

神经内分泌瘤肽受体放射性核素治疗新策略的研究进展

Research progress of new peptide receptor radionuclide therapy strategies for neuroendocrine tumor

Fan Xiaoting, Zhang Jun

引用本文:

樊晓婷, 张俊. 神经内分泌瘤肽受体放射性核素治疗新策略的研究进展[J]. 国际放射医学核医学杂志, 2023, 47(1): 52-58.

DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202205001-00260

Fan Xiaoting, Zhang Jun. Research progress of new peptide receptor radionuclide therapy strategies for neuroendocrine tumor[J].

International Journal of Radiation Medicine and Nuclear Medicine, 2023, 47(1): 52-58. DOI: 10.3760/cma.j.cn121381-202205001-

00260

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202205001-00260>

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>

骨靶向放射性核素治疗肺癌骨转移疼痛的研究进展

Research progress in bone-targeting radionuclides in the treatment of bone metastases from lung cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(3): 189-195 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201901046-00008>

乳腺癌核素靶向诊疗一体化的研究进展

Research progress in integrated radionuclide targeted diagnosis and treatment of breast cancer

国际放射医学核医学杂志. 2020, 44(11): 728-736 <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-201909026-00081>

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>

·综述·

神经内分泌瘤肽受体放射性核素治疗新策略的研究进展

樊晓婷^{1,2} 张俊²¹大连医科大学研究生院, 大连 116044; ²泰州市人民医院核医学科, 泰州 225300通信作者: 张俊, Email: dr.junzhang@njmu.edu.cn

【摘要】 肽受体放射性核素治疗(PRRT)对于无法手术、系统性治疗效果欠佳但核医学显像证实生长抑素受体过表达的神经内分泌瘤(NET)患者, 是一种成功的靶向治疗方法。PRRT可以延长该类患者的生存期, 改善患者症状, 提高患者生活质量, 但治疗后完全缓解者并不多见, 仍有较多的患者出现疾病进展, 因此, PRRT联合治疗、基于 α 核素的PRRT等新方案近年来受到关注。笔者结合国内外相关临床研究, 对NET的PRRT新策略的研究进展进行综述。

【关键词】 神经内分泌瘤; 放射性核素治疗; 靶向治疗

基金项目: 江苏省青年医学重点人才项目(QNRC2016515); 江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才项目(LGY2017032); 江苏省泰州市科技支撑计划项目(TS202006)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202205001-00260](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202205001-00260)

Research progress of new peptide receptor radionuclide therapy strategies for neuroendocrine tumor

Fan Xiaoting^{1,2}, Zhang Jun²¹Graduate School, Dalian Medical University, Dalian 116044, China; ²Department of Nuclear Medicine, Taizhou People's Hospital, Dalian Medical University, Taizhou 225300, ChinaCorresponding author: Zhang Jun, Email: dr.junzhang@njmu.edu.cn

【Abstract】 Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) is a successful targeted method for patients with neuroendocrine tumor (NET) who cannot be operated on, with no response to systemic therapy, but with somatostatin receptor overexpression confirmed by nuclear medical imaging. It can prolong survival and improve symptom control and quality of life in these patients. However, the patients with complete response are few, and there are still more patients with disease progression. So, some new approaches, including combination therapy with PRRT and α -nuclide-based PRRT, have attracted much attention recently. Here, this article reviews the research progress of the new PRRT strategies based on both domestic and foreign studies in this field.

【Key words】 Neuroendocrine tumors; Radionuclide therapy; Targeted therapy

Fund programs: Young Medical Key Talents Foundation of Jiangsu Province (QNRC2016515); "Six Ones Project" High-Level Top Medical Talents Foundation of Jiangsu Province (LGY2017032); Science and Technology Support Program of Taizhou in Jiangsu Province (TS202006)

DOI: [10.3760/cma.j.cn121381-202205001-00260](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121381-202205001-00260)

神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)是一类起源于神经内分泌细胞的异质性肿瘤, 可以发生于任何部位, 但以胃肠胰神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasm, GEP-NEN)最常见, 好发部位依次为胰腺、直肠和胃, 小肠少见, 根据2019年世界卫生组织(WHO)发布的消化系统NEN分类和分级标准^[1], 其病理类型分为神经内分泌瘤(neuroendocrine tumor, NET)、神经

内分泌癌(neuroendocrine carcinoma, NEC)和混合性神经内分泌-非神经内分泌肿瘤, 其中NET包括G1、G2、G3 3个级别。

手术是治愈NET的唯一方法。然而, 能否手术取决于肿瘤的大小、邻近组织的浸润情况以及腹部主要血管的受累情况, 进展期的NET往往失去了手术的机会。肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)

是针对不能手术、系统性治疗效果欠佳但生长抑素受体(somatostatin receptors, SSTR)过表达的NET患者的一种有效和安全的治疗方法,其可明显延长患者的无进展生存(progression free survival, PFS)期和总生存(overall survival, OS)期^[2]。然而PRRT只能使少数患者达到疾病客观缓解^[3],多数NET患者的病情仍会进展,治疗策略需要进一步改进。近年来,越来越多的研究报道了PRRT联合治疗的新方案。本文结合国内外相关临床研究,对NET的PRRT新策略研究进展进行综述。

1 PRRT原理和临床应用现状

生长抑素(somatostatin, SST)是一种多肽,其主要存在于中枢和周围神经系统、胃肠道和内分泌腺,对内分泌系统和包括细胞生长在内的多种生理功能产生抑制作用。目前,已发现有5种SSTR亚型,即SSTR1~SSTR5。绝大部分NET过表达SSTR,主要是SSTR2,其已成为NET治疗的重要靶点之一^[4]。PRRT是通过放射性核素标记SST类似物与NET细胞上的SSTR2特异性结合,对肿瘤细胞造成辐射损伤,以杀死肿瘤细胞或抑制其生长。

目前,欧洲国家和美国食品药品监督管理局已经批准将发射 β 射线的放射性核素标记的SST类似物¹⁷⁷Lu-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(¹⁷⁷Lu-1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid-D-Phe1-Tyr3-octreotate, ¹⁷⁷Lu-DOTATATE)用于不可手术切除或转移的、分化良好、且SSTR表达阳性的GEP-NET成人患者的治疗^[5]。德国一项对450例NET患者的前瞻性研究结果表明,PRRT对G1~G2型NET是一种有效的治疗方法,无论患者之前是否接受过治疗,PRRT较其他治疗方法延长了患者的生存期,且不良反应轻微^[6]。最近发表的NETTER-R国际多中心回顾性研究结果显示,110例胰腺NET患者接受¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT后中位OS期为41.4个月,其中62例可评估疗效的患者中位PFS期为24.8个月,客观缓解率(objective response rate, ORR)为40.3%,均为部分缓解,未出现导致治疗终止的不良反应^[7]。

Zhang等^[8]对PRRT治疗NET的疗效进行荟萃分析,结果表明,PRRT是一种有效的治疗方法,各研究中心的PRRT方案和评价标准有所不同,总体的疾病缓解率为20%~30%,完全缓解患者仍然少见。因此,需要找到更好的PRRT方案,以进一步提高NET患者的长期疗效。

2 PRRT联合治疗策略

2.1 联合化疗药物提高肿瘤辐射敏感性

化疗药物能够提高肿瘤细胞的辐射敏感性,对肿瘤细胞的杀伤作用亦随之增加。对于细胞增殖核抗原Ki-67<

20%的低级别NET患者,PRRT可获得较高的ORR和较长的PFS期。随着NET分级的升高(Ki-67>10%~20%),SSTR的表达降低,葡萄糖代谢增加,PET/CT显示¹⁸F-FDG摄取增高,提示肿瘤具有更强的侵袭性^[9],此时PRRT不足以控制疾病进展,需要优化治疗策略。卡培他滨是5-氟尿嘧啶(5-FU)的前体药物,对侵袭性或辐射抵抗性疾病有治疗效果。尽管目前多数研究未对NET患者进行分层分析,但¹⁷⁷Lu-PRRT与卡培他滨联合治疗仍显示了较低的不良副反应率和较高的疾病控制率(disease control rate, DCR)及较长的PFS期^[9]。Parghane等^[10]的研究也发现,¹⁷⁷Lu-DOTATATE联合卡培他滨-替莫唑胺(Capecitabine-Temozolomide, CAPTEM)方案可以有效控制较高级别NET患者的症状,PFS期和OS期延长,且无严重的不良反应。因此,对于高级别NET患者,化疗药物联合PRRT可能是一个较好的选择。

2.2 ¹⁷⁷Lu与⁹⁰Y联合治疗

⁹⁰Y和¹⁷⁷Lu是PRRT最常用的2种放射性核素,可单独使用或者联合使用治疗NET。⁹⁰Y发射的 β 粒子能量较高(最大2.27 MeV),射程较长(最大10 mm),肾脏毒副反应较大;¹⁷⁷Lu发射的 β 粒子能量较低(最大0.497 MeV),射程较短(最大2~4 mm),肾脏毒副反应较小。2种核素联合应用可以发挥它们的互补作用,提高对不同大小肿瘤的治疗效果。Baum等^[11]对NET患者进行了¹⁷⁷Lu与⁹⁰Y联合治疗的研究,结果显示,联合治疗患者的中位PFS期为64个月,高于¹⁷⁷Lu单独治疗的44个月和⁹⁰Y单独治疗的24个月,提示二者联合治疗NET具有优势。但在另一项纳入782例NET患者的研究中,50%的患者接受了¹⁷⁷Lu与⁹⁰Y联合治疗,结果显示,患者中位OS期为56个月,¹⁷⁷Lu和⁹⁰Y单独治疗的患者中位OS期分别为48个月和57个月^[12]。因此,2种核素联合治疗的疗效是否更好还需要更多的临床研究进一步证实。

2.3 PRRT用于术前的辅助治疗

手术为NET的首选治疗方案,可行手术切除的GEP-NET患者的5年生存率超过60%,而不可行手术切除患者的5年生存率则下降至30%以下。对于不可行手术切除的原发肿瘤,可选择先行PRRT,待肿瘤缩小后再行手术治疗。最近Parghane等^[13]对57例原发肿瘤因血管受累而无法切除的GEP-NET患者进行了¹⁷⁷Lu-DOTATATE治疗,治疗后有15例(26.3%)患者的肿瘤可行手术切除。这意味着对于难以行手术切除的GEP-NET患者,PRRT可以作为新辅助治疗手段降低肿瘤负荷,提高手术切除率。

2.4 联合DNA损伤修复抑制剂提高肿瘤细胞辐射敏感性

PRRT的机制是将发射 β 射线的放射性核素(如¹⁷⁷Lu或⁹⁰Y)标记SST类似物与SSTR表达阳性的肿瘤细胞结合,发射的 β 粒子导致细胞内DNA单链和双链断裂,阻碍

DNA 转录和(或)复制, 若其自身修复失败会最终诱导细胞凋亡。因此, 通过抑制损伤修复以增加肿瘤细胞辐射敏感性可能是提高 PRRT 疗效的策略之一。

2.4.1 联合哺乳动物雷帕霉素靶点 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 抑制剂

mTOR 是一种高度保守的丝氨酸/苏氨酸激酶, 是恶性肿瘤的关键调节蛋白之一, 磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B/mTOR (PI3K/Akt/mTOR) 通路的激活对肿瘤细胞的增殖和肿瘤的进展至关重要。mTOR 抑制剂除了具有抗肿瘤细胞增殖、促细胞凋亡的作用外, 还能抑制 DNA 损伤修复, 提高肿瘤细胞的辐射敏感性。

依维莫司是一种强效的 mTORC1 抑制剂, 目前美国食品药品监督管理局已经批准其用于治疗不可手术切除、局部晚期或转移性的、分化良好的进展期胰腺、非功能性胃肠道和肺源 NET 成人患者。mTORC1 是 mTOR 形成的复合体之一, 控制蛋白质翻译、抑制细胞自噬、调节 DNA 转录和 DNA 损伤的修复。Exner 等^[14] 研究发现, 与单独放疗相比, 依维莫司与放疗联合应用疗效更好, 因此推测依维莫司可能具有辐射增敏作用, 对 PRRT 结果产生有利影响。此外, 依维莫司的治疗不会增加¹⁷⁷Lu-DOTATATE PRRT 的肾脏和血液学毒性, 两者联合使用安全, 这已经在 Zellmer 等^[15] 的研究中得到证实。

新型的 PI3K 和 mTOR 双重抑制剂 PF-04691502 可抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路中的多个靶点, 与依维莫司相比可能更具优势, 但多个临床试验结果显示其不良反应较大^[16], 作为单一药物应用于临床受限。但是由于其具有辐射增敏作用, 可以与放疗联合应用于肿瘤的治疗。Chow 等^[16] 发现, 与 PF-04691502 或单独放疗相比, PF-04691502 联合放疗可以提高对 NET 细胞的杀伤作用, 并通过减少给药剂量来减少不良反应。因此, PRRT 联合 PF-04691502 是一种潜在的治疗方法, 或可以改善 GEP-NET 患者的 DCR 和延长 PFS 期。

2.4.2 联合聚腺苷二磷酸核糖聚合酶 (poly ADP-ribose polymerase, PARP) 抑制剂

PARP 是一种关键的 DNA 修复酶, 研究者已经发现 PARP 家族中的 PARP-1 可被不同类型的 DNA 损伤激活, 包括单链断裂、DNA 交联、复制叉停滞和双链断裂^[17]。PARP 抑制剂可以抑制 DNA 损伤的修复, 从而提高肿瘤细胞对 PRRT 的辐射敏感性^[3]。Cullinane 等^[3] 对表达 SSTR2 的大鼠胰腺外分泌肿瘤 AR42J 模型的研究结果表明, 与单独使用¹⁷⁷Lu-DOTA-奥曲肽相比, ¹⁷⁷Lu-DOTA-奥曲肽与分子 PARP-1 抑制剂他拉唑帕尼 (talazoparib) 联合应用导致了 DNA 双链断裂的增加, 明显延长了对 AR42J 肿瘤的抑制时间, 进一步提高了大鼠的中位生存期, 这为 PARP 抑制剂

联合 PRRT 治疗 NET 的临床转化提供了依据。

2.4.3 联合 DNA 依赖性蛋白激酶 (DNA-dependent protein kinase, DNA-PK) 抑制剂

DNA-PK 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, 在放疗后 DNA 损伤的非同源末端连接修复中起着关键作用^[18]。M3814 是一种新型的 DNA-PK 抑制剂, 能有效、选择性地阻断 DNA 双链断裂的非同源末端连接修复^[19]。Rychahou 等^[19] 在裸鼠 QGP-1 和 BON GEP-NEN 肿瘤模型中评估了 M3814 联合 X 线外照射治疗 (X radiotherapy, XRT) 的疗效, 结果显示, M3814 在 500 nmol/L 浓度时对 QGP-1 和 BON 细胞有很强的辐射增敏作用; 与单独的 XRT 相比, M3814 联合 XRT 可明显抑制肿瘤生长, 且未引起明显的不良反应。最近 Wang 等^[20] 研究发现, 抗程序性细胞死亡受体-配体 1 (programmed cell death-ligand 1, PD-L1) 与放疗和 DNA-PK 抑制剂联合使用可提高胰腺癌模型中的抗肿瘤免疫效应, 使免疫力降低的胰腺癌患者对免疫治疗的敏感性增加。因此, 利用 PRRT 联合 DNA-PK 抑制剂和(或)免疫治疗可能为晚期 NET 提供一种新的治疗方法。

2.4.4 联合蛋白酶体抑制剂

泛素-蛋白酶体系统负责真核生物中绝大部分蛋白质的降解, 此外还高度参与 DNA 损伤反应的调控^[21]。蛋白酶体抑制剂通过促细胞凋亡和抗细胞增殖机制显示出抗肿瘤活性; 也可以通过抑制 DNA 损伤修复提高肿瘤细胞的辐射敏感性。目前, 蛋白酶体抑制剂硼替佐米已被证实可以在抑制 DNA 损伤晚期修复的同时维持其早期的损伤^[21]。Briest 等^[21] 分析了临床前硼替佐米在 GEP-NET 模型中的效果, 硼替佐米联合 PRRT 方案在体外实验和三维绒毛尿囊膜模型中可以增加 SSTR2 阳性的 NET 细胞对 PRRT 的敏感性, 提高 PRRT 疗效; 但在体内小鼠模型实验中, 与 PRRT 单独治疗相比, 二者联合治疗未能延长小鼠的生存时间, 但总体安全性良好。

2.4.5 联合核糖核酸还原酶 (ribonucleotide reductase, RNR) 抑制剂

RNR 是 DNA 合成和修复的限速酶, 因此抑制 RNR 可能会提高 NET 对 PRRT 的辐射敏感性。Chauhan 等^[22] 假设 RNR 抑制剂 triapine 是一种有效的辐射增敏剂, 可以提高¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的抗肿瘤作用, 目前该方法正在进行 GEP-NET 患者的多中心 I 期临床试验。最近 Chow 等^[23] 评估了另一种 RNR 抑制剂 3-氨基吡啶-2-甲醛硫代氨基甲酸酯 (3-aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone, 3-AP) 的疗效, 3-AP 联合 XRT 使 BON 细胞的凋亡率提高了 5 倍; 3-AP 单独治疗组小鼠肿瘤未见明显缩小, XRT 单独治疗组肿瘤明显缩小, 3-AP 联合 XRT 组肿瘤大小较 XRT 单独治疗组进一步缩小 48%, 证实联合治疗效果更好。

3-AP对RNR的选择性抑制为进展期GEP-NET的治疗提供了一种新方法。

2.5 联合SSTR表达上调剂

Feijtel等^[24]研究发现, PRRT导致的DNA损伤与SSTR2的高表达之间有很强的相关性,但由于肿瘤细胞的异质性和SSTR2表达水平的不同,治疗反应也不同。通过上调SSTR2的表达增加PRRT在肿瘤细胞内的辐射剂量,从而提高靶向治疗效果可能是较好的策略。Klomp等^[25]的研究结果表明,组蛋白脱乙酰酶抑制剂可明显上调NET细胞NCI-H727中SSTR2的表达,这为组蛋白脱乙酰酶抑制剂和PRRT的联合治疗提供了可能。

3 基于 α 核素的PRRT

α 粒子的传能线密度(linear energy transfer, LET)较高,可以造成DNA双链损伤^[26]。与低LET形式的 β -辐射相比, α -辐射对细胞杀伤的相对生物学效应更高,可以产生更多的氧自由基,诱导细胞凋亡和细胞周期停滞^[26-27]。Kratochwil等^[28]研究发现, β -PRRT抵抗的患者对 α -PRRT可以产生良好的反应, α 核素²¹³Bi标记的SSTR靶向药物显示了良好的治疗效果并且毒副作用很小。

²²⁵Ac是使用最广泛的 α 核素,与²¹³Bi相比,²²⁵Ac的半衰期更长, α 粒子能量更高,细胞杀伤力更强。Ballal等^[29]对GEP-NET患者进行²²⁵Ac-DOTATATE治疗的前瞻性研究结果显示,进展期GEP-NET患者对²²⁵Ac-DOTATATE表现出较高的DCR,生活质量改善,OS期延长,药物安全性好,不良反应低且短暂。最近Peng等^[30]报道了²²⁵Ac-DOTATATE用于治疗嗜铬细胞瘤全身转移的病例,经过3次治疗,病灶对示踪剂的摄取量均明显减少,临床症状得到有效控制,未出现不良反应。副神经节瘤(paragangliomas, PGL)是罕见的NET,其中30%为恶性,具有高度的侵袭性,一旦发生转移,预后很差^[31]。Yadav等^[32]的研究结果显示,应用²²⁵Ac-DOTATATE联合卡培他滨治疗进展期PGL的DCR为87.5%,ORR为50%,即使是¹⁷⁷Lu-PRRT难治的患者临床症状也明显减轻,未发现III/IV级的血液学、肾脏和肝脏毒性。因此,²²⁵Ac-DOTATATE联合卡培他滨治疗转移性PGL是一个有效且安全的选择。

²¹²Pb同时发射用于治疗的 α 射线和可用于成像的 γ 射线,半衰期为10.6h^[33]。Stallons等^[33]的研究结果表明,²¹²Pb-DOTAMTATE具有较好的治疗潜力,临床前研究结果显示,低剂量单次治疗、多周期治疗以及与5-FU联合应用均能使NET模型小鼠获益,且不良反应可接受。最近Delpassand等^[26]的临床试验结果显示,接受推荐方案行²¹²Pb-DOTAMTATE治疗的10例NET患者的ORR为80%,且耐受性良好。但这项研究的样本量较小,还需要在更大

的群体中验证。

4 其他PRRT方法

4.1 SSTR拮抗肽

近年来,具有SSTR拮抗特性的多肽的研发受到关注。与SSTR激动剂相比,拮抗肽可能具有更好的生物特性,可以与更多的位点结合,肿瘤摄取量更高^[34]。Wild等^[35]进行的临床试验中,与¹⁷⁷Lu-DOTATATE比较,新型SSTR2拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-JR11的药代动力学特性理想,在肿瘤内停留时间更长,有效剂量更高。Behnammanesh等^[34]设计并合成了一种新的SSTR拮抗肽¹⁷⁷Lu-DOTA-Peptide 2,动物实验结果显示,其在体内和体外稳定性良好,血液、肾脏清除速度快,在肝脏中无明显滞留,注射4h后SPECT/CT显像可以看到肿瘤病灶。最近Baum等^[36]评估了¹⁷⁷Lu标记的SSTR拮抗剂¹⁷⁷Lu-DOTA-LM3在转移性NET患者中的作用,结果显示,大多数患者耐受性良好,肿瘤辐射剂量比SSTR激动剂更高,一些患者甚至可以达到完全缓解。因此,对SSTR激动剂结合率低或无结合的患者,SSTR拮抗剂介导的PRRT可能是潜在的治疗选择。

4.2 ⁶⁷Cu-PRRT

使用同一元素进行显像和治疗是放射性核素靶向诊疗的一个重要方向。⁶⁴Cu和⁶⁷Cu是一对诊疗核素。⁶⁴Cu发射正电子可用于PET显像,⁶⁷Cu发射 β 射线可用于PRRT,同时⁶⁷Cu发射的 γ 射线的能量与¹⁷⁷Lu相似,适合治疗后的SPECT全身扫描^[37]。相较于常用的正电子核素⁶⁸Ga,⁶⁴Cu的物理半衰期较长(12.7h),给药后24h内均可以通过显像了解示踪剂分布情况,较⁶⁸Ga更有优势^[38]。Hicks等^[38]对10例NET患者的⁶⁴Cu-SARTATE PET显像进行了评估,并与⁶⁸Ga-DOTATATE比较,结果表明,⁶⁴Cu-SARTATE是安全的,较⁶⁸Ga更适合用于NET的诊断和⁶⁷Cu-SARTATE PRRT吸收剂量的估算。Cullinane等^[37]在AR42J肿瘤动物模型中应用⁶⁷Cu-CuSarTATE显示了与¹⁷⁷Lu-LuTATE类似的疗效。因此,这种新型放射性药物值得进一步临床评估。

4.3 寻找新的分子靶点

在NET患者中,¹⁷⁷Lu-PRRT已经取得了较好的疗效,然而,约2/3的肿瘤在SSTR显像中有较高的摄取。因此,迫切需要在NET中寻找新的分子靶点。既往研究结果表明,胃抑制性多肽受体在NET中表达,开发与DOTA结合的胃抑制性多肽类似物可用于核素显像和治疗^[39],这可能是一个潜在的手段。

5 小结与展望

PRRT可使进展期NET患者获得良好的治疗反应,且不良反应小,但单独使用完全缓解率低。为了进一步提高

疗效、减少复发, PRRT 联合治疗策略被广泛研究, 包括 PRRT 联合化疗、 ^{177}Lu 与 ^{90}Y 联合治疗、PRRT 术前新辅助治疗等已在临床中有不少探索, 且部分研究已经显示了较好的效果; 此外, 多种抑制 DNA 损伤修复的药物提高肿瘤细胞对 PRRT 的辐射敏感性、通过上调肿瘤细胞表面 SSTR 的表达提高 PRRT 辐射剂量也处于临床前研究阶段, 初步展示了较好的疗效与安全性。由于 α 核素较 β 核素有更高的 LET 和辐射生物学效应, 因此 α -PRRT 对 NET 具有更好的疗效, 且安全性良好, 展现了较好的应用前景。同时, 放射性核素标记 SST 拮抗肽、 ^{67}Cu -PRRT、寻找 NET 新的分子靶点等其他方法亦有少量研究。综上所述, PRRT 联合治疗策略、 α -PRRT 等将是今后 NET 治疗重要的方向, 值得进一步研究。与国外相比, 我国的 PRRT 临床和研究工作还远远不够, 这可能与放射性药物的可及性有关。随着国家对放射性核素研发工作的大力支持, 今后会有更多的放射性药物走向临床, PRRT 也将成为核医学科的常规诊疗工作之一, 我们对 PRRT 的应用和理解会更加深入。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明 樊晓婷负责文献的检索、综述的撰写; 张俊负责研究命题的提出、综述的审阅与修订

参 考 文 献

- [1] Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system[J]. *Histopathology*, 2020, 76(2): 182–188. DOI: 10.1111/his.13975.
- [2] Uccelli L, Boschi A, Cittanti C, et al. $^{90}\text{Y}/^{177}\text{Lu}$ -DOTATOC: from preclinical studies to application in humans[J]. *Pharmaceutics*, 2021, 13(9): 1463. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091463.
- [3] Cullinane C, Waldeck K, Kirby L, et al. Enhancing the anti-tumour activity of ^{177}Lu -DOTA-octreotate radionuclide therapy in somatostatin receptor-2 expressing tumour models by targeting PARP[J/OL]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 10196[2022-05-01]. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-67199-9>. DOI: 10.1038/s41598-020-67199-9.
- [4] Naik M, Al-Nahhas A, Khan SR. Treatment of neuroendocrine neoplasms with radiolabeled peptides-where are we now[J]. *Cancers (Basel)*, 2022, 14(3): 761. DOI: 10.3390/cancers14030761.
- [5] Salner AL, Blankenship B, Dunnack H, et al. Lutetium Lu-177 dotatate flare reaction[J/OL]. *Adv Radiat Oncol*, 2021, 6(1): 100623[2022-05-01]. [https://www.advancesradonc.org/article/S2452-1094\(20\)30353-5/fulltext](https://www.advancesradonc.org/article/S2452-1094(20)30353-5/fulltext). DOI: 10.1016/j.adro.2020.11.008.
- [6] Horsch D, Ezziddin S, Haug A, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: a multi-institutional registry study with prospective follow-up[J]. *Eur J Cancer*, 2016, 58: 41–51. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.01.009.
- [7] Clement D, Navalkissoor S, Srirajakanthan R, et al. Efficacy and safety of ^{177}Lu -DOTATATE in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours: data from the NETTER-R international, retrospective study[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3529–3537. DOI: 10.1007/s00259-022-05771-3.
- [8] Zhang J, Song Q, Cai L, et al. The efficacy of ^{177}Lu -DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with metastatic neuroendocrine tumours: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2020, 146(6): 1533–1543. DOI: 10.1007/s00432-020-03181-2.
- [9] Nicolini S, Bodei L, Bongiovanni A, et al. Combined use of ^{177}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.
- [10] 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.
- [11] Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with ^{90}Y trium and ^{177}Lu tetium in 1048 patients with neuroendocrine neoplasms[J/OL]. *Oncotarget*, 2018, 9(24): 16932–16950[2022-05-01]. <https://www.oncotarget.com/article/24524/text>. DOI: 10.18632/oncotarget.24524.
- [12] Aalbersberg EA, Huizing DMV, Walraven I, et al. Parameters to predict progression-free and overall survival after peptide receptor radionuclide therapy: a multivariate analysis in 782 patients[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(9): 1259–1265. DOI: 10.2967/jnumed.118.224386.
- [13] Parghane RV, Bhandare M, Chaudhari V, et al. Surgical feasibility, determinants, and overall efficacy of neoadjuvant ^{177}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.
- [14] Exner S, Arrey G, Prasad V, et al. mTOR inhibitors as radiosensitizers in neuroendocrine neoplasms[J/OL]. *Front Oncol*, 2020, 10: 578380[2022-05-01]. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.578380/full>. DOI: 10.3389/fonc.2020.578380.
- [15] Zellmer J, Yen HY, Kaiser L, et al. Toxicity of a combined therapy using the mTOR-inhibitor everolimus and PRRT with ^{177}Lu Lu-DOTA-TATE in Lewis rats[J/OL]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 41[2022-05-01]. <https://ejnmires.springeropen.com/articles/10.1186/s13550-020-00628-y>. DOI: 10.1186/s13550-020-00628-y.
- [16] Chow Z, Johnson J, Chauhan A, et al. PI3K/mTOR dual inhibitor PF-04691502 is a schedule-dependent radiosensitizer for

- gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J/OL]. *Cells*, 2021, 10(5): 1261[2022-05-01]. <https://www.mdpi.com/2073-4409/10/5/1261>. DOI: 10.3390/cells10051261.
- [17] Krishnakumar R, Lee Kraus W. The PARP side of the nucleus: molecular actions, physiological outcomes, and clinical targets[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(1): 8–24. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.06.017.
- [18] van Bussel MTJ, Awada A, de Jonge MJA, et al. A first-in-man phase I study of the DNA-dependent protein kinase inhibitor peposertib (formerly M3814) in patients with advanced solid tumours[J]. *Br J Cancer*, 2021, 124(4): 728–735. DOI: 10.1038/s41416-020-01151-6.
- [19] Rychahou P, Chauhan A, Chow Z, et al. Abstract 6402: DNA-PK inhibitor, M3814, as a radiation sensitizer in the treatment of neuroendocrine tumors[J]. *Cancer Res*, 2020, 80(16 Suppl): S6402. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2020-6402.
- [20] Wang WW, McMillan MT, Zhao XY, et al. DNA-PK inhibition and radiation promote antitumoral immunity through RNA polymerase III in pancreatic cancer[J]. *Mol Cancer Res*, 2022, 20(7): 1137–1150. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-21-0725.
- [21] Briest F, Koziolok EJ, Albrecht J, et al. Does the proteasome inhibitor bortezomib sensitize to DNA-damaging therapy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms?—A preclinical assessment *in vitro* and *in vivo*[J]. *Neoplasia*, 2021, 23(1): 80–98. DOI: 10.1016/j.neo.2020.11.004.
- [22] Chauhan A, Kunos C, El Khouli R, et al. A phase I trial of triapine and lutetium Lu 177 dotatate in combination for well-differentiated somatostatin receptor-positive gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs)[J]. *Pancreas*, 2021, 50(3): 467. DOI: 10.1097/MPA.0000000000001763.
- [23] Chow Z, Johnson J, Chauhan A, et al. 3-Aminopyridine-2-carboxaldehyde thiosemicarbazone (3-AP): a promising radiochemotherapy for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors[J]. *Clin Cancer Res*, 2021, 27(8 Suppl): S PO–014. DOI: 10.1158/1557-3265.RADSCI21-PO-014.
- [24] Feijtel D, Doeswijk GN, Verkaik NS, et al. Inter and intra-tumor somatostatin receptor 2 heterogeneity influences peptide receptor radionuclide therapy response[J/OL]. *Theranostics*, 2021, 11(2): 491–505[2022-05-01]. <https://www.thno.org/v11p0491.htm>. DOI: 10.7150/thno.51215.
- [25] Klomp I, Dalm SU, van Koetsveld PM, et al. Increased SST2 expression on pulmonary neuroendocrine tumor cells by epigenetic drug treatment with histone deacetylase inhibitors[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2020, 47(Suppl1): S411–412. DOI: 10.1007/s00259-020-04988-4.
- [26] Delpassand ES, Tworowska I, Esfandiari R, et al. Targeted α -emitter therapy with ^{212}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.
- [27] Nayak TK, Norenberg JP, Anderson TL, et al. Somatostatin-receptor-targeted α -emitting ^{213}Bi is therapeutically more effective than β -emitting ^{177}Lu in human pancreatic adenocarcinoma cells[J]. *Nucl Med Biol*, 2007, 34(2): 185–193. DOI: 10.1016/j.nuclmedbio.2006.11.006.
- [28] Kratochwil C, Giesel FL, Bruchertseifer F, et al. ^{213}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.
- [29] Ballal S, Yadav MP, Tripathi M, et al. Survival outcomes in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor patients receiving concomitant ^{225}Ac -DOTATATE targeted alpha therapy and capecitabine: a real-world scenario management based long-term outcome study[J]. *J Nucl Med*, 2022: 264043. [published online ahead of print July 21, 2022]. DOI: 10.2967/jnumed.122.264043.
- [30] Peng DS, Liu HX, Huang L, et al. ^{225}Ac -DOTATATE therapy in a case of metastatic pheochromocytoma[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2022, 49(10): 3596–3597. DOI: 10.1007/s00259-022-05826-5.
- [31] Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant ^{177}Lu -DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas[J]. *EJNMMI Res*, 2019, 9(1): 13. DOI: 10.1186/s13550-019-0484-y.
- [32] Yadav MP, Ballal S, Sahoo RK, et al. Efficacy and safety of ^{225}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.
- [33] Stallons TAR, Saidi A, Tworowska I, et al. Preclinical investigation of ^{212}Pb -DOTAMTATE for peptide receptor radionuclide therapy in a neuroendocrine tumor model[J]. *Mol Cancer Ther*, 2019, 18(5): 1012–1021. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-18-1103.
- [34] Behnammanesh H, Jokar S, Erfani M, et al. Design, preparation and biological evaluation of a ^{177}Lu -labeled somatostatin receptor antagonist for targeted therapy of neuroendocrine tumors[J]. *Bioorg Chem*, 2020, 94: 103381. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103381.
- [35] 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.
- [36] Baum RP, Zhang JJ, Schuchardt C, et al. First-in-humans study of the SSTR antagonist ^{177}Lu -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.
- [37] Cullinane C, Jeffery CM, Roselt PD, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with ^{67}Cu -CuSarTATE is highly efficacious against a somatostatin-positive neuroendocrine tumor model[J]. *J Nucl Med*, 2020, 61(12): 1800–1805. DOI: 10.2967/jnumed.

120.243543.

[38] Hicks RJ, Jackson P, Kong G, et al. ^{64}Cu -SARTATE PET imaging of patients with neuroendocrine tumors demonstrates high tumor uptake and retention, potentially allowing prospective dosimetry for peptide receptor radionuclide therapy[J]. *J Nucl Med*, 2019, 60(6): 777–785. DOI: 10.2967/jnumed.118.217745.

[39] Körner J, Castillo Gómez J, Beindorff N, et al. Development of a DOTA-conjugated peptide tracer targeted against gastric inhibitory polypeptide (GIP) receptor for PET imaging of neuroendocrine tumor xenografts[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2015, 42(S1): S426. DOI: 10.1007/s00259-015-3198-z.

(收稿日期: 2022-05-02)

读者 · 作者 · 编者

论文中的参考文献

1. 参考文献执行 GB/T 7714-2005《文后参考文献著录规则》。采用顺序编码制著录, 依照其在文中出现的先后顺序用阿拉伯数字标出, 并将序号置于方括号中, 排列于文后。内部刊物、未发表资料(不包括已被接受的待发表资料)、个人通信等请勿作为文献引用, 确需引用时, 可将其在正文相应处注明。引用文献(包括文字和表达的原意)务必请作者与原文核对无误。日文汉字请按日文规定书写, 勿与我国汉字及简化字混淆。

2. 同一文献作者不超过 3 名时全部著录; 超过 3 名只著录前 3 名, 后依语种加表示“等”的文字。作者姓名一律姓氏在前, 名字在后, 外国人的名字采用首字母缩写形式, 缩写名后不加缩写点; 不同作者姓名之间用“,”隔开, 不用“和”、“and”等连词。

3. 题名后标注文献类型标志。文献类型和电子文献载体标志代码参照 GB 3469-1983《文献类型与文献载体代码》。外文期刊名称用缩写, 可以采用国际医学期刊编辑委员会推荐的 NLM's Citing Medicine(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7256>)中的格式; 中文期刊用全名。每条参考文献均须著录起止页。

4. 对有 DOI 编码的文章必须著录 DOI, 列于该条文献末尾。参考文献为中文时, 必须使用中英文双语著录。

期刊文献著录格式示例:

[1] 陈贵兵, 欧阳忠, 韩成坤, 等. $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD2 整合素受体显像在乳腺癌定性诊断中的价值及与钼靶检查的对比研究 [J]. 国际放射医学核医学杂志, 2017, 41(1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.001.

Chen Guibing, Ouyang Zhong, Han Chengkun, et al. Evaluation of $^{99}\text{Tc}^{\text{m}}$ -3PRGD2 integrin receptor imaging in qualitative diagnosis of breast cancer and its comparison with mammography[J]. *Inter J Radiat Med Nucl Med*, 2017, 41(1): 1–7. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4114.2017.01.001.

[2] Aller SG, Yu J, Ward A, et al. Structure of P-Glycoprotein reveals a molecular basis for Poly-Specific drug binding[J]. *Science*, 2009, 323(5922): 1718–1722. DOI: 10.1126/science.1168750.

书籍著录格式示例:

[1] 贺捷, 陈万青. 2012 中国肿瘤登记年报 [M]. 北京: 军事医学科学出版社, 2012: 28.

He J, Chen WQ. 2012 Annual Report of China Cancer Registry[M]. Beijing: Press of Military Medical Sciences, 2012: 28.

本刊编辑部