

# 北美神经内分泌肿瘤学会和核医学与分子影像学会有关<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 肽受体放射性核素治疗患者选择和合理应用共识

邓艳<sup>1</sup>(译) 张伟<sup>2</sup>(审校)

<sup>1</sup>西南医科大学附属医院儿科, 泸州 646000; <sup>2</sup>西南医科大学附属医院核医学科、核医学与分子影像四川省重点实验室, 泸州 646000

本文首次发表在 *The Journal of Nuclear Medicine*, 2020, 61(2): 222-227

NANETS/SNMMI consensus statement on patient selection and appropriate use of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE peptide receptor radionuclide therapy

Thomas A. Hope<sup>1,2</sup>, Lisa Bodei<sup>3</sup>, Jennifer A. Chan<sup>4</sup>, Ghassan El-Haddad<sup>5</sup>, Nicholas Fidelman<sup>1</sup>, Pamela L. Kunz<sup>6</sup>, Josh Mailman<sup>7</sup>, Yusuf Menda<sup>8</sup>, David C. Metz<sup>9</sup>, Erik S. Mittra<sup>10</sup>, Daniel A. Pryma<sup>11</sup>, Diane L. Reidy-Lagunes<sup>12</sup>, Simron Singh<sup>13</sup>, Jonathan R. Strosberg<sup>14</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology and Biomedical Imaging, University of California, San Francisco, San Francisco, California; <sup>2</sup>Department of Radiology, San Francisco VA Medical Center, San Francisco, California;

<sup>3</sup>Molecular Imaging and Therapy Service, Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; <sup>4</sup>Department of Medicine, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, Massachusetts;

<sup>5</sup>Department of Radiology, Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida; <sup>6</sup>Department of Medicine, Stanford University School of Medicine, Stanford, California; <sup>7</sup>NorCal CarciNET Community, Ripon, California;

<sup>8</sup>Department of Radiology, Carver College of Medicine, University of Iowa, Iowa City, Iowa; <sup>9</sup>Division of Gastroenterology, Department of Medicine, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>10</sup>Department of Diagnostic Radiology, Division of Nuclear Medicine & Molecular Imaging, Oregon Health & Science University, Portland, Oregon; <sup>11</sup>Division of Nuclear Medicine & Clinical Molecular Imaging, Department of Radiology, Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania; <sup>12</sup>Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York; <sup>13</sup>Department of Medical Oncology, Odette Cancer Centre, Sunnybrook Health Sciences Centre, Toronto, Ontario; <sup>14</sup>Department of Gastrointestinal Oncology, Moffitt Cancer Center, Tampa, Florida

Corresponding author: Thomas Hope, Email: thomas.hope@ucsf.edu

原文 DOI:10.2967/jnumed.119.240911

原文 DOI:10.2967/jnumed.119.240911

**【摘要】** 随着<sup>177</sup>Lu-1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽 (DOTATATE) 肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 的日益普及,有关患者合理选择的问题日益增多。该文回顾了有关<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 在不同原发性神经内分泌肿瘤 (NETs) 中的应用文献,讨论了一些有争议的问题,并回顾了治疗的潜在禁忌证。此共识是由北美神经内分泌肿瘤学会 (NANETS) 和核医学与分子影像学会 (SNMMI) 共同制定的。NANETS 是成立于 2005 年的北美多学科神经内分泌专家专业学会,目的在于通过增加研究和教育机会改善对 NETs 的管理。NANETS 致力于多学科研究,由 NETs 涉及的不同专业的医师和科学家组成。SNMMI 成立于 1954 年,旨在促进核医学科学、技术和实践应用的国际性科学专业组织,除了出版期刊、时事通讯和书籍外,还主办提高核医学从业人员能力和促进核医学科学新发展的国际会议及讲习班。

**【关键词】** <sup>177</sup>Lu-DOTATATE; 肽受体放射性核素治疗; 神经内分泌肿瘤; 共识

**基金项目:** 国家自然科学基金 (81701739)

DOI:10.3760/cma.j.cn321828-20200227-00071

## 一、材料和方法

1. 系统评价。为了更好地阐述指南的发展和形成过程,对文献进行系统回顾,同时遵循了系统回顾和 Meta 分析的首选报告项目 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Metaanalysis, PRISMA) 指

南<sup>[1]</sup>。在 PubMed 和 Central 数据库使用以下字符检索文献: [“peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)” 或 “radioisotope therapy” 或 “radionuclide therapy” 或 “radiolabeled therapy” 或 <sup>90</sup>Y 或 <sup>90</sup>Y 或 <sup>90</sup>Y 或 “(90)Y” 或 “Y(90)” 或 “(177)Lu” 或 “Lu(177)”

或<sup>177</sup>Lu 或 <sup>177</sup>Lu 或 <sup>177</sup>Lu 或 PRRT] 和 (neuroendocrine 或 carcinoid 或 paraganglioma 或 pheochromocytoma 或 neuroblastoma 或 somatostatin)。共发现 1 195 篇可能相关的文章。在对摘要和标题进行审查后,最终确定 153 篇文章符合本次审查的纳入标准。

2. 适合性评分。工作组在 1~9 分的范围内,对每种情况评分为“适当”、“可能适当”或“很少适当”。7~9 分表明该过程的使用适合于特定情况,且通常被认为是可以接受的;4~6 分表明过程的使用可能适合特定情况,但意味着需要更多的研究来对情况进行明确的分类;1~3 分表明该过程的使用很少适合特定情况,通常被认为是不可接受的。

3. 生长抑素受体 (somatostatin receptor, SSTR) 阳性的判定。<sup>177</sup>Lu-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 (DOTA-D-Phe1-Tyr3-Thr8-octreotide, DOTATATE) PRRT 仅适用于治疗 SSTR 阳性的肿瘤。通常情况下,阳性率定义为超过正常肝脏的疾病部位的摄取强度<sup>[2]</sup>。目前美国食品药品监督管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 只批准了<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 用于胃肠道 (gastroenteropancreatic, GEP)-神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine tumors, NETs),但 SSTR-PRRT 可能存在其他部位的适应证。下面讨论使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗 NETs 亚型的证据,前提是疾病在 SSTR PET 或闪烁显像仪上呈 SSTR 阳性。不推荐使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗 SSTR 阴性患者。

4. 基于原发灶的使用证据。(1) 中肠 NET。NETTER-1 研究是唯一提供<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 疗效的高水平证据的随机 III 期临床研究。这项研究是在中肠 NET 中进行的,下面将详细讨论。此外,大量的单组临床试验和临床分析提供了关于风险和益处的额外数据,一些患者仅接受<sup>177</sup>Lu-DOTATATE<sup>[3-4]</sup>,另一些患者同时接受了<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 和<sup>90</sup>Y-DOTA-酪氨酸 3-奥曲肽 (DOTA-Tyr3-octreotide, DOTATOC) (表 1)<sup>[5-6]</sup>。

(2) NETTER-1 试验。NETTER-1 试验是一项双盲、随机、对照的研究,研究对象是<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 与高剂量奥曲肽的对照,是使用奥曲肽治疗期间转移性或局部进展性肿瘤的 1 级或 2 级 GEP-NETs 患者<sup>[7]</sup>。值得注意的是,患者的组织学分化良好,细胞增殖核抗原 Ki-67 指数为 20% 或更低,SSTR 显像阳性。NETTER-1 试验显示,与对照

组相比,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 组的无进展生存 (progression-free survival, PFS) 期有所改善 (对照组 8.4 个月,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 组未达到;风险比 0.13~0.33,置信区间 0.21%~95%);<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的客观缓解率为 18%,而高剂量奥曲肽的客观缓解率为 3%。对总生存 (overall survival, OS) 期的初步分析表明<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 风险比为 0.4 ( $P=0.004$ );但最终 OS 尚待确定。<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 显著延缓了临床相关终点 (如整体健康状况、身体功能、角色功能以及疼痛、疲劳和腹泻等症状) 的来临<sup>[8]</sup>。总的来说,对中肠 NET 患者,接受过一线生长抑素类似物 (somatostatin analog, SSA) 治疗后处于进展期的、SSTR 阳性患者应考虑使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE (适合性评分 9 分)。

(3) 胰腺 NET。胰腺 NET (pancreatic NET, pNET) 是第二常见的转移性 GEP-NETs 来源,一些回顾性研究报道了该人群中<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的结果。与中肠 NET 相比,pNET 的总体应答率略高,为 45%~60%,但 OS 和 PFS 与中肠 NET 一致或略短 (表 1)<sup>[4,6,9-10]</sup>。在 NETTER-1 试验之外,还有 2 项针对 pNET 的前瞻性研究:1 项是欧洲肿瘤研究所 (Istituto Europeo di Oncologia, IEO) I~II 期试验,其中包括 14 例 pNET 患者,报告的总缓解率为 8/14<sup>[11]</sup>;另一项是对 60 例 pNET 患者进行的研究,总缓解率为 30% (18/60)<sup>[12]</sup>。根据注册数据显示,FDA 将 pNET 纳入了<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的适应证,PRRT 应考虑用于进展性 pNET 患者的治疗 (适合性评分 8 分)。

(4) 支气管 NET。已有文献报道在肺肿瘤中使用<sup>90</sup>Y-DOTATOC 和<sup>177</sup>Lu-DOTATATE PRRT (表 1),总缓解率为 13%~30%,PFS 为 19~28 个月,OS 为 32~59 个月。支气管 NETs 分为典型和非典型类癌 2 组,大多数文献没有区分这 2 个亚群的缓解率,典型的支气管类癌似乎对 PRRT 反应更灵敏。表达足够 SSTR 的肿瘤可作为治疗的候选对象。在最近的一份报告中,143 个支气管 NETs 中,76% 的 SSTR 显像呈阳性<sup>[13]</sup>。尽管研究尚无定论,但与非典型类癌相比,典型的支气管类癌中 SSTR 的表达水平明显更高<sup>[14]</sup>。在 SSTR 阳性的肿瘤患者中,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗可被认为是依维莫司治疗进展期的一种潜在治疗选择 (适合性评分 7 分)。在依维莫司之前使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗被认为是不太合适的 (适合性评分 6 分)。

(5) 原发灶不明肿瘤。自开展 SSTR PET 显像

表 1 不同部位的原发肿瘤肽受体放射性核素治疗 (PRRT) 经验

作者	年份	患者 <sup>a</sup>	治疗	ORR (%)	PFS (个月)	OS (个月)
中肠 NETs (9 级)						
Strosberg <sup>[7]</sup>	2017	116	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	18%, 18/101	NR	NR
Sabet <sup>[3]</sup>	2015	61	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	13%, 8/61	33	61
Hörsch <sup>[5]</sup>	2016	138	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	NR	51	NR
Brabander <sup>[4]</sup>	2017	181	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	31%, 57/181	30	60
Baum <sup>[6]</sup>	2018	315	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	NR	22	69
胰腺 NETs (8 级)						
Baum <sup>[6]</sup>	2018	315	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	NR	20	44
Hörsch <sup>[5]</sup>	2016	172	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	NR	39	53
Brabander <sup>[4]</sup>	2017	133	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	55%, 72/133	30	71
Ezziddin <sup>[10]</sup>	2014	68	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	60%, 41/68	34	53
Sansovini <sup>[53]</sup>	2017	60	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	30%, 18/60	29	NR
Garske-Román <sup>[9]</sup>	2018	48	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	45%, 22/49	NR	NR
支气管类癌 (在依维莫司之前 6 级; 在依维莫司之后 7 级)						
Mariniello <sup>[54]</sup>	2016	114	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	13%, 15/114	28	59
Baum <sup>[6]</sup>	2018	75	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	NR	11	40
Ianniello <sup>[55]</sup>	2017	34	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	15%, 4/32	19	49
Brabander <sup>[4]</sup>	2017	23	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	30%, 7/23	20	52
Parghane <sup>[56]</sup>	2017	22	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	11%, 2/19	NR	40
Sabet <sup>[57]</sup>	2017	22	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	27%, 6/22	27	42
原发灶不明 (8 级)						
Baum <sup>[6]</sup>	2018	151	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	NR	13	53
Brabander <sup>[4]</sup>	2017	82	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	35%, 29/82	29	53
Delpassand <sup>[58]</sup>	2014	7	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	NR	11	NR
Bodej <sup>[11]</sup>	2011	3	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	0%, 0/3	NR	NR
副神经节瘤/嗜铬细胞瘤 (MIBG 阳性 5 级; MIBG 阴性 7 级)						
Ferrer <sup>[17]</sup>	2008	28	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE ; <sup>90</sup> Y-DOTATOC	7%, 2/28	NR	NR
Kong <sup>[18]</sup>	2017	20	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	29%, 5/17	39	NR
van Essen <sup>[16]</sup>	2006	12	<sup>177</sup> Lu-DOTATATE	17%, 2/12	NR	NR

注: <sup>a</sup> 仅限于神经内分泌肿瘤 (NETs); DOTATATE 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-D-苯丙氨酸 1-酪氨酸 3-苏氨酸 8-奥曲肽, DOTATOC 为 1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸-酪氨酸 3-奥曲肽, MIBG 为间碘苄胍, NR 为没有报告或未达标, ORR 为客观缓解率, OS 为总生存, PFS 为无进展生存

以来,原发灶未知的肿瘤变得越来越少见。尽管有几项研究报告了部分未知原发灶肿瘤患者的结果,但没有任何研究只在未知原发灶肿瘤患者中进行(表 1)。其疗效似乎可与已知的胃肠或胰腺原发疾病相媲美,因此,在未知原发灶的 NET 中使用 PRRT 的决定与 GEP-NETs 患者是一样的。对于已接受一线 SSA 治疗仍进展的患者,应考虑使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗(适合性评分 8 分)。

(6) 副神经节瘤/嗜铬细胞瘤 (para/pheo)。Para/pheo 是一组具有不同基础基因组变异和可变 SSTR 表达的异质性肿瘤<sup>[15]</sup>。几项小样本的单中心回顾性研究评估了 para/pheo 中的 PRRT(一些在大样本包括其他 NETs),结果显示总缓解率 7%~29%<sup>[16-17]</sup>,最高的缓解率来自 1 篇描述了联合化疗和 PRRT 的文献(表 1)<sup>[18]</sup>。目前正在进行的 1 项前瞻性临床试验是<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 对晚期 para/

pheo 患者的疗效评价 (NCT03206060)。值得注意的是,<sup>131</sup>I-间碘苄胍 (iobenguane, MIBG) 被 FDA 批准用于治疗 MIBG 阳性的 para/pheo<sup>[19]</sup>。虽然<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 可能在这种疾病中有希望,但此时的治疗应仅限于 MIBG 阴性的患者(适合性评分 7 分)。因此,使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 代替<sup>131</sup>I-MIBG 治疗 MIBG 阳性患者被认为不太合适(适合性评分 6 分)。

5. 特殊情况。(1) 肾功能不全。过去 20 年的临床经验和试验证据表明,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的 PRRT 通常具有良好的耐受性。如果采取必要的预防措施并注意特定的危险因素,导致的肾脏慢性和永久毒性会很少。治疗的同时输注带正电荷的氨基酸(如赖氨酸和精氨酸)时,由于对近端小管的重吸收具有竞争性抑制作用,会大大降低肾脏辐射,从而降低毒性风险。2 500 多例患者的结果表明,含有<sup>90</sup>Y-肽的 PRRT 与肾功能降低的显著风险相关<sup>[20-27]</sup>。在接受<sup>177</sup>Lu-

DOTATATE 治疗的受试者中,严重的终末期肾损害非常罕见,仅有零星病例报道<sup>[23,26]</sup>,且主要发生在基线肾功能受损的患者中。事实上,NETTER-1 研究表明,在使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗的 11 例基线轻度肾功能不全[肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)为 50~59 ml/min]和 13 例中度肾功能不全(GFR 为 50 ml/min)的患者中,没有肾功能不全临床显著恶化的证据<sup>[28]</sup>。严重肾功能不全通常被认为是<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗的禁忌证。许多机构相继要求 GFR 至少要达到 50 ml/min。但根据现有数据,笔者不认为 GFR<50 ml/min 是<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 使用的禁忌证。对于 GFR<30 ml/min 的严重基线肾功能不全患者,只有在特殊情况下才应使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE。值得注意的是,肾积水是一个特别令人担忧的问题,因为其会损害肾脏排泄并增加辐射剂量。在开始<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗之前,应尽可能纠正肾积水。透析患者可以用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗,但和其他放射药物治疗一样,应当非常小心,需要根据剂量学来调整剂量。

(2) 化疗史。目前尚不清楚先前的细胞毒性化疗是否会增加与<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 相关的骨髓异常增生综合征(myelodysplastic syndrome, MDS)或急性白血病(acute leukemia, AL)的风险。在一批小样本的 20 例患者中,先用烷化剂(主要是链脲霉素),然后用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗,观察到 4 例 MDS/AL<sup>[29]</sup>。与在同一机构接受 PRRT 的典型患者相比<sup>[4]</sup>,这 20 例患者有更多的化疗周期、烷化药物周期、更频繁的早期高级别血毒性和更频繁的骨转移。相反,来自最大患者样本量的<sup>90</sup>Y 或<sup>177</sup>Lu 肽治疗研究发现 MDS 的发生率为 2.3%,白血病的发生率为 1.8%(其中 75%由 MDS 演变而来),中位潜伏期为 4.4 年<sup>[26]</sup>。在这些患者中,只有 29%的 MDS 和 22%的白血病与先前的化疗相关。因此,尚不确定<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗前的化学疗法,尤其是基于替莫唑胺的治疗是否与 MDS/AL 风险增加有关。

(3) 肠系膜和腹膜疾病。在某些临床情况下,建议在使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 之前需谨慎考虑。肠系膜肿瘤常以实质性周围结缔组织增生为特征。从理论上说,放疗可能会加快纤维结缔组织形成进程,从而导致症状加重。类似的理论问题也适用于广泛的腹膜癌患者,在这些患者中,射线可能导致肠梗阻。因此,某些中心规定使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 后即开始预防性短期服用类固醇(如 1~2 周)。

(4) 高分化疾病。<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 目前基本都

是用于低或中分化 NENs 患者。因此,支持在 3 级(grade 3, G3)疾病中使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的证据有限<sup>[30-32]</sup>。数项研究表明,极高的细胞增殖核抗原 Ki-67 指数(35%~55%)与不良预后相关。Zhang 等<sup>[33]</sup>报道了迄今为止样本量最大的回顾性研究,该研究接受 PRRT 的 69 例表达 SSTR 的 G3 NENs 患者(细胞增殖核抗原 Ki-67>20%),中位 PFS 为 9.6 个月,中位 OS 为 19.9 个月。值得注意的是,细胞增殖核抗原 Ki-67>55%的患者生存期最短(PFS 4 个月,OS 7 个月)。由于该患者群体存在异质性,因此在所有转移灶中确认 SSTR 表达至关重要。额外的<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖 PET 显像对于评估全身疾病状态非常有价值。

(5) 儿童患者。NET 在儿科患者中很少见<sup>[34]</sup>,但是在神经母细胞瘤和 para/pheo 中,PRRT 可能是有用的,特别是在<sup>131</sup>I-MIBG 治疗不可获得或患者在 MIBG 治疗后仍有进展的情况下。然而关于儿童 PRRT 的数据有限,迄今为止最大样本量来自 17 例不同肿瘤患儿的<sup>90</sup>Y-DOTATOC 治疗,结果显示 41%的患者仅有轻微或部分反应<sup>[35]</sup>。2 项规模较小的研究(共 10 例患者)证实了 MIBG 的疗效,但也证实了先前接受 MIBG 治疗的患者存在骨髓毒性<sup>[36-37]</sup>。在神经母细胞瘤患者中,是否应该使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 尚不清楚,因为 MIBG 治疗成功的经验已相当多。总的来说,尽管目前<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的使用应该仅限于 MIBG 显像阴性的肿瘤,PRRT 在患有 NETs 和神经母细胞瘤的儿童患者中有很好的应用前景。

6. 治疗时机。在文献中描述的几乎所有病例中,用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗的患者一般都是在 SSA 的一线治疗上发生了疾病进展。尽管疾病进展的定义一般是通过影像学方法确定,但也可以根据患者的症状进展进行选择治疗。由于 SSA 的长期安全性和有效性,所以一般不推荐采用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 作为一线治疗,但某些例外情况,如肿瘤负荷过重,进一步的生长会带来巨大的风险,需要二线或其他更激进的系统治疗情况下,应考虑是否使用<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗。

对于典型的、分泌激素的 NETs 患者,除了一线 SSA 外,全身治疗的选择是有限的。在这一人群中,RADIANT-2 研究比较了依维莫司联合奥曲肽与安慰剂联合奥曲肽疗效,并没有显示出明显的 PFS 改善<sup>[38]</sup>。对于大多数 SSTR 阳性的中肠 NETs 患者,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 可作为二线全身治疗。

对于晚期无功能的胃肠道和支气管 NETs 患

者,与安慰剂相比,依维莫司可显著改善 PFS<sup>[39]</sup>。因此,在支气管 NETs 中常建议依维莫司应在<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 之前使用,但是考虑到 SSTR 表达水平的因素,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 与依维莫司的使用次序应采取个体化方式。

对于胰腺 NETs 患者,存在多种全身性治疗方案包括依维莫司、舒尼替尼和卡培他滨/替莫唑胺化疗,不论 SSTR 是否表达,它们都可能是相对侵袭性或症状性肿瘤患者最适合的治疗方法。需要进一步开展循证研究来决定<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 与上述治疗方案的治疗顺序。

(1) 肝靶向治疗。肝动脉栓塞术是治疗不可切除、以肝转移为主的中肠 NETs 的常见方法。荟萃分析提示影像学的缓解率约为 50%,而症状缓解率更高。目前还没有比较各种栓塞方式的完整临床试验,因此关于最佳的栓塞方法到底是单纯颗粒性栓塞、化疗栓塞还是<sup>90</sup>Y 放射性栓塞仍存在明显争议。但是对于有肝转移灶的患者,尽管缺乏前瞻性证据,肝栓塞仍然是指南推荐的<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的可替代方案,并为类癌综合征或其他有分泌性症状患者提供了快速缓解症状的可能性<sup>[40-41]</sup>。

<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 和以前的肝靶向治疗之间存在一些相互作用的问题。在一个小规模的研究中,PRRT 增加了先前接受肝靶向治疗患者的肝毒性<sup>[42]</sup>。尤其值得关注的是,先前接受过放射性栓塞术的患者存在累积性肝辐射毒性的风险,而这一过程本身就与长期受射线诱导肝损伤的风险相关。尽管在肝肿瘤负荷很高的患者中都几乎没有发现<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 存在慢性肝毒性的证据,但是针对程度比较重的肝病患者,仍然不排除发展为放射性肝炎的潜在风险<sup>[43]</sup>。

(2) 手术。原发性肿瘤的手术切除和转移性疾病的次全切除在 NET 患者中起着重要的作用。有限的回顾性数据表明,在 PRRT 前缩小或减少肿瘤体积可以改善 PRRT 和 PFS 的缓解率<sup>[44]</sup>。

(3) 整体考虑。由于缺乏对众多治疗方案进行比较的试验,因此治疗方案的选择和排序并不是基于证据的,而是必须基于对单个患者的风险与收益的交叉比较和评估。

## 二、未来方向

随着<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 批准用于临床,未来将有许多针对 PRRT 的研究和优化的临床方案。这些措施包括优化治疗周期和给药剂量、重复治疗、通过动脉内进行治疗、使用不同的放射性核素以及使用新

肽结合 SSTR 等。

尽管 NETTER-1 试验以固定的剂量使用了 4 个疗程,但是优化治疗次数或每次给药剂量可以降低毒性并提高疗效。通过评估治疗期间的治疗效果或测量病变/器官吸收剂量,可以调整治疗方案以提高疗效。目前还不清楚给药剂量以及是否需要根据实施者给予的特定剂量来调整给药,至少目前大多数患者给予固定剂量是有效的。

重复 PRRT 已经在回顾性研究中进行了评估<sup>[45-47]</sup>。若一个患者对<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 的一个完整疗程反应良好,那么可以合理地推断,当病情进展时,可能对下一个<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 疗程反应良好。这些研究表明,重复 PRRT 是安全有效的,尽管 PFS 较初始 PRRT 疗程短。

许多患者病变以肝脏为主,在这些患者中,已有研究提出经肝动脉实施<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗<sup>[48-49]</sup>。理论上,这会更高效地将药物输送到肿瘤,同时减少体循环和相关的不良反应。

<sup>90</sup>Y 和<sup>177</sup>Lu 均已用于 PRRT,但由于它们的物理特性不同,各自具有不同的优点<sup>[50]</sup>。<sup>90</sup>Y 发出的电子能量更高,对体积较大的肿瘤有益;但是,<sup>90</sup>Y 的放射半径更长,对骨髓、肾脏等正常组织的旁观者效应更大,毒性也更高。<sup>90</sup>Y 和<sup>177</sup>Lu 的相对益处还没有被研究。同样, $\alpha$  射线的使用是另一个热点的研究领域。

DOTATATE 是一种 SSTR 类似物,激活受体后进入细胞内。SSTR 拮抗剂与 SSTR 具有更高的结合特异性,尽管它们既不激活受体,也不进入细胞,但可能会释放更高剂量的辐射<sup>[51-52]</sup>。

## 三、结论

对进展性 NET 患者实施<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗需要考虑多方面因素,最好在多学科讨论的背景下进行。通常 GEP-NETs 患者原发灶不明,可以在使用 SSA 出现进展后实施<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗。对于支气管类癌患者,应在依维莫司使用后再考虑<sup>177</sup>Lu-DOTATATE。对于 para/pheo 患者,<sup>177</sup>Lu-DOTATATE 治疗则限于 MIBG 阴性患者。

## 参 考 文 献

- [1] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 2009;6:e1000097.
- [2] Hope TA, Calais J, Zhang L, Dieckmann W, Millo C. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy versus <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET: impact on Krenning scores and effect of tumor burden. *J Nucl Med.* 2019;60:1266-1269.
- [3] Sabet A, Dautzenberg K, Haslerud T, et al. Specific efficacy of

- peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate in advanced neuroendocrine tumours of the small intestine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:1238-1246.
- [4] Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA(0), Tyr(3)] octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2017;23:4617-4624.
- [5] Hörsch D, Ezziddin S, Haug A, et al. Effectiveness and side-effects of peptide receptor radionuclide therapy for neuroendocrine neoplasms in Germany: a multiinstitutional registry study with prospective follow-up. *Eur J Cancer*. 2016;58:41-51.
- [6] Baum RP, Kulkarni HR, Singh A, et al. Results and adverse events of personalized peptide receptor radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ tritium and  $^{177}\text{Lu}$ tetium in 1 048 patients with neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2018;9:16932-16950.
- [7] Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 trial of  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate for midgut neuroendocrine tumors. *N Engl J Med*. 2017;376:125-135.
- [8] Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-related quality of life in patients with progressive midgut neuroendocrine tumors treated with  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate in the phase III NETTER-1 trial. *J Clin Oncol*. 2018;36:2578-2584.
- [9] Garske-Román U, Sandström M, Fröss Baron K, et al. Prospective observational study of  $^{177}\text{Lu}$ -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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:970-988.
- [10] Ezziddin S, Khalaf F, Vanezi M, et al. Outcome of peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate in advanced grade 1/2 pancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:925-933.
- [11] Bodei L, Cremonesi M, Grana CM, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE: the IEO phase I - II study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38:2125-2135.
- [12] Sansovini M, Severi S, Ambrosetti A, et al. Treatment with the radiolabelled somatostatin analog Lu-DOTATATE for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2013;97:347-354.
- [13] Robelin P, Hadoux J, Forestier J, et al. Characterization, prognosis, and treatment of patients with metastatic lung carcinoid tumors. *J Thorac Oncol*. 2019;14:993-1002.
- [14] Lococo F, Perotti G, Cardillo G, et al. Multicenter comparison of  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptide PET/CT for pulmonary carcinoid. *Clin Nucl Med*. 2015;40:e183-e189.
- [15] Janssen I, Blanchet EM, Adams K, et al. Superiority of [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTATATE PET/CT to other functional imaging modalities in the localization of SDHB-associated metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2015;21:3888-3895.
- [16] van Essen M, Krenning EP, Kooij PP, et al. Effects of therapy with [ $^{177}\text{Lu}$ DOTA0, Tyr3] octreotate in patients with paraganglioma, meningioma, small cell lung carcinoma, and melanoma. *J Nucl Med*. 2006;47:1599-1606.
- [17] Forrer F, Riedweg I, Maecke HR, Mueller-Brand J. Radiolabeled DOTATOC in patients with advanced paraganglioma and pheochromocytoma. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2008;52:334-340.
- [18] Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy for functional metastatic paraganglioma and pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102:3278-3287.
- [19] Pryma DA, Chin BB, Noto RB, et al. Efficacy and safety of high-specific-activity  $^{131}\text{I}$ -MIBG therapy in patients with advanced pheochromocytoma or paraganglioma. *J Nucl Med*. 2019;60:623-630.
- [20] Waldherr C, Pless M, Maecke HR, et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC. *J Nucl Med*. 2002;43:610-616.
- [21] Bodei L, Cremonesi M, Zoboli S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:207-216.
- [22] Valkema R, Pauwels S, Kvols LK, et al. Survival and response after peptide receptor radionuclide therapy with [ $^{90}\text{Y}$ -DOTA0, Tyr3] octreotide in patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med*. 2006;36:147-156.
- [23] Kwekkeboom DJ, de Herder WW, Kam BL, et al. Treatment with the radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA 0, Tyr3] octreotate: toxicity, efficacy, and survival. *J Clin Oncol*. 2008;26:2124-2130.
- [24] Sabet A, Ezziddin K, Pape U-F, et al. Accurate assessment of long-term nephrotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:505-510.
- [25] Sabet A, Ezziddin K, Pape U-F, et al. Long-term hematotoxicity after peptide receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate. *J Nucl Med*. 2013;54:1857-1861.
- [26] Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumours: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42:5-19.
- [27] Imhof A, Brunner P, Marincek N, et al. Response, survival, and long-term toxicity after therapy with the radiolabeled somatostatin analogue [ $^{90}\text{Y}$ -DOTA]-TOC in metastasized neuroendocrine cancers. *J Clin Oncol*. 2011;29:2416-2423.
- [28] Strosberg J, Wolin EM, Chasen BA, Kulke MH, Bushnell DL, Caplin ME. Clinical outcomes in patients with baseline renal dysfunction in the NETTER-1 study:  $^{177}\text{Lu}$ -Dotatate vs. high dose octreotide in progressive midgut neuroendocrine tumors. *J Clin Oncol*. 2018;36:4102.
- [29] Brieau B, Hentic O, Lebtahi R, et al. High risk of myelodysplastic syndrome and acute myeloid leukemia after  $^{177}\text{Lu}$ -octreotate PRRT in NET patients heavily pretreated with alkylating chemotherapy. *Endocr Relat Cancer*. 2016;23:L17-L23.
- [30] Ezziddin S, Opitz M, Attassi M, et al. Impact of the Ki-67 proliferation index on response to peptide receptor radionuclide therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2nd ed. 2011;38:459-466.
- [31] Thang SP, Lung MS, Kong G, et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN): a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:262-277.
- [32] Nicolini S, Severi S, Ianniello A, et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:923-930.
- [33] Zhang J, Kulkarni HR, Singh A, Niepsch K, Müller D, Baum

- RP. Peptide receptor radionuclide therapy in grade 3 neuroendocrine neoplasms; safety and survival analysis in 69 patients. *J Nucl Med*. 2019;60:377-385.
- [34] Navalkele P, O'Dorisio MS, O'Dorisio TM, Zamba GKD, Lynch CF. Incidence, survival, and prevalence of neuroendocrine tumors versus neuroblastoma in children and young adults: nine standard SEER registries, 1975-2006. *Pediatr Blood Cancer*. 2011;56:50-57.
- [35] Menda Y, O'Dorisio MS, Kao S, et al. Phase I trial of <sup>90</sup>Y-DOTATOC therapy in children and young adults with refractory solid tumors that express somatostatin receptors. *J Nucl Med*. 2010;51:1524-1531.
- [36] Gains JE, Bomanji JB, Fersht NL, et al. <sup>177</sup>Lu-DOTATATE molecular radiotherapy for childhood neuroblastoma. *J Nucl Med*. 2011;52:1041-1047.
- [37] Kong G, Hofman MS, Murray WK, et al. Initial experience with gallium-68 DOTA-Octreotate PET/CT and peptide receptor radionuclide therapy for pediatric patients with refractory metastatic neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016;38:87-96.
- [38] Pavel ME, Baudin E, Oberg KE, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol*. 2017;28:1569-1575.
- [39] Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, nonfunctional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016;387:968-977.
- [40] Shah MH, Goldner WS, Halfdanarson TR, Bergsland E, et al. Neuroendocrine and adrenal tumors. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16:693-702.
- [41] Strosberg JR, Halfdanarson TR, Bellizzi AM, et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guidelines for surveillance and medical management of midgut neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2017;46:707-714.
- [42] Riff BP, Yang Y-X, Soulen MC, et al. Peptide receptor radionuclide therapy-induced hepatotoxicity in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Clin Nucl Med*. 2015;40:845-850.
- [43] Strosberg J, Wolin E, Yao J, et al. Impact of baseline liver tumor burden on treatment outcomes with <sup>177</sup>Lu-Dotatate in the NETTER-1 study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45:S60.
- [44] Bertani E, Fazio N, Radice D, et al. Resection of the primary tumor followed by peptide receptor radionuclide therapy as upfront strategy for the treatment of G1-G2 pancreatic neuroendocrine tumors with unresectable liver metastases. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(suppl 5):981-989.
- [45] Sabet A, Haslerud T, Pape U-F, et al. Outcome and toxicity of salvage therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2014;41:205-210.
- [46] Vaughan E, Machta J, Walker M, Toumpanakis C, Caplin M, Navalkissoor S. Retreatment with peptide receptor radionuclide therapy in patients with progressing neuroendocrine tumours; efficacy and prognostic factors for response. *Br J Radiol*. 2018;91:20180041.
- [47] van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with [<sup>177</sup>Lu-DOTA, Tyr3] octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46:704-717.
- [48] Kratochwil C, Giesel FL, López-Benítez R, et al. Intraindividual comparison of selective arterial versus venous <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Clin Cancer Res*. 2010;16:2899-2905.
- [49] Kratochwil C, López-Benítez R, Mier W, et al. Hepatic arterial infusion enhances DOTATOC radiopeptide therapy in patients with neuroendocrine liver metastases. *Endocr Relat Cancer*. 2011;18:595-602.
- [50] Gabriel M, Andergassen U, Putzer D, et al. Individualized peptide-related radionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;54:92-99.
- [51] Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med*. 2014;55:1248-1252.
- [52] Krebs S, Pandit-Taskar N, Reidy D, et al. Biodistribution and radiation dose estimates for <sup>68</sup>Ga-DOTA-JR11 in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;40:1-9.
- [53] Sansovini M, Severi S, Ianniello A, et al. Long-term follow-up and role of FDG PET in advanced pancreatic neuroendocrine patients treated with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;44:490-499.
- [54] Mariniello A, Bodei L, Tinelli C, et al. Long-term results of PRRT in advanced bronchopulmonary carcinoid. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:441-452.
- [55] Ianniello A, Sansovini M, Severi S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in advanced bronchial carcinoids; prognostic role of thyroid transcription factor 1 and <sup>18</sup>F-FDG PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43:1040-1046.
- [56] Parghane RV, Talole S, Prabhaskar K, Basu S. Clinical response profile of metastatic/advanced pulmonary neuroendocrine tumors to peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE. *Clin Nucl Med*. 2017;42:428-435.
- [57] Sabet A, Haug AR, Eiden C, et al. Efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-octreotate in metastatic pulmonary neuroendocrine tumors: a dual-centre analysis. *Am J Nucl Med Mol Imaging*. 2017;7:74-83.
- [58] Delpassand ES, Samarghandi A, Zamanian S, et al. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for patients with somatostatin receptor-expressing neuroendocrine tumors; the first US phase 2 experience. *Pancreas*. 2014;43:518-525.