检出、诊断灵敏度和图像对比度方面更具优越性的原因包括: (1) SSTR 激动剂只有在 SSTR 处于激活状态时才能与其结合, 而 SSTR 拮抗剂可与处于激活或非激活状态的 SSTR 结合^[17, 24]; (2) 多数 SSTR 激动剂结合 SSTR 后可在激活下一级信号通路时发生受体-配体复合物的内化, 导致配体降解或重新循环出胞外, 这使得膜表面受体的可逆性降低, 而 SSTR 拮抗剂不触发内化机制, 且其在 NEN 上有比 SSTR 激动剂更多的结合位点^[9, 22, 25-26], 结合后也不易解离^[22]; (3) SSTR 拮抗剂的化学稳定性和疏水性更强, 导致其作用时间更长, 在受体富含脂质的环境中可能更稳定^[17]; (4) SSTR 激动剂在正常组织中的清除速率慢, 导致肿瘤/本底比值低, 而 SSTR 拮抗剂在肿瘤中的滞留时间更长, 因此肿瘤/本底比值更高^[27]。

为了研发更有效的 SSTR 拮抗剂, Fani 等^[22]开展了体外研究, 结果表明, SSTR 拮抗剂的受体亲和力、肿瘤摄取率以及在正常器官和组织中的摄取等关键性质明显受到所用螯合剂和放射性核素的影响, 有鉴于此, SSTR 拮抗剂的分子结构得以不断优化; 更重要的是, 他们还发现即使 SSTR 拮抗剂的受体亲和力比激动剂低几个数量级, 却有比激动剂更高的肿瘤摄取率, 且该差异超过了受体亲和力的差异。以上结果展现了 SSTR 拮抗剂的巨大应用潜力, 研发基于 SSTR 拮抗剂的 SPECT/CT 和 PET/CT 显像剂以及用于 NEN 靶向核素治疗的 SSTR 拮抗剂迅速成为欧美国家的研究热点。

2 核素标记的 SSTR 拮抗剂在 NEN 临床显像中的应用

目前, 约 20% 的 NEN 患者原发灶的位置未知, 约 2/3 的 NEN 来源于胃肠道和胰腺等消化系统^[3]。80%~100% 的胃肠胰 NEN 高表达 SSTR, 所以核素标记的 SSA 对胃肠胰 NEN 的诊断不可或缺, SSTR PET/CT 显像在胃肠胰 NEN 患者的诊断中发挥着核心作用, 其能更好地定位小肠和胰腺中的隐匿性 NEN, 从而实现准确的临床分期和术前分级。但从 1994 年第一种被美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的¹¹¹In-DTPA-奥曲肽^[13], 到 2016 年获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的⁶⁸Ga-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 (DOTA-D-Phe¹-Tyr³-Thr⁸-octreotide, DOTA-TATE)^[28], 目前临床使用的 SSTR 显像剂均为核素标记的 SSTR 激动剂,

其肿瘤检出率,尤其是对肝转移的检出率仍有限^[19]。SSTR激动剂的临床价值主要受到以下因素的限制:(1)其对体积较小的肿瘤的检测灵敏度较低;(2)其在正常器官(特别是肝脏、肾脏和脾脏)中的本底活性较高,致使其在检出长径小于1 cm的小转移瘤或低分化(G3级)NEN中有局限性^[29]。Krebs等^[18]和Zhu等^[29]发现,核素标记的SSTR拮抗剂在人体内的生物学分布与已知的SSTR激动剂相反,除肾脏外,在正常的实质器官(如脑垂体、脾脏、肾上腺和未受累的肝脏)中,SSTR拮抗剂很少或没有摄取,这是SSTR拮抗剂的一个主要优势,因此,其可以比SSTR激动剂检出更多病灶,有助于鉴别生理性摄取和真实病灶;且SSTR拮抗剂的低本底活性提供了良好的图像对比度,特别是在较低的肝脏背景下更有助于发现肝转移。而肝脏是胃肠胰NEN患者转移的主要部位,是否存在肝转移和转移的程度是最重要的预后影响因素^[30],因此,提高NEN患者肝转移的检出率会对患者的治疗产生重要影响。此外,正常胰腺和胃肠道对SSTR拮抗剂⁶⁸Ga-1,4,7-三氮杂环壬烷-1-戊二酸-4,7-乙酸(NODAGA)-JR11(NODAGA-JR11,即OPS202)的摄取低于⁶⁸Ga-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-苯丙氨酸¹-酪氨酸³-奥曲肽(DOTA-Phe¹-Tyr³-octreotide, DOTA-TOC),使用SSTR拮抗剂可提高肿瘤/本底比值,这提示SSTR拮抗剂可能更有助于诊断早期胃肠胰NEN,从而对临床治疗产生积极影响。

Wild等^[24]首次对1例转移性甲状腺癌患者和4例NEN患者进行了SSTR拮抗剂¹¹¹In-DOTA-BASS的SPECT/CT显像研究,结果表明,使用¹¹¹In-DOTA-BASS共检出28个病灶中的25个,而使用SSTR激动剂¹¹¹In-DTPA-奥曲肽仅检出了28个病灶中的17个,前者的肿瘤摄取率和病灶检出率均高于后者。此后的多项临床研究结果表明,与核素标记的SSTR激动剂相比,核素标记的SSTR拮抗剂具有更高的肿瘤摄取率、更长的肿瘤滞留时间和更高的肿瘤/本底比值^[19,26];此外,在正常组织中,核素标记的SSTR拮抗剂在血液中清除更快^[18,30],故其能检出更多病灶。

Nicolas等^[19]使用2种剂量(15、50 μg)的⁶⁸Ga-OPS202(多肽成分测定结果基本一致)对NEN患者进行PET/CT显像,结果显示,两者检出的肝转移或淋巴结病灶数量、肿瘤或参考组织的摄取值以及肿瘤/本底比值之间的差异均无统计学意义,这表明⁶⁸Ga-OPS202诊断NEN具有较高的可重复性,适用于疗效评价和随访显像。然而,也有临床研究结果表明,随着SSTR拮抗剂剂量的增加,肝脏、胃肠道和胰腺显示出本底摄取降低或显著降低的趋势^[20]。增加剂量不会导致肿瘤上SSTR拮抗剂结合位点的饱和,且极大地抑制了正常表达SSTR的器官对显像剂的摄取,从而提高了肿瘤/本底比值,进一步提高了其对NEN原发灶和转

移灶的检出率^[18]。以上结果促使关于核素标记的SSTR拮抗剂的研究从体内的生物学分布迈向药代动力学和剂量学研究的新台阶。

3 核素标记的SSTR拮抗剂在NEN治疗中的应用

近年来,PRRT利用SSA与SSTR的特异性结合,将发射β射线的放射性核素¹⁷⁷Lu或⁹⁰Y与SSA药物通过螯合剂结合以形成放射性肽,进而在肿瘤部位发挥化疗和内照射治疗的双重治疗作用。与非核素标记的SSA药物相比,核素标记的SSA药物可明显改善患者的生活质量并延长其无进展生存期^[25]。美国国家综合癌症网络(NCCN)指南^[31]和欧洲神经内分泌肿瘤学会(ENETS)共识^[14,32]建议,可将PRRT作为不能进行手术切除或转移性NEN患者的首选治疗方法。目前PRRT的临床方案是使用¹⁷⁷Lu或⁹⁰Y标记的SSTR激动剂(如⁹⁰Y-DOTA-TOC和¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE),其可发挥抑瘤作用,减轻患者的临床症状,并延长无进展生存期^[33],然而,患者的临床症状很少得到完全缓解^[34],为此,研究者们不断研发用于PRRT的新型放射性肽,随着研究的不断深入,核素标记的SSTR拮抗剂或可成为更加高效、低毒的PRRT治疗剂。

SSTR的靶向特性在NEN患者的治疗计划方面具有重要作用,SSTR PET/CT可以评估患者是否适合接受PRRT。据报道,行PRRT时,肿瘤对核素标记的SSA药物的吸收剂量与SSTR在肿瘤中的表达水平直接相关,肿瘤对核素标记的SSA药物的吸收剂量越高,PRRT的疗效越好^[35]。将患者行PRRT前后的影像进行对比可指导制定患者个性化的诊疗一体化治疗方案。过去,SSA药物都是SSTR激动剂(如¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE),这也是美国食品药品监督管理局(FDA)和欧洲药品管理局(EMA)批准的转移性NEN患者的标准PRRT方案。随着核素标记的SSTR拮抗剂的使用,肿瘤摄取的辐射剂量增高,更多原发灶和转移灶被检出,更多NEN患者有望选择PRRT方案,从而改善其生活质量,延长其生存期。Albrecht等^[9]的临床研究结果表明,核素标记的SSTR拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11较SSTR激动剂¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE有更高的肿瘤摄取率和更长的肿瘤滞留时间,从而使肿瘤内的辐射剂量增加了1.7~10.6倍;且肿瘤的生长延迟时间和患者的中位生存期均延长。另有研究结果表明,使用核素标记的SSTR拮抗剂对NEN患者进行PRRT后,其在所有已知的病灶部位(肝脏、淋巴结和骨骼)中都有较高的摄取率^[35]。此外,临床前研究结果表明,核素标记的SSTR拮抗剂可比激动剂诱导产生更多的DNA双链断裂,从而产生更好的治疗效果^[26,36]。

Albrecht等^[9]通过比较使用核素标记的SSTR拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11和激动剂¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC对原位NEN异

种移植肿瘤小鼠进行2个周期PRRT的疗效发现,在使用 ^{177}Lu -DOTA-JR11进行第1个周期的治疗后,小鼠肿瘤的体积持续下降,而 ^{177}Lu -DOTA-TOC仅使肿瘤的生长速率下降,但不影响肿瘤的体积;在第2个周期的治疗后,经 ^{177}Lu -DOTA-TOC治疗的肿瘤在形态学上没有显著变化,保持在一个稳定的状态,相比之下,经 ^{177}Lu -DOTA-JR11治疗的小鼠在2个周期的PRRT结束3周后,肿瘤质量显著减小,且几乎没有活性尚存的肿瘤组织,虽然随后发现所有治疗组的肿瘤都发生了再生长,但肿瘤体积的缩小可降低肿瘤分期,使因为肿瘤体积较大而无法根治性切除的患者有机会行根治性手术治疗,以上结果与Dalm等^[36]和Pozzari等^[37]的研究结果相符,因此将核素标记的SSTR拮抗剂用作NEN患者PRRT的新辅助工具或具有重要意义。

PRRT的剂量限制器官主要是肾脏和骨髓^[26,38]。Albrecht等^[9]发现,与SSTR激动剂 ^{177}Lu -DOTA-TOC相比,SSTR拮抗剂 ^{177}Lu -DOTA-JR11具有较强的细胞毒性,可使活性肿瘤组织显著减少、肿瘤生长延迟更明显、肿瘤滞留时间更长,且停留在易受伤害的G2/M期的肿瘤细胞更多(G2/M期细胞对PRRT的放射敏感性最高)。当核素标记的SSTR拮抗剂 ^{177}Lu -DOTA-JR11累积活性仅为激动剂 ^{177}Lu -DOTA-TATE累积活性的50%时,前者的肿瘤与肾脏的剂量比及肿瘤与骨髓的剂量比均高于后者数倍,从而显著改善了核素治疗的疗效^[25]。在行PRRT时,为了降低SSA药物的肾脏毒性,推荐使用肾脏保护剂。van Eerd等^[39]的研究结果表明,在动物实验中,在行PRRT前预先注射改良的液体明胶可使 ^{111}In -奥曲肽的肾脏摄取率减少60%。Wild等^[25]的人体研究结果表明,4例晚期的NEN患者在行PRRT前预先注射精氨酸和赖氨酸溶液可使 ^{177}Lu -DOTA-JR11的肿瘤与肾脏的剂量比达到 ^{177}Lu -DOTA-TATE的6.2倍;且在该研究中,所有患者均有2级或3级的慢性肾功能衰竭,但治疗后肾小管功能均未发生进一步下降。为进一步降低SSTR拮抗剂的血液学毒性,Nicolas等^[26]在动物实验中将核素标记的SSTR拮抗剂 ^{177}Lu -DOTA-JR11的剂量从10 pmol增加到200 pmol,结果表明,非靶器官对其的摄取剂量显著减少,而 ^{177}Lu -DOTA-JR11剂量的增加对肿瘤的摄取剂量基本没有影响,从而使肿瘤与骨髓的剂量比及肿瘤与脾脏的剂量比至少增加了2.4倍,这对于降低 ^{177}Lu -DOTA-JR11的血液学毒性是有益的。考虑到生物分布的物种间差异,用于显像和治疗的核素标记的SSTR拮抗剂的最佳剂量应从人体研究数据中确定,此外,关于SSTR激动剂的研究结果也表明,适当增加剂量可在控制血液学毒性与肾毒性的前提下提高肿瘤杀伤力,如Garske-Román等^[40]发现,高剂量的 ^{177}Lu -DOTA-TATE可明显延长转移性NEN患者的中位无进展生存期,提高临床缓解率。关于SSTR拮抗剂的剂量效

应等重要问题,Nicolas等^[19]提出了“注射安全的、可产生最佳肿瘤/本底比值的、最佳剂量的SSTR拮抗剂,以最大限度地提高治疗指数”的新概念。

目前,临床常用于PRRT的放射性核素为 ^{177}Lu 和 ^{90}Y ,两者均通过发射 β 射线达到抗肿瘤作用,研究结果表明,发射 α 射线的 ^{225}Ac -DOTA-TATE治疗NEN患者可获得更高的客观缓解率,且患者在治疗结束后的随访(中位随访时间为8个月)中未发生任何病死或进展事件,G3级和G4级血液学毒性极小^[41]。 α 射线因作用距离较短,故可在细胞内积聚比 β 射线更高的能量^[42]。因此,使用能够发射 α 射线的放射性核素 ^{213}Bi 、 ^{225}Ac 和 ^{212}Pb 标记的SSTR拮抗剂或可成为PRRT药物研制的突破点。

PRRT的联合治疗结果表明,联合使用 ^{90}Y -DOTA-TOC和 ^{177}Lu -DOTA-TATE的NEN患者的客观缓解率更高,且其生存期比单独使用 ^{90}Y -DOTA-TOC的患者延长1.9年^[43],2种方案不良反应的发生率均较低^[44]。此外,雌激素以及PRRT联合化疗药物、外照射和放射增敏剂等已被证实可在动物实验中和细胞学水平上调SSTR的表达,增加肿瘤的摄取,并提高疗效^[43,45]。随着核素标记的SSTR拮抗剂研究的不断突破,PRRT将有更多联合治疗方案的选择,从而进一步提高其临床效果、扩大其治疗范围。

4 核素标记的SSTR拮抗剂的不足

虽然与SSTR激动剂相比,SSTR拮抗剂显示出了优越性,但Zhu等^[29]的研究结果显示,相比于SSTR激动剂 ^{68}Ga -DOTA-TATE,SSTR拮抗剂 ^{68}Ga -DOTA-JR11的肿瘤摄取率较低,虽然后者在肝脏部位的病灶检出率及肿瘤与肝脏的剂量比更高(其肝脏本底较低),但是在其他部位,特别是对于NEN患者的骨转移, ^{68}Ga -DOTA-JR11的检出率较 ^{68}Ga -DOTA-TATE低。相似地,Krebs等^[18]的研究结果表明,使用 ^{68}Ga -DOTA-JR11进行显像可能低估部分病灶的摄取而不利于病灶的检出。

Reidy-Lagunes等^[35]首次报道了SSTR拮抗剂疗效和安全性的临床研究结果,在疗效尚佳的前提下,他们重点关注了SSTR拮抗剂的血液学毒性问题,在对20例晚期NEN患者使用SSTR拮抗剂 ^{177}Lu -DOTA-JR11进行2个周期的PRRT后,57%的患者出现了G4级血液学毒性反应,这也直接导致了这项研究暂停,且后续研究的实验方案也被修改。据报道,接受SSTR激动剂 ^{177}Lu -DOTA-TATE进行4个周期PRRT的患者中,约10%的患者发生G3级或G4级血液学毒性反应,且剂量学研究结果表明,接受4个周期的PRRT后,高达50%的患者红骨髓中的辐射剂量可能超过2 Gy^[46-47]。Reidy-Lagunes等^[35]等在设计实验方案时,认为1.5 Gy是红骨髓相对较低(且安全)的辐射剂量临界值,

但由于¹⁷⁷Lu发射的β粒子的路径较短, SSTR阳性的干细胞可能会接受比整个骨髓的平均辐射剂量更高的辐射剂量。

此外, Albrecht等^[9]的研究结果显示, 所有接受30 MBq ¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11进行PRRT的NEN原位异种移植肿瘤小鼠均在治疗后3周内死亡, 这表明该治疗方案具有严重的毒性, 但小鼠解剖后未见任何内出血、感染或其他明显死亡的征象; 而使用30 MBq SSTR激动剂¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC进行PRRT的小鼠耐受良好。

此前, 大规模进一步研究结果表明, 优化给药剂量能够显著抑制SSTR拮抗剂的本底活性, 而对肿瘤摄取率没有显著影响, 因此, 将¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11的剂量增加到一定程度(从10 pmol增加到200 pmol)或可改善PRRT的安全性, 并降低潜在的血液学毒性^[38]。在未来使用SSTR拮抗剂进行PRRT时, 可能需要一种更加保守的方法来进行辐射剂量、药物活性水平和毒性的监测, 同时, 可尝试使用不同的放射性核素及螯合剂标记SSTR拮抗剂以寻找更适合用于PRRT的药物, 并开展治疗的剂量学研究。

5 小结与展望

多种核素标记的SSTR拮抗剂已进入NEN的临床Ⅲ期研究并展现出巨大的临床应用潜力。目前, 一系列以核素标记为基础的靶向显像和治疗药物也在如火如荼地研发中, 相信在不久的将来, 该领域会有重大革新。此外, 在少量表达SSTR的肾癌、乳腺癌、甲状腺髓样癌和非霍奇金淋巴瘤中, 相较于核素标记的SSTR激动剂, 核素标记的SSTR拮抗剂在体内的水平更易检测, 这提示核素标记的SSTR拮抗剂为SSTR表达水平较低的肿瘤类型提供了SSTR介导的肿瘤靶向显像(包括治疗反应评估和转移的可视化)的可能, 并为这类患者提供PRRT的选择。相信核素标记的SSTR拮抗剂在SSTR阳性肿瘤诊疗研究中的持续发展必将会为患者的诊疗和预后评估提供新路径。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 杨玲负责文献的收集与整理、综述的撰写与修订; 黄琦负责最终版本的修订; 胡显文负责命题思路的指导; 王攀负责综述的审阅

参 考 文 献

- [1] Malla S, Kumar P, Madhusudhan KS. Radiology of the neuroendocrine neoplasms of the gastrointestinal tract: a comprehensive review[J]. *Abdom Radiol (NY)*, 2021, 46(3): 919-935. DOI: 10.1007/s00261-020-02773-3.
- [2] 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.
- [3] Liu BN, Wang Y, Yao SB. Research progress of nuclear medicine imaging tracers for neuroendocrine neoplasma[J]. *Int J Radiat Med Nucl Med*, 2020, 44(9): 582-588. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-201906012-00062.
- [4] Modlin IM, Oberg K, Chung DC, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours[J]. *Lancet Oncol*, 2008, 9(1): 61-72. DOI: 10.1016/S1470-2045(07)70410-2.
- [5] Modlin IM, Moss SF, Chung DC, et al. Priorities for improving the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100(18): 1282-1289. DOI: 10.1093/jnci/djn275.
- [6] Pavel M, O'Toole D, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of distant metastatic disease of intestinal, pancreatic, bronchial neuroendocrine neoplasms (NEN) and NEN of unknown primary site[J]. *Neuroendocrinology*, 2016, 103(2): 172-185. DOI: 10.1159/000443167.
- [7] 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.
- [8] Baumann T, Rottenburger C, Nicolas G, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEP-NET)-imaging and staging[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30(1): 45-57. DOI: 10.1016/j.beem.2016.01.003.
- [9] Öberg K, Knigge U, Kwekkeboom D, et al. Neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(Suppl 7): S1124-S1130. DOI: 10.1093/annonc/mds295.
- [10] Albrecht J, Exner S, Grötzing C, et al. Multimodal imaging of 2-cycle PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11 and ¹⁷⁷Lu-DOTATOC in an orthotopic neuroendocrine xenograft tumor mouse model[J]. *J Nucl Med*, 2021, 62(3): 393-398. DOI: 10.2967/jnumed.120.250274.
- [11] Cescato R, Schulz S, Waser B, et al. Internalization of sst₂, sst₃, and sst₅ receptors: effects of somatostatin agonists and antagonists[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(3): 502-511.
- [12] Waser B, Tamma ML, Cescato R, et al. Highly efficient *in vivo* agonist-induced internalization of sst₂ receptors in somatostatin target tissues[J]. *J Nucl Med*, 2009, 50(6): 936-941. DOI: 10.2967/jnumed.108.061457.
- [13] Reubi JC, Waser B, Cescato R, et al. Internalized somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumors of octreotide-treated patients[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2010, 95(5): 2343-2350. DOI: 10.1210/jc.2009-2487.
- [14] Kaltsas GA, Mukherjee JJ, Grossman AB. The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours[J]. *Ann Oncol*, 2001, 12(Suppl 2): S47-50. DOI: 10.1093/annonc/12.suppl_2.s47.
- [15] 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] Hindié E, Morgat C, Zanotti-Fregonara P, et al. Advantages and limits of targeted radionuclide therapy with somatostatin antagonists[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(3): 546–547. DOI: [10.2967/jnumed.117.202630](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.202630).
- [16] Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Yttrium and ¹⁷⁷Lutetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(24): 16932–16950[2021-05-16]. <https://www.oncotarget.com/article/24524/text>. DOI: [10.18632/oncotarget.24524](https://doi.org/10.18632/oncotarget.24524).
- [17] Ginj M, Zhang HW, Waser B, et al. Radiolabeled somatostatin receptor antagonists are preferable to agonists for *in vivo* peptide receptor targeting of tumors[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(44): 16436–16441. DOI: [10.1073/pnas.0607761103](https://doi.org/10.1073/pnas.0607761103).
- [18] Krebs S, Pandit-Taskar N, Reidy D, et al. Biodistribution and radiation dose estimates for ⁶⁸Ga-DOTA-JR11 in patients with metastatic neuroendocrine tumors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3): 677–685. DOI: [10.1007/s00259-018-4193-y](https://doi.org/10.1007/s00259-018-4193-y).
- [19] Nicolas GP, Schreiter N, Kaul F, et al. Sensitivity comparison of ⁶⁸Ga-OPS202 and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase II imaging study[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 915–921. DOI: [10.2967/jnumed.117.199760](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199760).
- [20] Nicolas GP, Beykan S, Bouterfa H, et al. Safety, biodistribution, and radiation dosimetry of ⁶⁸Ga-OPS202 in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: a prospective phase I imaging study[J]. *J Nucl Med*, 2018, 59(6): 909–914. DOI: [10.2967/jnumed.117.199737](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.199737).
- [21] Bass RT, Buckwalter BL, Patel BP, et al. Identification and characterization of novel somatostatin antagonists[J]. *Mol Pharmacol*, 1996, 50(4): 709–715.
- [22] Fani M, Braun F, Waser B, et al. Unexpected sensitivity of sst₂ antagonists to N-terminal radiometal modifications[J]. *J Nucl Med*, 2012, 53(9): 1481–1489. DOI: [10.2967/jnumed.112.102764](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.102764).
- [23] Mansi R, Fani M. Design and development of the theranostic pair ¹⁷⁷Lu-OPS201/⁶⁸Ga-OPS202 for targeting somatostatin receptor expressing tumors[J]. *J Labelled Comp Radiopharm*, 2019, 62(10): 635–645. DOI: [10.1002/jlcr.3755](https://doi.org/10.1002/jlcr.3755).
- [24] Wild D, Fani M, Behe M, et al. First clinical evidence that imaging with somatostatin receptor antagonists is feasible[J]. *J Nucl Med*, 2011, 52(9): 1412–1417. DOI: [10.2967/jnumed.111.088922](https://doi.org/10.2967/jnumed.111.088922).
- [25] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study[J]. *J Nucl Med*, 2014, 55(8): 1248–1252. DOI: [10.2967/jnumed.114.138834](https://doi.org/10.2967/jnumed.114.138834).
- [26] 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](https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191684).
- [27] Rylova SN, Stoykow C, Del Pozzo L, et al. The somatostatin receptor 2 antagonist ⁶⁴Cu-NODAGA-JR11 outperforms ⁶⁴Cu-DOTA-TATE in a mouse xenograft model[J/OL]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195802[2021-05-16]. <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0195802>. DOI: [10.1371/journal.pone.0195802](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195802).
- [28] Walker RC, Smith GT, Liu E, et al. Measured human dosimetry of ⁶⁸Ga-DOTATATE[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(6): 855–860. DOI: [10.2967/jnumed.112.114165](https://doi.org/10.2967/jnumed.112.114165).
- [29] Zhu WJ, Cheng YJ, Wang XZ, et al. Head-to-head comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-JR11 and ⁶⁸Ga-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](https://doi.org/10.2967/jnumed.119.235093).
- [30] Frilling A, Clift AK. Therapeutic strategies for neuroendocrine liver metastases[J]. *Cancer*, 2015, 121(8): 1172–1186. DOI: [10.1002/cncr.28760](https://doi.org/10.1002/cncr.28760).
- [31] Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, et al. NCCN guidelines insights: neuroendocrine and adrenal tumors, version 2.2018[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2018, 16(6): 693–702. DOI: [10.6004/jnccn.2018.0056](https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0056).
- [32] Perren A, Couvelard A, Scoazec JY, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: pathology: diagnosis and prognostic stratification[J]. *Neuroendocrinology*, 2017, 105(3): 196–200. DOI: [10.1159/000457956](https://doi.org/10.1159/000457956).
- [33] 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](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607427).
- [34] Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, et al. Radiolabeled somatostatin analogue therapy of gastroenteropancreatic cancer [J]. *Semin Nucl Med*, 2016, 46(3): 225–238. DOI: [10.1053/j.semnuclmed.2015.12.003](https://doi.org/10.1053/j.semnuclmed.2015.12.003).
- [35] Reidy-Lagunes D, Pandit-Taskar N, O'Donoghue JA, et al. Phase I trial of well-differentiated neuroendocrine tumors (NETs) with radiolabeled somatostatin antagonist ¹⁷⁷Lu-satoreotide tetraxetan[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(23): 6939–6947. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-19-1026](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-19-1026).
- [36] Dalm SU, Nonnekens J, Doeswijk GN, et al. Comparison of the therapeutic response to treatment with a ¹⁷⁷Lu-labeled somatostatin receptor agonist and antagonist in preclinical models[J]. *J Nucl Med*, 2016, 57(2): 260–265. DOI: [10.2967/jnumed.115.167007](https://doi.org/10.2967/jnumed.115.167007).
- [37] Pozzari M, Maisonneuve P, Spada F, et al. Systemic therapies in patients with advanced well-differentiated pancreatic neuroendocrine tumors (PanNETs): when cytoreduction is the aim. A critical review with meta-analysis[J]. *Cancer Treat Rev*, 2018, 71: 39–46. DOI: [10.1016/j.ctrv.2018.10.008](https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2018.10.008).
- [38] van Essen M, Krenning EP, Kam BL, et al. Peptide-receptor

radionuclide therapy for endocrine tumors[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5(7): 382–393. DOI: 10.1038/nrendo.2009.105.

[39] van Eerd JE, Vegt E, Wetzels JF, et al. Gelatin-based plasma expander effectively reduces renal uptake of ¹¹¹In-octreotide in mice and rats[J]. *J Nucl Med*, 2006, 47(3): 528–533.

[40] 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.

[41] 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.

[42] O'Dorisio TM, Harris AG, O'Dorisio MS. Evolution of neuroendocrine tumor therapy[J]. *Surg Oncol Clin N Am*, 2020, 29(2): 145–163. DOI: 10.1016/j.soc.2019.11.002.

[43] 陈宏扬, 朱春娟, 孙蕾民. 胃肠道神经内分泌肿瘤的核医学诊治进展[J]. *健康研究*, 2021, 41(1): 47–51. DOI: 10.19890/j.cnki.issn1674-6449.2021.01.012.

Chen HY, Zhu CX, Sun LM. Advances in the nuclear medicine: diagnosis and management of gastrointestinal neuroendocrine tumors[J]. *Health Res*, 2021, 41(1): 47–51. DOI: 10.19890/j.cnki.issn1674-6449.2021.01.012.

[44] Kunikowska J, Zemczak A, Kołodziej M, et al. Tandem peptide receptor radionuclide therapy using ⁹⁰Y/¹⁷⁷Lu-DOTATATE for neuroendocrine tumors efficacy and side-effects-polish multicenter experience[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4): 922–933. DOI: 10.1007/s00259-020-04690-5.

[45] Adant S, Shah GM, Beaugard JM. Combination treatments to enhance peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(4): 907–921. DOI: 10.1007/s00259-019-04499-x.

[46] Bergsma H, Konijnenberg MW, van der Zwan WA, et al. Nephrotoxicity after PRRT with ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2016, 43(10): 1802–1811. DOI: 10.1007/s00259-016-3382-9.

[47] Sandström M, Garske-Román U, Granberg D, et al. Individualized dosimetry of kidney and bone marrow in patients undergoing ¹⁷⁷Lu-DOTA-octreotate treatment[J]. *J Nucl Med*, 2013, 54(1): 33–41. DOI: 10.2967/jnumed.112.107524.

(收稿日期: 2021–05–17)



· 读者 · 作者 · 编者 ·

2022 年本刊可直接使用缩写形式的常用词汇

- | | |
|---|--|
| ATP (adenosine-triphosphate), 三磷酸腺苷 | RNA (ribonucleic acid), 核糖核酸 |
| AUC (area under curve), 曲线下面积 | ROC (receiver operator characteristic), 受试者工作特征 |
| CI (confidence interval), 置信区间 | ROI (region of interest), 感兴趣区 |
| CT (computed tomography), 计算机断层摄影术 | SER (sensitization enhancement ratio), 放射增敏比 |
| CV (coefficient of variation), 变异系数 | SPECT (single photon emission computed tomography), 单光子发射计算机断层摄影术 |
| DNA (deoxyribonucleic acid), 脱氧核糖核酸 | SUV (standardized uptake value), 标准化摄取值 |
| DTC (differentiated thyroid cancer), 分化型甲状腺癌 | SUV_{max} (maximum standardized uptake value), 最大标准化摄取值 |
| DTPA (diethylene-triaminepentaacetic acid), 二亚乙基三胺五乙酸 | SUV_{min} (minimum standardized uptake value), 最小标准化摄取值 |
| FDG (fluorodeoxyglucose), 氟脱氧葡萄糖 | T₃ (triiodothyronine), 三碘甲腺原氨酸 |
| MDP (methylenediphosphonate), 亚甲基二膦酸盐 | T₄ (thyroxine), 甲状腺素 |
| MIBI (methoxyisobutylisonitrile), 甲氧基异丁基异腈 | TNF (tumor necrosis factor), 肿瘤坏死因子 |
| MRI (magnetic resonance imaging), 磁共振成像 | TNM (tumor, node, metastasis), 肿瘤、淋巴结、转移 |
| MTT (3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide), 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐 | T/NT (the ratio of target to non-target), 靶/非靶比值 |
| PBS (phosphate-buffered solution), 磷酸盐缓冲液 | TSH (thyroid-stimulating hormone), 促甲状腺激素 |
| PCR (polymerase chain reaction), 聚合酶链反应 | WBC (white blood cell count), 白细胞计数 |
| PET (positron emission tomography), 正电子发射断层显像术 | |
| RBC (red blood cell), 红细胞 | |