核医学分子影像探针应用于神经内分泌肿瘤的研究进展

颜 京, 张婷婷, 赵 葵

浙江大学医学院附属第一医院 PET 中心, 浙江 杭州 310003

[摘 要] 神经内分泌肿瘤起源于神经嵴来源的神经内分泌细胞,可分泌多种胺和多肽激素进入全身循环。核医学分子影像探针在神经内分泌肿瘤的早期诊断、临床分期、治疗方案选择、复发和转移病灶的探查中具有重要意义,临床可根据神经内分泌肿瘤细胞增殖及分化程度、细胞表面的分子表达、肿瘤部位选择分子影像探针进行个体化显像。本文就葡萄糖类似物显像剂、生长抑素类似物显像剂、胺前体类显像剂、激素类似物显像剂和酶抑制剂类显像剂等核医学分子影像探针在神经内分泌肿瘤诊断和治疗中的发展及应用进行综述。

[关键词] 神经内分泌肿瘤; 诊断; 分子探针; 核医学显像; 综述

[中图分类号] R445.5 **[文献标志码]** A

Application of molecular probes in nuclear imaging of neuroendocrine tumors

YAN Jing, ZHANG Tingting, ZHAO Kui (Department of PET, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China)

Corresponding author: ZHAO Kui, E-mail: zyzhaokui@163.com, <https://orcid.org/0000-0002-5018-7040>

[Abstract] Neuroendocrine tumors are a type of heterogeneous tumors originating from neuroendocrine cells derived from the neural crest, which can secrete a variety of amines and peptide hormones. Based on different molecular biomarkers, histologic types and differentiation degrees, individualized nuclear imaging can provide information for the early diagnosis, clinical staging, treatment guidance, and detection of the recurrence and metastasis of neuroendocrine tumor. In this paper, we review the development and application of nuclear medicine molecular imaging probes such as glucose analogs, somatostatin analogues, amine precursors, hormone analogs and enzyme inhibitors in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors.

收稿日期: 2020-08-03 接受日期: 2020-11-25

第一作者: 颜 京, 助理工程师, 主要从事核医学技术研究; E-mail: yanjing9986@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-7656-0771>

通信作者: 赵 葵, 主任医师, 主要从事核医学诊断和治疗研究; E-mail: zyzhaokui@163.com; <https://orcid.org/0000-0002-5018-7040>

[Key words] Neuroendocrine tumors; Diagnosis; Molecular probe; Nuclear medicine imaging; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2021, 50(1): 131-137.]

[缩略语] 神经内分泌肿瘤(neuroendocrine tumor, NET); 计算机断层扫描(computed tomography, CT); 磁共振(magnetic resonance, MR); 生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR); 生长抑素类似物(somatostatin analogs, SSA); ^{18}F -氟代脱氧葡萄糖(^{18}F -fluorodeoxyglucose, ^{18}F -FDG); 正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET); 最大标准摄取值(maximum standard uptake value, $\text{SUV}_{\max}$); ^{123}I (^{123}I); ^{111}In (^{111}In); $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$); 单光子发射计算机断层摄影(single-photon emission computed tomography, SPECT); ^{68}Ga (^{68}Ga); 食品药品监督管理局(Food and Drug Administration, FDA); 多肽受体放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT); ^{90}Y (^{90}Y); ^{177}Lu (^{177}Lu); 多巴胺(dopamine, DOPA); ^{11}C (^{11}C); ^{18}F -L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸(^{18}F -fluoro-L-3,4-dihydroxyphenylalanine, ^{18}F -FDOPA); 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); 1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-四乙酸(1,4,7-triazacyclononane-1,4,7-tri-acetic acid, NOTA)

NET起源于神经嵴来源的神经内分泌细胞,具有神经内分泌表型并可产生多肽类激素。NET可发生在全身各个部位,以胃肠胰最多见(约67%),其次是肺(约20%),也可在甲状腺、胆管和肝脏、支气管和肺、肾上腺髓质、副神经节、甲状旁腺以及其他部位零星出现^[1-2]。根据有丝分裂计数及Ki-67标记指数,NET可分为低级别G1($\text{Ki-67} \leq 2\%$,核分裂数 <2)、中级别G2($2\% < \text{Ki-67} \leq 20\%$,核分裂数为2~20)及高级别G3($\text{Ki-67} > 20\%$ 或核分裂数 >20)。2017年世界卫生组织在此基础上将G3期胃肠胰NET分为高级别NET($20\% \leq \text{Ki-67} < 55\%$)和低分化神经内分泌癌($\text{Ki-67} \geq 55\%$)^[3]。NET异质性明显,G1~G3级肿瘤均可发生全身转移,且部分肿瘤的原发灶和转移灶也存在不同分级^[4]。NET临床早期诊断率较低,多数患者为检查中偶然发现,确诊时常处于临床晚期,且约20%的NET无法明确原发灶^[5]。

增强CT和MR可为明确原发灶位置、局部和远处转移等提供详细、准确的解剖学信息,对确定最佳手术方案及治疗选择至关重要。NET原发灶和转移灶常规表现为动脉期明显强化,延迟强化减退,但解剖成像的准确性受到病变大小和形态的限制,细微病灶易漏诊。超声成像对浅表脏器如甲状腺、乳腺、肝脏等的诊断具有无创、便捷、准确率高的优点,是胰腺和十二指肠肿瘤最灵敏的检查方法之一,但检测结果受检查者的经验影响

较大,在NET患者的疗效评估及预后随访中应用局限^[6]。

核医学可以利用放射性核素标记分子探针进行全身显像,并可根据肿瘤细胞增殖及分化程度、SSTR表达提供个体化显像方案。核医学显像用于NET的探针主要包括葡萄糖类似物显像剂、SSA显像剂、胺前体类显像剂、激素类似物显像剂和酶抑制剂类显像剂等(表1)。本文就上述核医学分子影像探针在NET诊断中的应用研究进展进行综述。

1 葡萄糖类似物显像剂

^{18}F -FDG是临床最常用的广谱肿瘤显像剂,其摄取和滞留主要取决于葡萄糖转运体的表达及磷酸化水平^[7],对分化程度低、恶性程度高的肿瘤敏感度较高。对 ^{18}F -FDG PET显像阳性的中高级别NET分析发现,PET的半定量参数 $\text{SUV}_{\max}$ 与肿瘤体积及Ki-67水平呈正相关,与缺氧诱导因子信号通路激活相关的希佩尔-林道病肿瘤抑制蛋白呈负相关^[8],即 $\text{SUV}_{\max}$ 较大的高级别NET细胞增殖能力更强,更具恶性潜能,且更易出现治疗后乏氧抵抗。高级别NET(如肺小细胞癌、甲状腺髓样癌等)具有高度侵袭性,糖代谢水平高, ^{18}F -FDG PET/CT诊断高级别NET的敏感度高^[9]。研究显示, ^{18}F -FDG PET/CT对肺小细胞癌的原发灶和转移灶均表现为明显高摄取,可改变约10%患者的

表 1 神经内分泌肿瘤(NET)分子影像探针及其临床应用
Table 1 Application of molecular probes in nuclear imaging of neuroendocrine tumors (NET)

探针类型	显像剂	检查方法	适用类型	优点	缺点
葡萄糖类 似物	¹⁸ F-FDG	PET/CT、PET/MR	中高级别 NET	广谱肿瘤显像剂,能用于 高级别(G3)NET	对低级别(G1~G2)NET 敏感度低
生长抑素类 似物	¹²³ I/ ¹¹¹ In-奥曲肽 (喷曲肽)	γ 相机、SPECT、 SPECT/CT	SSTR 表达 NET,包 括胃肠胰 NET、 肺类癌、嗜铬细 胞瘤及副交感神 经节瘤;PRRT 治 疗前影像学评估	最早进入临床的生长抑素 受体类显像剂	受显像设备影响,分辨 率较低,肝脏生理性 摄取高
	⁶⁸ Ga-DOTA-多肽	PET/CT、PET/MR		可与 SSTR 高表达的 NET 特 异性结合,PRRT 治疗前 影像评估	合成成本较高,产量 较低
	¹⁸ F-AIF-NOTA-奥 曲肽	PET/CT、PET/MR		肝脏本底较低, ¹⁸ F 半衰期 较长,利于临床推广	相关文献报道较少
胺前体类	¹¹ C-5-羟色胺	PET/CT、PET/MR	所有类型的 NET,包 括类癌及胰腺内 分泌瘤	适用于 SSTR 表达不确 定 NET	¹¹ C 半衰期短,生产复 杂,产量较低,应用 受限
	¹⁸ F-FDOPA	PET/CT、PET/MR	分化好、血清素 A 升 高的 NET,尤其是 低 SSTR 表达或表 达不确定的 NET	适用于 SSTR 表达不确定 的或中肠型 NET	胰腺本底较高
激素类似物	¹³¹ I/ ¹²³ I/间碘 卞胍	SPECT、SPECT/CT	嗜铬细胞瘤及神经 节瘤	肾上腺髓质显像剂,核素 治疗评估	所标记放射性核素生 物半衰期过短或 过长
	¹¹ C-羟基麻黄碱	PET/CT、PET/MR	嗜铬细胞瘤	在嗜铬细胞瘤中的敏感度 和特异性高	对染色体遗传相关的 NET 不敏感
酶抑制剂	¹¹ C-依托咪酯	PET/CT、PET/MR	肾上腺皮质来源 肿瘤	肾上腺皮质来源的 NET	¹¹ C 半衰期短,不利于 储存及运输
	¹²³ I-碘甲咪唑	SPECT、SPECT/CT	肾上腺皮质癌		¹²³ I 半衰期长(13.2 h)

¹⁸F-FDG: ¹⁸氟-氟代脱氧葡萄糖;PET:正电子发射断层显像;CT:计算机断层扫描;MR:磁共振;¹²³I: ¹²³碘;¹¹¹In: ¹¹¹铟;SPECT:单光子发射计算机断层摄影;⁶⁸Ga: ⁶⁸镓;SSTR:生长抑素受体;PRRT:多肽受体放射性核素治疗;¹¹C: ¹¹碳;¹⁸F-FDOPA: ¹⁸F-L-6-氟-3,4-二羟基苯丙氨酸;DOTA:1,4,7,10-四氮杂环十二烷-1,4,7,10-四乙酸;NOTA:1,4,7-三氮杂环壬烷-1,4,7-四乙酸

治疗前分期^[10]。目前,¹⁸F-FDG 普遍用于甲状腺髓样癌患者的术前诊断和术后随访。Kauhanen 等^[11]对 1995 至 2010 年发表的关于¹⁸F-FDG 在甲状腺髓样癌患者术后复发及转移评估荟萃分析发现,¹⁸F-FDG PET 或 PET/CT 显像在甲状腺髓样癌患者术后复发转移灶探寻中的敏感度可达 80%,尤其适用于术后伴降钙素水平升高(>1000 pg/mL)、降钙素倍增时间缩短、癌胚抗原水平升高及术后病理组织 Ki-67 高水平的患者。

2 生长抑素类似物显像剂

生长抑素是广泛分布于神经系统的多肽,具有抑制生长激素释放、抑制胰腺和胃肠激素释放的作用。NET 细胞表面可表达丰富的 SSTR,放射性核素标记的生长抑素可以与肿瘤细胞膜上

的 SSTR 特异性结合,通过放射性核素的介导作用对肿瘤进行定位和诊断。

自 20 世纪 90 年代以来,¹²³I、¹¹¹In、^{99m}Tc 标记的 SSA 如¹²³I-奥曲肽、¹¹¹In-喷曲肽不断涌入,应用于 γ 照相机、SPECT 或 SPECT/CT 单光子核素显像。但该类 SSTR 显像技术受 γ 照相机及 SPECT 分辨率较低、肝脏高生理性摄取及放射性药物物理特征不理想等因素的影响,虽然诊断敏感度高(82%~95%),但特异度低(50%~80%),对小病灶的检出率低^[12]。

⁶⁸Ga 标记的 DOTA 结合生长抑素类似物(DOTATOC、DOTANOC、DOTATATE)是一组能够与 NET 细胞过量表达的 SSTR 特异性结合的 PET 显像剂,其 PET/CT 显像具有更高的特异性和图像分辨率,在病灶检出和临床分期中具有明显优势。

通过对 22 篇文献共 2015 例患者荟萃分析发现, ^{68}Ga -DOTA-SSA 诊断胸腹部 NET 的敏感度和特异度分别为 93%(95%CI:91%~94%)和 96%(95%CI:95%~98%)^[12]。 ^{68}Ga -DOTATOC 于 2016 年被美国 FDA 批准上市。与 ^{68}Ga -DOTATOC 相比, ^{68}Ga -DOTATATE 是更具特异性的 2 型 SSTR PET 示踪剂,其对 2 型 SSTR 的亲合力是 ^{111}In -喷曲肽的 100 倍。 ^{68}Ga -DOTATOC、 ^{68}Ga -DOTANOC 虽然也能与 2 型 SSTR 结合,但对其他 SSTR 亚型也存在一定的亲合力。例如, ^{68}Ga -DOTANOC 对 SSTR 3 型和 5 型具有良好的亲合力, ^{68}Ga -DOTATOC 亦能与 SSTR 5 型结合(亲合力低于 ^{68}Ga -DOTANOC)^[13]。除胃肠胰 NET 外, ^{68}Ga -DOTA-SSA PET/CT 显像还可应用于肺癌^[14]、嗜铬细胞瘤及副神经节瘤的定位和诊断以及甲状腺髓样癌患者的术后随访^[15]。Herrmann 等^[16]选取了 100 例 NET 疑似患者进行 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 显像(应答率为 88%),发现该检查结果改变了 53 例(60%)患者的临床分期,其中 20 例(23%)原计划接受化疗的患者转为非化疗治疗,6 例(7%)患者由观察随访转为其他治疗方案,在很大程度上改变了 NET 患者的治疗决策。

然而 ^{68}Ga 的半衰期相对较短(68 min),总活性产量低;此外, ^{68}Ga 正电子能量较高,图像质量不如 ^{18}F 。 ^{18}F 作为临床 PET 显像中最为常见的放射性核素,其半衰期较长(110 min),可通过回旋加速器大量生产并远距离运输,并具有更高的空间分辨率。但 ^{18}F 标记 SSA 技术要求较高,之前一直停留在临床前基础实验阶段。2019 年,中南大学湘雅医学院在国内首次合成 ^{18}F -AIF-NOTA-奥曲肽,其病灶检出率明显优于 ^{18}F -FDG PET/CT,尤其是对于 G2 期 NET 患者^[17]。此外, ^{18}F -AIF-NOTA-奥曲肽的肝脏生理性摄取较 ^{68}Ga -DOTATATE 低,在肝转移瘤的诊断方面可能更具优势,但需要进一步研究。

与核医学 SSTR 显像同时发展的还有放射性核素治疗。目前以 SSTR 为靶点,通过 PET 或 SPECT 显像进行诊断和评估,并在此指导下进行 PRRT;这种一体化、个体化的精准诊疗模式疗效显著且安全性良好^[18]。治疗性放射性核素(^{90}Y 或 ^{177}Lu)标记 DOTATOC 形成的治疗性探针可特异性结合 SSTR 表达阳性的 NET 及其转移灶^[19],从而起到靶向治疗的作用。2018 年 2 月美

国 FDA 批准将 ^{177}Lu -DOTATATE 用于 NET 患者,标志着这种精准诊疗一体化的核医学新技术成为被临床认可的 NET 的有效治疗手段。临床上,SSTR-PET 可作为初诊、选择接受 PRRT 患者首选的影像学检查方法。随着 NET 分级上升,肿瘤细胞的异型性及增殖活力变强,细胞表面表达的 SSTR 减少,SSTR-PET 对 NET 的检出率降低,FDG-PET 检出率逐渐增加,两者存在互补关系。 ^{18}F -FDG PET 联合 SSTR-PET 功能影像可进行全身肿瘤分级和肿瘤异质性评估(包括 SSTR 的表达)。与传统的组织病理学肿瘤分级方法相比,这种联合功能影像的评估方式具有整体性、便捷性、无侵袭性及可避免采样误差等优点,可为患者制订治疗方案提供更精准的参考。如仅 SSTR-PET 阳性的患者采用生长抑素化疗方法及 PRRT 即可获得较好的治疗效果;但对于 SSTR-PET 和 FDG-PET 均阳性的患者,则须在靶向治疗的基础上增加其他细胞毒性化疗方案。

3 胺前体类显像剂

NET 能够从细胞外摄取胺前体,并通过氨基酸脱羧酶的作用生成相应的胺,如 DOPA、5-羟色胺和多肽激素等。利用 NET 肿瘤细胞能吸收及转化胺前体物质这一特性,可有选择性地使用放射性核素标记胺前体类似物作为显像剂。 ^{11}C -5-羟色胺和 ^{18}F -FDOPA 是较早研制的胺前体类显像剂。

3.1 ^{11}C -5-羟色胺

5-羟色胺受体显像适用于几乎所有类型的 NET,其对类癌和胰腺内分泌瘤均可显像,对良性胰岛素瘤、无功能性胰腺 NET 及神经内分泌瘤敏感度较低,但整体优于 SSTR 显像及常规 CT 扫描^[20]。由于 ^{11}C -5-羟色胺标记合成复杂、半衰期较短,限制了其在临床中的应用,相关研究报道也较少。

3.2 多巴胺类显像剂

L-DOPA 是神经递质多巴胺、肾上腺素和去甲肾上腺素的前体, ^{18}F -FDOPA 是 L-DOPA 类似物,进入人体后参与中枢及外周代谢并显像,其摄取和滞留与 L-氨基酸转运蛋白的表达及氨基酸脱羧酶的活动有关^[21]。

多巴胺类显像剂适用于大部分的 NET,尤其是分化较好或血清素 A 明显升高的 NET^[22]。有文献报道在嗜铬细胞瘤、副神经节瘤中, ^{18}F -DOPA

PET/CT优于常规 ^{131}I -间碘卞胍平面闪烁成像^[23-24]。

目前,使用 ^{18}F -FDOPA进行NET成像的主要适应证为SSTR表达低或不确定的肿瘤,如神经外胚层肿瘤。此外, ^{18}F -FDOPA作为儿茶酚胺代谢途径的示踪剂,可作为甲状腺髓样癌、空肠回肠NET、嗜铬细胞瘤、怀疑转移的神经母细胞瘤和副神经节瘤的分子影像探针^[25]。Imperial等^[26]对27例常规影像检查及SSTR显像阴性的NET患者进行 ^{18}F -FDOPA PET/CT显像,共发现12例患者(均经手术证实,敏感度为44%)的原发灶,其对转移灶的检出能力也优于SSTR荧光显像。此外,研究人员通过不同的合成方法增加放射性药物的性能。Kuik等^[27]通过非载体添加的 ^{18}F -氟化物的亲核取代方法合成6- ^{18}F -F-3,4-二羟基-L-苯丙氨酸,并通过体外试验及动物实验证明该显像剂的生物特性及显像特性与常规 ^{18}F -DOPA相似,但比活度提高了3个数量级。

卡比多巴是一种脱羧酶抑制类药物,能抑制5-羟色胺向5-羟吲哚乙酸转化,降低胰腺组织L-DOPA的摄取,从而提高胺前体类显像剂对小病灶及胰腺病灶的检出率^[28]。但卡比多巴在降低胰腺对 ^{18}F -DOPA生理摄取的同时,会使基底节、肺、心肌和肝脏对 ^{18}F -FDOPA的摄取增加。此外,药物干预后 ^{18}F -FDOPA显像仍可见胆道导管、胆囊和泌尿系明显的生理排泄性摄取,因此其在临床应用仍存在较大争议,尤其是应用在神经系统病变患者中。

4 其他类型显像剂

4.1 激素类似物显像剂

间碘卞胍是一种胍乙啶衍生物,结构类似于去甲肾上腺素,能被交感神经摄取,用于肾上腺髓质显像。 $\text{I}^{123/131}$ 标记的间碘卞胍主要应用于成人嗜铬细胞瘤、副神经节瘤和儿童神经母细胞瘤。 $\text{I}^{123/131}$ -间碘卞胍显像诊断儿童神经母细胞瘤及其复发转移灶的特异度为100%,敏感度为90%~95%^[29],是神经母细胞瘤分期和疗效评价的标准方法,并可为儿童神经母细胞瘤的 ^{131}I -间碘卞胍核素治疗提供参考依据。

羟色胺是去甲肾上腺素类似物, ^{11}C -羟色胺可用于嗜铬细胞瘤及副交感神经节瘤的诊断。 ^{11}C -羟色胺PET或PET/CT显像在嗜铬细胞瘤中的敏感度约为91%,特异度达100%;但在染色体遗传

相关NET中, ^{11}C -羟色胺的敏感度只有73%,可能与该类肿瘤体积较小从而儿茶酚胺分泌较少相关^[30]。

4.2 酶抑制剂类显像剂

依托咪酯与醛固酮合成酶(CYP11B)具有高度特异性和亲和性,仅在肾上腺皮质细胞中表达,因此 ^{11}C -依托咪酯对肾上腺皮质起源的肿瘤具有高度特异性,不仅能鉴别肾上腺皮质和非肾上腺皮质病变(如肾上腺转移瘤与肾上腺皮质瘤/癌),还能够观察肾上腺皮质癌的转移灶^[31]。目前, ^{123}I 标记的酶抑制剂碘甲咪唑已用于临床肾上腺皮质癌显像^[32]。

5 结 语

NET具有病灶小、位置隐匿的特点,且任何分级的NET都可能出现远处转移,是较为棘手的一类肿瘤。根据神经内分泌细胞具有神经内分泌表型、可产生多种激素这一特征,核素显像剂的研发逐渐变得更有针对性和特异性。原有的广谱肿瘤显像剂 ^{18}F -FDG主要反映肿瘤的糖代谢特征,适用于高级别的NET。对于低级别(G1~G2)NET患者,临床可根据肿瘤分化及增殖程度、肿瘤部位、肿瘤表面SSTR受体表达及激素分泌特点等选择分子影像探针进行个体化显像。如大部分G1~G2期NET可选择SSTR显像,中肠NET及SSTR表达不确定的NET可选择 ^{18}F -FDOPA显像,肾上腺髓质来源的NET可选择 ^{131}I -间碘卞胍显像等。随着PET/CT、PET/MR的发展,正电子核素 ^{18}F 、 ^{68}Ga 标记的显像剂近年来发展迅速。 ^{18}F 是目前最受青睐的放射性核素,具有适宜的生物半衰期及正电子能量,是药物研发的方向之一。此外,在SSTR为靶点的核素显像评估基础上进行PRRT治疗是今后NET诊疗一体化的主要方向之一,但其目前仍处于临床试验阶段,前景可期。

参考文献

- [1] YAO J C, HASSAN M, PHAN A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States [J]. *J Clin Oncol*, 2008,26(18): 3063-3072. DOI:10.1200/JCO.2007.15.4377.
- [2] 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. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
- [3] KIM J Y, HONG S M, RO J Y. Recent updates on grading and classification of neuroendocrine tumors [J]. **Ann Diagnostic Pathol**, 2017,29:11-16. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2017.04.005.
- [4] 王玲,胡桂兰,乔真,等. 神经内分泌肿瘤转移灶PET/CT生长抑素受体显像特点分析[J]. **中华核医学与分子影像杂志**, 2017,37(3): 132136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.003.
- WANG Ling, HU Guilun, QIAO Zhen, et al. Characteristics of neuroendocrine neoplasm metastasis in somatostatin receptor PET/CT imaging: a retrospective analysis [J]. **Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 2017, 37(3): 132136. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2017.03.003. (in Chinese)
- [5] PRASAD V, AMBROSINI V, HOMMANN M, et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using 68Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT [J]. **Eur J Nucl Med Mol Imag**, 2010,37(1):67-77. DOI:10.1007/s00259-009-1205-y.
- [6] 姚晓晨,王峰. 胃肠胰神经内分泌肿瘤的影像学诊断[J]. **浙江大学学报(医学版)**, 2016,45(1): 51-55. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.01.08.
- YAO Xiaochen, WANG Feng. The state of the art of imaging in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2016,45(1): 5155. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2016.01.08. (in Chinese)
- [7] HAS SIMSEK D, KUYUMCU S, TURKMEN C, et al. Can complementary 68Ga-DOTATATE and 18F-FDG PET/CT establish the missing link between histopathology and therapeutic approach in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors? [J]. **J Nucl Med**, 2014,55(11):1811-1817. DOI:10.2967/jnumed.114.142224.
- [8] BUCAU M, LAURENT-BELLUE A, POTÉ N, et al. 18F-FDG uptake in well-differentiated neuroendocrine tumors correlates with both Ki-67 and VHL pathway inactivation [J]. **Neuroendocrinology**, 2018,106(3):274-282. DOI:10.1159/000480239.
- [9] VAN ESSEN M, SUNDIN A, KRENNING E P, et al. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy [J]. **Nat Rev Endocrinol**, 2014,10(2):102-114. DOI:10.1038/nrendo.2013.246.
- [10] ZER A, DOMACHEVSKY L, RAPSON Y, et al. The role of 18F-FDG PET/CT on staging and prognosis in patients with small cell lung cancer [J]. **Eur Radiol**, 2016,26(9):3155-3161. DOI:10.1007/s00330-015-4132-2.
- [11] KAUMANEN S, SCHALIN-JÄNTTI C, SEPPÄNEN M, et al. Complementary roles of 18F-DOPA PET/CT and 18F-FDG PET/CT in medullary thyroid cancer [J]. **J Nucl Med**, 2011,52(12):1855-1863. DOI:10.2967/jnumed.111.094771.
- [12] GEIJER H, BREIMER L H. Somatostatin receptor PET/CT in neuroendocrine tumours: update on systematic review and meta-analysis [J]. **Eur J Nucl Med Mol Imag**, 2013,40(11):1770-1780. DOI:10.1007/s00259-013-2482-z.
- [13] KAEMMERER D, PETER L, LUPP A, et al. Molecular imaging with 68Ga-SSTR PET/CT and correlation to immunohistochemistry of somatostatin receptors in neuroendocrine tumours [J]. **Eur J Nucl Med Mol Imag**, 2011,38(9):1659-1668. DOI:10.1007/s00259-011-1846-5.
- [14] LOCOCO F, PEROTTI G, CARDILLO G, et al. Multicenter comparison of 18F-FDG and 68Ga-DOTA-peptide PET/CT for pulmonary carcinoid [J/OL]. **Clin Nucl Med**, 2015,40(3):e183-e189. DOI:10.1097/RLU.0000000000000641.
- [15] NASWA N, SHARMA P, SUMAN KC S, et al. Prospective evaluation of 68Ga-DOTA-NOC PET-CT in patients with recurrent medullary thyroid carcinoma [J]. **Nucl Med Commun**, 2012,33(7):766-774. DOI:10.1097/MNM.0b013e3283541157.
- [16] HERRMANN K, CZERNIN J, WOLIN E M, et al. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the management of neuroendocrine tumors: the referring physician's perspective [J]. **J Nucl Med**, 2015,56(1):70-75. DOI:10.2967/jnumed.114.148247.
- [17] LONG T, YANG N, ZHOU M, et al. Clinical application of 18F-AIF-NOTA-octreotide PET/CT in combination with 18F-FDG PET/CT for imaging neuroendocrine neoplasms [J]. **Clin Nucl Med**, 2019,44(6):452-458. DOI:10.1097/RLU.00000000000002578.
- [18] 刘会攀,陈跃. 放射性核素诊治神经内分泌肿瘤的应用进展[J]. **中华核医学与分子影像杂志**, 2019,39(9): 564567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015.
- LIU Huipan, CHEN Yue. Application progress of radionuclide imaging and therapy in neuroendocrine tumors [J]. **Chinese Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging**, 2019,39(9): 564567. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.09.015. (in Chinese)
- [19] GRISANTI S, FILICE A, BASILE V, et al. Treatment with 90Y/177Lu-DOTATOC in patients with metastatic adrenocortical carcinoma expressing somatostatin receptors [J/OL]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2020,105(3):e1-e5. DOI:10.1210/clinem/dgz091.
- [20] RUFINI V, BAUM R P, CASTALDI P, et al. Role of

- PET/CT in the functional imaging of endocrine pancreatic tumors [J]. **Abdom Imag**, 2012,37(6): 1004–1020. DOI:10. 1007/s00261-012-9871-9.
- [21] SANTHANAM P, CHANDRAMAHANTIS, KROISS A, et al. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? [J]. **Eur J Nucl Med Mol Imag**, 2015,42(7):1144–1155. DOI:10. 1007/s00259-015-3027-4.
- [22] NANNI C, RUBELLO D, FANTI S. 18F-DOPA PET/CT and neuroendocrine tumours[J]. **Eur J Nucl Med Mol Imag**, 2006,33(5):509–513. DOI:10. 1007/s00259-006-0079-5.
- [23] BANDOPADHYAYA G P, KUMAR A, KUMARI J. Role of (18)F-DOPA PET/CT and (131)I-MIBG planar scintigraphy in evaluating patients with pheochromocytoma[J]. **Hell J Nucl Med**, 2015, 18 Suppl 1:141.
- [24] BACCA A, CHIACCHIO S, ZAMPA V, et al. Role of 18F-DOPA PET/CT in diagnosis and follow-up of adrenal and extra-adrenal paragangliomas [J]. **Clin Nucl Med**, 2014,39(1):14–20. DOI:10. 1097/RLU. 0000000000000242.
- [25] BOZKURT M F, VIRGOLINI I, BALOGVA S, et al. Erratum to: Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA [J]. **Eur J Nucl Med Mol Imag**, 2017,44(12):2150–2151. DOI:10. 1007/s00259-017-3807-0.
- [26] IMPERIALE A, RUST E, GABRIEL S, et al. 18F-fluorodihydroxyphenylalanine PET/CT in patients with neuroendocrine tumors of unknown origin: relation to tumor origin and differentiation[J]. **J Nucl Med**, 2014,55(3):367–372. DOI:10. 2967/jnumed. 113. 126896.
- [27] KUIK W J, KEMA I P, BROUWERS A H, et al. *In vivo* biodistribution of no-carrier-added 6-18F-fluoro-3,4-dihydroxy-L-phenylalanine (18F-DOPA), produced by a new nucleophilic substitution approach, compared with carrier-added 18F-DOPA, prepared by conventional electrophilic substitution [J]. **J Nucl Med**, 2015,56(1):106–112. DOI:10. 2967/jnumed. 114. 145730.
- [28] ORLEFORS H, SUNDIN A, LU L, et al. Carbidopa pretreatment improves image interpretation and visualisation of carcinoid tumours with 11C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography [J]. **Eur J Nucl Med Mol Imag**, 2006,33(1):60–65. DOI:10. 1007/s00259-005-1891-z.
- [29] PASHANKAR F D, O'DORISIO M S, MENDA Y. MIBG and somatostatin receptor analogs in children: current concepts on diagnostic and therapeutic use [J]. **J Nucl Med**, 2005,46 Suppl 1:55S–61S.
- [30] YAMAMOTO S, HELLMAN P, WASSBERG C, et al. 11C-hydroxyephedrine positron emission tomography imaging of pheochromocytoma: a single center experience over 11 years [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2012,97(7):2423–2432. DOI:10. 1210/jc. 2011-3342.
- [31] HAHNER S, SUNDIN A. Metomidate-based imaging of adrenal masses [J]. **HORM CANC**, 2011,2(6): 348–353. DOI:10. 1007/s12672-011-0093-3.
- [32] KREISSL M C, SCHIRBEL A, FASSNACHT M, et al. [¹²³I]iodometomidate imaging in adrenocortical carcinoma [J]. **J Clin Endocrinol Metab**, 2013,98(7):2755–2764. DOI:10. 1210/jc. 2012-3261.

[本文编辑 沈 敏 余 方]