

生长抑素受体介导的放射性核素治疗 *

马温惠 杨卫东 李桂玉 汪 静[△]

(第四军医大学西京医院核医学科 陕西 西安 710032)

摘要 生长抑素受体介导的放射性核素治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 是用于不能手术治疗或有远处转移的胃、肠和胰腺等神经内分泌肿瘤病人的一种新型治疗方法, 本文旨在综述近年来不同核素标记生长抑素类似物的临床评价及相关研究。

关键词 神经内分泌肿瘤 生长抑素受体 内放射治疗 放射性核素治疗

中图分类号 R736, R817 **文章标识码** A **文章编号** :1673-6273 (2012) 25-4956-05

Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Somatostatin Receptor Analogues*

MA Wen-hui, YANG Wei-dong, LI Gui-yu, WANG Jing[△]

(Department of Nuclear Medicine, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Shaanxi, Xi'an, 710032, China)

ABSTRACT: The somatostatin receptor is strongly over-expressed in most neuroendocrine tumours (NETs), resulting in high tumour-to-background ratios. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with radiolabelled somatostatin analogues is an emerging and convincing treatment modality for patients with unresectable, somatostatin-receptor-positive NETs. Using radiolabelled somatostatin analogues for imaging became the gold standard for staging of NETs. This article reviews the effectiveness and safety of the different radiolabelled somatostatin analogues used. Furthermore, clinical issues - including indication, timing and side-effect of therapy - are discussed. Finally, important directions for future research are mentioned to illustrate new strategies for increasing therapy efficacy.

Key words: Neuroendocrine tumour; Somatostatin receptor; Internal radiotherapy; Radionuclide therapy

Chinese Library Classification(CLC): R736, R817 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2012)25-4956-05

生长抑素受体(somatostatin receptor, SST)在许多神经内分泌肿瘤中都有过表达(主要是SSTR2亚型),从而成为了放射性核素标记的热门靶点^[1,2]。此外,受体配体结合后产生的受体内化现象使核素显像有较高的肿瘤/本底比值,从而能够特异性输送放射性载体到达靶分子进行放射性治疗^[3]。生长抑素受体介导的放射性核素治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)作为一种治疗不能手术治疗或有远处转移的胃、肠和胰腺神经内分泌肿瘤病人的新型方法,国外已有较多报道而国内开展尚少,本文旨在综述不同核素标记的生长抑素类似物及其在临床应用及相关研究的发展趋势。

1 PRRT 概况

生长抑素受体核素显像出现于上世纪80年代后期,自从[indium-111-DTPA]⁰ octreotide ([indium-111-DTPA]⁰ octreotide)应用于临床之后,这种显像就成为了SST表达阳性神经内分泌肿瘤分期的金标准^[4,5]。放射性核素标记的生长抑素标记物首次治疗性研究使用高剂量¹¹¹In-octreotide 是用于显像。此后,类肽和放射性标记方法的发展突飞猛进。后来发现了有高受体亲和力的肽类并且使之与1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid (DOTA)螯合剂结合,从而可以稳定标记

纯 β^- 发射核素 yttrium-90 (⁹⁰Y)。已经发表了许多研究如 [⁹⁰Y-DOTA⁰, Tyr³]octreotide (⁹⁰Y-DOTATOC), [⁹⁰Y-DOTA]⁰lanreotide 以及 [⁹⁰Y-DOTA⁰, Tyr³]octreotate^[3-17]。随后中等能量的 β^- 发射核素 lutetium-177 (¹⁷⁷Lu) 进入研究领域^[18-23]。近年来各中心开展了不同核素标记不同类肽物质的治疗研究。而放射性核素标记的生长抑素类似物因具有较高的肿瘤/非肿瘤比值可用于显像外,还可用于治疗有远处转移的神经内分泌肿瘤。因此,诊断性的放射性核素标记生长抑素类似物检查可同时用于患者的评价疗效和指导性治疗。

2 PRRT 中使用的放射性核素

过去几十年中,PRRT 常用核素有 indium-111 (¹¹¹In), yttrium-90 (⁹⁰Y), 和 lutetium-177(¹⁷⁷Lu)。不同核素的理化性质会影响治疗的效果,如粒子发射能量的不同导致其在组织中的穿透力不同。¹¹¹In 除了发射适于显像的 γ 光子外,还发射低能的Auger电子,组织穿透力弱,为0.02-10 μ m,且使用 [¹¹¹In-DTPA]⁰octreotide 进行了首次临床治疗实验^[9]。⁹⁰Y 是纯 β^- 发射体。电子能量较高($E_{max} = 2.28$ MeV),组织穿透力为12mm。所以,⁹⁰Y 会出现旁效应,一方面,旁效应可以杀伤未结合放射性药物的肿瘤细胞;另一方面,⁹⁰Y 发射的 β^- 粒子的宽阈值导致了肾毒性^[25]。

* 基金项目 国家自然科学基金资助项目(30970846) 国家重点基础研究发展计划(2011CB707704)

作者简介 马温惠(1986),女,硕士研究生,主要从事肿瘤分子核医学研究。E-mail: mmmwwhh1986@126.com

[△]通讯作者 汪静, E-mail: wangjing_fmhu@yahoo.com.cn

(收稿日期 2012-03-03 接受日期 2012-03-28)

而 ^{177}Lu 能发射中等能量 $E_{\max}=0.5\text{ MeV}$ 的 β 粒子,组织穿透力介于前二者之间 (2 mm),且 ^{177}Lu 有两个 γ 光子发射峰值 (113 和 208keV),适于 γ 相机成像的同时还可用于治疗后的显像监测^[20-23]。另外,尽管不同核素的物理半衰期影响力不定,但却很有可能和继发效应一样影响治疗效果。 ^{111}In 和 ^{90}Y 的半衰期分别为 2.8 天和 2.7 天,然而 ^{177}Lu 半衰期则为前二者的两倍 (6.7 天)。

3 用于 PRRT 的生长抑素类似物

众所周知,体内的生长抑素 (分别含 14 和 28 个氨基酸) 是经内分泌和旁分泌的神经递质,会在肽酶的作用下会很快降解 (血浆半衰期 $<3\text{min}$),无法作为放射性药物的标记靶物质^[6]。因此生长抑素受体在临床显像和治疗的重大突破就源于 octreotide (奥曲肽) 的成功标记^[4]。最初非标记的 octreotide 就是作为生长激素分泌的抑制剂,发挥生长抑素的生理作用^[27],稳定性较强 (血浆半衰期约 1.7h)。已知 SSR 有 5 种亚型 (sst1-sst5),但并非所有亚型都可用于 PRRT。对于神经内分泌肿瘤, sst2 是最重要的亚型。Octreotide 与 sst2 亲和力高,与 sst3 和 sst5 亲和力低,与 sst1 和 sst4 无亲和力,对 octreotide 氨基酸的修饰 (例如连接螯合剂可以增加亲和力) 产生了一系列对不同受体亚型有不同亲和力的肽段开始应用到基础与临床研究中^[28]。

4 相关临床研究

迄今已进行了许多临床 I 和 II 期 PRRT 研究,分别使用了不同的生长抑素类似物、不同的核素和不同的治疗方案。

4.1 [^{111}In -DTPA⁰] octreotide 研究

[^{111}In -DTPA⁰] octreotide 起初是用于诊断^[4],是首次用于 PRRT 的生长抑素类似物。研究中给药累积剂量从 3.1 到 160.0 GBq 不等,根据世界卫生组织 (WHO) 或西南肿瘤组织 (SWOG) 标准治疗,有效者较少。Valkema 等^[9]报道 50 例 SSR 阳性的患者中,26 名是胃肠胰腺 (GEP) 肿瘤。所有患者纳入时记录均有进展性疾病 (PD)。在 26 名 GEP 肿瘤患者中,15 (58%) 病情稳定 (SD),2 名 (8%) 获得了微缓解 (MR),定义为肿瘤体积缩小 25-50%。17 名患者 (65%) 从治疗中受益。Anthony 报道了 26 名患有 GEP 肿瘤的患者^[10],2 名患者 (8%) 得到部分缓解 (PR),21 名患者 (81%) 病情稳定 (SD)。但是该研究没有使用 WHO 或 SWOG 标准来评价。Astrid Capello 等^[30]在体外研究 sst 2 表达阳性大树胰腺癌细胞系 CA20948 在 PRRT 后的细胞存活情况。 [^{111}In -DTPA⁰] octreotide 组肿瘤存活率为 0%,且杀伤效率与共存时间、放射剂量、特异性活度成正比。同浓度的 ^{111}In -DTPA 不会和 [^{111}In -DTPA⁰] octreotide 一样内化入 sst 阳性肿瘤细胞,也不会影响肿瘤细胞的存活率。加入过量未标记 octreotide (10-6 mol/L) 肿瘤细胞存活率下降 60%,加入标记肽段 ([^{111}In -DTPA⁰] octreotide [10^{-9} mol/L] - 10^{-6} mol/L octreotide) 也不能进一步降低存活率。体外实验研究证明 ^{111}In 的治疗效果依赖于受体内化,因此 Auger 电子的短作用距离能到达胞核发挥作用。

尽管取得确定治疗效果的病例较小,但这些研究结果仍旧振奋人心,尤其是在其他治疗方式如化疗效果不佳的时候^[29],但是 [^{111}In -DTPA⁰] octreotide 对于治疗体积较大的肿瘤不够理

想。

4.2 [^{90}Y -DOTA⁰,Tyr³] octreotide (^{90}Y -DOTATOC), [^{90}Y -DOTA] lanreotide 以及 [^{90}Y -DOTA⁰,Tyr³] octreotate 的研究
 ^{90}Y 和 ^{177}Lu 都具有亲骨性,游离的放射性核素会聚集在骨髓中,提高骨髓的吸收剂量。DOTA 是 PRRT 中最常用的螯合剂,许多条件下都可以稳定结合 ^{90}Y 和 ^{177}Lu ^[31],因此广泛用于生长抑素类似物的标记。

Basel 大学^[32]于 1997 年进行了首次临床研究,纳入了 10 名 SST 阳性肿瘤的患者。 [^{90}Y -DOTA⁰,Tyr³] octreotide (^{90}Y -DOTATOC) 治疗后,2 名 (20%) 获得 PR。在后续的研究中给予了 6.0 或 7.4 GBq/m² ^{90}Y -DOTATOC。CR 和 PR 分别为 27% (10/37) 和 22% (8/37)。另一项研究^[15]治疗 90 名患者,74% 经 SWOG 评价治疗有反应或无进展生存^[46]。Pfeifer AK 等^[35]报道了 ^{90}Y -DOTATOC 与 ^{177}Lu -DOTATOC 治疗 RECIST 评价处于进展期 NET 患者 42 / 69 (61%),其中 5 (7.4%) CR, 11 (16.2%) PR, 42 (61.8%) SD, 10 (14.7%) PD。中位无进展生存期为 29 月 (95% CI, 22-36 月)。胰腺 NET 对 PRRT 反应较小肠类癌瘤效果好 ($P=0.03$)。总的严重副反应发生率较低。PRRT 为临床治疗进展期 NET 提供了一套有效的思路。建议作为不适手术患者的一线或二线治疗。Yusuf Menda, M. 等^[11]研究纳入年龄 2-25 y, 111In-diethylenetriaminepentaacetic acid-D-Phe1-octreotide 扫描有阳性病灶处于进展期患者,肾小球滤过率 $\geq 80\text{ mL/min/1.73 m}^2$,骨髓细胞质 $\geq 40\%$ 或有贮备自体造血干细胞, Lansky Play 评分 $\geq 60\%$ 。分别 1.11、1.48 和 1.85 GBq/m²/次, 3 次 $\times$ 每隔 6 周。2 名 PR, 5 名 MR, 6 名 SD, 2 名 PD, 2 名出现剂量耐受。治疗后未发现剂量限制和因个别出现肾毒性或血液毒性减少剂量的病例。临床 II 期推荐 ^{90}Y -DOTATOC 的治疗剂量为 $3 \times 1.85\text{ GBq/m}^2$ /次,同时联合使用氨基酸保护肾脏。临床中会出现低估 NETs 的反应率的假象,尤其是当放射性核素治疗后续的抗肿瘤效应会造成残余组织的纤维化和坏死^[14]。

^{90}Y -DOTATOC 局部注射治疗 3 例 WHO IV 级复发性恶性胶质瘤,剂量 1.7-2.2 GBq, 3-4 次/人,只有轻微副反应发生,可行性高且耐受性好^[13]。

4.3 [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³] octreotate (^{177}Lu -DOTATATE) 和 [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³] octreotide (^{177}Lu -DOTATOC) 的研究

^{177}Lu 标记肽类的研究结果首次发表于 2003 年^[20],给予 35 名神经内分泌 GEP 肿瘤患者剂量逐步上升的 [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³] octreotate (^{177}Lu -DOTATATE),总剂量为 22.2-29.6 GBq,最后一次治疗后 3 个月对 34 名患者进行了疗效评价,1 名 CR, 12 名 PR, 14 名 SD, 7 名 PD (包括治疗中死亡的 3 名患者),有效率 38%。另一项研究^[21]中给予 ^{177}Lu -octreotate (8 GBq) 治疗 26 名患者,6 (38%) PR, 8 (50%) SD, 2 (13%) PD。 ^{90}Y -DOTATOC ([^{90}Y -DOTA⁰, Tyr³] octreotide) 和 ^{177}Lu -DOTATATE ([^{177}Lu -DOTA⁰, Tyr³] octreotate) 综合治疗胃泌素瘤转移引起的异位库欣综合征,随访 5 年半后效果良好,临床症状和激素指标回归,肝脏转移灶变小和数量下降,证明 PRRT 是一种有益的临床尝试^[50]。近期 ^{177}Lu -DOTATATE 的研究则更侧重于患者的长期治疗效果,相比 ^{90}Y -DOTATOC 总生存期明显延长,但是这些来源于不同患者的资料仍无法进行荟萃分析。

5 治疗副作用与毒性

PRRT 引起的副作用可以分为急性反应和放射性毒性引起的慢性反应,但与化疗的副作用相比,PRRT 被认为是相对安全的治疗方式^[37]。

急性反应主要发生在治疗后几天内,症状包括恶心呕吐和肿瘤部位疼痛加剧(发生率近 30%),几乎所有核素治疗后患者都会出现类似的反应。但这些副作用通常较小,可以通过系统性治疗缓解^[5,11]。患者经 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 治疗后报告有轻微的脱发^[5],但是随访 3-6 个月后会恢复正常。此外,健康器官(特别是肾脏,骨髓和肝脏)吸收放射性会导致较大的毒性。

5.1 血液毒性

几乎所有关于 PRRT 的研究都报告有血液毒性,而且骨髓吸收剂量主要是由血液循环带入骨髓,从而限制了减少吸收剂量的使用。最严重的报道是出现严重的血液毒性(血红蛋白,白细胞和血小板毒性超过 2 级)^[10,17,19,21,33]。但是,通常血液计数的下降是暂时性的,治疗性输血相对少见,患者大多可快速恢复。Walrand S 等^[19]发现 12 名患者经 ⁹⁰Y-DOTATOC 与 ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-octreotide 显像后两种标记物摄取相关性较好,红骨髓摄取(RM)剂量与血小板计数相关性高($R^2=0.96$),真正的 RM 摄取与转铁蛋白携带放射性金属相关,证明了 RM 摄取量与急性红骨髓毒性反应成正比。有研究发现给予 ¹¹¹In-octreotide 治疗总累积剂量 >100 GBq 后,3/50 患者出现了更严重的并发症,即骨髓增生异常综合征(MDS)^[9]。Sierra ML 等^[37]纳入接受了 ⁹⁰Y-DOTATOC (9 例)、¹⁷⁷Lu-DOTATATE (5 例)或双重治疗(2 例)的 16 名 NETs 患者,监测血细胞分类计数直至治疗后 90 天,仅有 1 例出现淋巴细胞毒性反应(G2-3)且主要影响了 B 细胞,但随访 90 天后发现毒性反应缓解,因此推测 PRRT 的淋巴细胞毒性反应主要是由于对 B 细胞的靶向性所致。Hubble D 等^[18]回顾研究经 ¹¹¹In-pentetreotide 联合辐射敏感的化疗药物 5-氟尿嘧啶(n=27)和卡培他滨(n=2)治疗的 29 名患者,评价 ¹⁷⁷Lu-octreotate 治疗(共 69 次,人均 3 次)的安全性。¹⁷⁷Lu-octreotate 首次给药后血液计数迅速降低,早期随访中发现的唯一 1 例严重毒性反应发生于一例 4 级淋巴瘤患者。长期随访发现,16 名患者(59%)存活且中位生存期达 36 月(距首次 ¹⁷⁷Lu-octreotate 治疗 32-44 月),而且死亡率与治疗毒性反应无关。1 名患者有晚期 4 级贫血和血小板病以及肿瘤进展导致的继发性骨髓抑制,无其余严重长期血液毒性反应和白血病发生,长期随访患者的血肌酐和血浆放射性,未发现肾小球滤过率(GFR)损害等肾毒性反应,提示 ¹⁷⁷Lu-octreotate 对于以往进行过 ¹⁷⁷In-pentetreotide 治疗的患者是一种有效且安全的治疗方法^[36],与对放疗敏感的化疗患者也一样安全有效。但对于有骨转移的患者要谨慎,后期会出现严重的毒性反应(如肾衰)以及放疗直接导致的白血病。

普遍观点认为骨髓最大吸收剂量 2 Gy 是安全的,然而大多数研究缺乏长期随访数据,所以无法评估长期危险因素。总之,MDS 发生的原因不好界定,因为大多纳入 PRRT 临床试验的患者之前都是经过放化疗的,但 PRRT 后的血液毒性反应虽然经常发生但是通常轻微且是暂时性的。MDS 可能会发生,但是长时间随访数据有限,至今也不能得到一个明确的风险评估

结果。

5.2 肾毒性

肾脏药物滞留和放射性标记肽的作用导致了肾毒性,结合肽段优先经肾脏清除。尽管大部分放射性药物进入尿液,少部分会被肾小管细胞重吸收氮质肾脏吸收剂量的升高^[25,39]。降低药物的肾毒性能提升治疗剂量,从而改善治疗效果^[38]。已有的肾脏保护性研究包括标记肽的结构修饰、药物竞争结合其在肾脏的重吸收、使用肾脏保护剂等。近期研究发现标记肽在肾脏中并非均匀分布而是优先条纹状集中集聚于内皮质区^[40],这种摄取方式导致了不同核素的剂量分布特点也不同^[25]。清除受体 megalin 能竞争性减少或者阻断肾脏重吸收放射性生长抑素类似物^[41],而氨基酸类药物的联合给药(特别是精氨酸和赖氨酸)也可以明显降低肾脏对放射性的吸收^[42]。研究还发现明胶-血浆扩展器可以有效减少动物和人的肾脏对诊断性剂量 [¹¹¹In-DTPA0]octreotide 的摄取^[43],但是患者的受益程度仍需进一步证明。另一个有益的尝试是 amifostine^[44],首次用于 PRRT 是为了系统性减少放射性对全身正常组织的毒性效应,由于 amifostine 的作用机制不同与其他,因此能联合其他药物减少肾脏的药物摄取。前期研究已经证实联合明胶-血浆扩展器与氨基酸在大鼠肾脏保护中取得了较好的结果。

⁹⁰Y-DOTATOC 治疗患者出现肾毒性,肾脏活检发现主要是微血管堵塞和肾小管变形,与外照射组织学改变类似^[45]。尽管一些研究进行了氨基酸的联合给药,⁹⁰Y 标记肽治疗仍有肾毒性作用的报道。⁹⁰Y-edotreotide 联合氨基酸后 MTD 剂量为 4.4 GBq (120 mCi),90 名患者肾衰 3 级和 4 级者各有 1 例,均持续了 6 天^[46]。尽管全肾吸收剂量为 23 Gy 通常被认为是安全的,但是这个数据是基于外照射(局部 2 Gy)而言的,因此也不无争议^[47],因为与外照射相比较,PRRT 虽然剂量率很低但作用时间明显延长。相对 ⁹⁰Y 标记的生长抑素类似物,用较高剂量的 [¹¹¹In-DTPA0]octreotide^[9]治疗后并为有肾毒性出现。在 ¹⁷⁷Lu-DOTATATE 的治疗研究(8 GBq,1~5 次)中,肾脏平均吸收剂量为 24 Gy,阈值为 27Gy。可见肾脏吸收剂量阈值是 ¹⁷⁷Lu-octreotate 治疗的限制性因素,核素的物理性质会极大的影响肾毒性,也提示个体化治疗剂量对于避免肾衰是有益的^[21]。一些研究详究了 PRRT 后的肾毒性机制,除了肾脏的总吸收剂量外,容积、分解率以及临床参数如高血压、糖尿病、年龄等在治疗后肾衰的发生发展中都有重要的作用,而且肾毒性发生后并不是稳定性损害,会持续性的出现功能丧失,表现为每年肾清除率的下降^[48]。

5.3 肝毒性

大多数接受 PRRT 的患者有肿瘤的肝脏转移灶,正常肝脏也会生理性摄取放射性生长抑素类似物,这部分生理性摄取和肝脏转移瘤的特异性摄取组成了肝脏的放射性吸收剂量,但由于肝脏转移瘤有极大的个体差异性,所以肝脏的吸收剂量很难统一。

[¹¹¹In-DTPA0]octreotide 的治疗研究中,3/27 患者出现了肝脏酶类的升高合并 3 级肝毒性(WHO)^[10]。这 3 名患者 75%肝实质被转移癌侵占,CT 扫描提示有治疗后引起的坏死。有研究报告 ⁹⁰Y-DOTATOC 给药后患者有明显的肝酶指标上升。Valke ma 等^[33]报告 ⁹⁰Y-DOTATOC 治疗的 I 期研究中,60 名患者中

有 1 名出现了暂时性的肝脏 3 级毒性。另一同类研究中,根据 WHO 标准,从初始基线到随访(每 3 个疗程后 4-6 周)检测有酶升高即至少定义为 1 级毒性。总结认为广泛肝转移患者 SSR 表达阳性时可以使用 ^{90}Y -DOTATOC 的累计治疗剂量 360 mCi (13.2 GBq) 进行治疗,且很少会发展为急性或亚急性肝脏损伤。在 ^{177}Lu -DOTATATE 治疗组,在进行第一个疗程治疗后 2 名患者肝功参数有明显上升(肝毒性 4 级)。总之,肝毒性较少发生,若发生大多数也较轻且具有可逆性。但是肝脏有广泛转移灶是 PRRT 后肝脏修复的危险因素,很难判断是由放射引起还是自身转移灶引起的。

6 展望

对于 SSR 表达阳性且手术不可切除的神经内分泌肿瘤的治疗,PRRT 已被证实是一种有效并且安全的选择。但现有的文献资料仍不能确定治疗神经内分泌肿瘤最合适的肽类和核素(特别是核素),未来很有可能由于新的保护试剂、新治疗计划和新核素的引入而增大给药剂量。今后 PRRT 的研究方向应主要集中于寻找对 SST2 有高亲和力的新型生长抑素类似物,希冀与其他 SST 亚型也有广泛的亲和特性,能减少正常组织的摄取,另外就是寻找上调受体表达的方式和通过其他肽类靶向结合受体扩展 PRRT 在其他肿瘤类型中的应用。靶向治疗相对传统治疗有很多的优势,因此肽类受体介导的核素靶向治疗拥有广泛的发展前景。

参考文献 (References)

- [1] Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy[J]. *Endocrine Reviews*, 2003, 24(4): 389-427
- [2] Reubi JC, Waser B, Schaer JC & Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst5 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands[J]. *Eur J Nucl Med*, 2001, 28: 836-846
- [3] Reubi JC, Waser B, Liu Q et al. Subcellular distribution of somatostatin sst2A receptors in human tumors of the nervous and neuroendocrine systems: membranous versus intracellular location [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000, 85: 3882-3891
- [4] Pulcrano M, Camera L, Pagano L, et al. Usefulness of [^{111}In -DTPA0] octreotide scintigraphy in a family with von Hippel-Lindau disease[J]. *J Endocrinol Invest*, 2008, 31:352-359
- [5] De Martino MC, Hofland LJ, Lamberts SW. Somatostatin and somatostatin receptors: from basic concepts to clinical applications [J]. *Prog Brain Res*, 2010, 182:255-280
- [6] Leung K. In: *Molecular Imaging and Contrast Agent Database (MICAD)* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US), 2004-2010.2009 Aug 05 [updated 2009 Oct 15]
- [7] Maecke HR, Hofmann M & Haberkorn U. ^{68}Ga -labeled peptides in tumor imaging[J]. *J of Nucl Med*, 2005, 46: 172S-178S
- [8] Wester HJ, Schottelius M, Scheidhauer K et al. PET imaging of somatostatin receptors: design, synthesis and preclinical evaluation of a novel ^{18}F -labelled, carbohydrate analogue of octreotide [J]. *Eur J of Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30: 117-122
- [9] Valkema R, De Jong M, Bakker WH, et al. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [^{111}In -DTPA]octreotide: the Rotterdam experience[J]. *Semin in Nucl Med*, 2002, 32: 110-122
- [10] Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, et al. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroen-teropancreatic malignancies[J]. *Semin in Nuc Med*, 2002, 32: 123-132
- [11] YusufMenda, M. Sue O'Dorisio, Simon Kao, et al. Phase I Trial of ^{90}Y -DOTATOC Therapy in Children and Young Adults with Refractory Solid Tumors That Express Somatostatin Receptors[J]. *J of Nucl Med*, 2010, 51:1524-1531
- [12] Otte A, Herrmann R, Heppeler A, et al. Yttrium-90 DOTATOC: first clinical results[J]. *Eur J of Nucl Med*, 1999, 26: 1439-1447
- [13] Heute D, Kostron H, Von Guggenberg E, et al. Response of recurrent high-grade glioma to treatment with (^{90}Y)-DOTATOC [J]. *J Nucl Med*, 2010, 51(3):397-400
- [14] Gabriel M, Oberauer A, Dobrozemsky G, et al. ^{68}Ga -DOTA-Tyr3-Octreotide PET for assessing response to somatostatin-receptor-mediated radionuclide therapy[J]. *J of Nucl Med*, 2009, 50:1427-1434
- [15] Waldherr C, Pless M, Maecke HR et al. Tumor response and clinical benefit in neuroendocrine tumors after 7.4 GBq (^{90}Y)-DOTATOC[J]. *J of Nucl Med*, 2002, 43: 610-616
- [16] Forrer F, Waldherr C, Maecke HR & Mueller-Brand J. Targeted radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTA-TOC in patients with neuroendocrine tumors[J]. *Anticancer Research*, 2006, 26: 703-707
- [17] Bodei L, Cremonesi M, Zololi S, et al. Receptor-mediated radionuclide therapy with ^{90}Y -DOTATOC in association with amino acid infusion: a phase I study[J]. *Eur J of Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30: 207-216
- [18] Hubble D, Kong G, Michael M, et al. ^{177}Lu -octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity ^{111}In -octreotide [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37:1869-1875
- [19] Walrand S, Barone R, Pauwels S, Jamar F. Experimental facts supporting a red marrow uptake due to radiometal transchelation in (^{90}Y)-DOTATOC therapy and relationship to the decrease of platelet counts[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2011 Feb 12[Epub ahead of print]
- [20] Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Kam BL, et al. Treatment of patients with gastro-entero-pancreatic (GEP) tumours with the novel radiolabelled somatostatin analogue [(^{177}Lu)-DOTA(0),Tyr(3)]octreotate[J]. *Eur J of Nucl Med Mol Imaging*, 2003, 30: 417-422
- [21] Sward C, Bernhardt P, Ahlman H, et al. [^{177}Lu -DOTA0-Tyr3]-octreotate treatment in patients with disseminated gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the value of measuring absorbed dose to the kidney[J]. *World J Surg*, 2010, 34(6):1368-1372
- [22] Kwekkeboom DJ, Teunissen JJ, Bakker WH, et al. Radiolabelled somatostatin analog [^{177}Lu -DOTA0,Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastro entero pancreatic tumors [J]. *J of Cli Onco*, 2005, 23: 2754-2762
- [23] Forrer F, Uusijarvi H, Storch D, et al. Treatment with ^{177}Lu -DOTA-TOC of patients with relapse of neuroendocrine tumors after treatment with ^{90}Y -DOTATOC[J]. *J of Nucl Med*, 2005, 46:1310-1316
- [24] Teunissen JJ, Krenning EP, de Jong FH, et al. Effects of therapy with [^{177}Lu -DOTA⁰,Tyr³]octreotate on endocrine function [J]. *Eur J Nucl*

- Med Mol Imaging, 2009, 36(11):1758-1766
- [25] Konijnenberg MW, Bijster M, Krenning EP & De Jong M. A stylized computational model of the rat for organ dosimetry in support of pre-clinical evaluations of peptide receptor radionuclide therapy with (90)Y, (111)In, or (177)Lu[J]. J of Nucl Med, 2004, 45: 1260-1269
- [26] Scarpignato C & Pelosini I. Somatostatin analogs for cancer treatment and diagnosis: an overview [J]. Chemotherapy, 2001, 47(supplement 2): 1-29
- [27] Lamberts SW, van der Lely AJ, de Herder WW & Hofland LJ. Octreotide [J]. The New England Journal of Medicine, 1996, 334: 246-254
- [28] Reubi JC, Schar JC, Waser B, et al. Affinity profiles for human somatostatin receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use [J]. Eur J of Nucl Med, 2000, 27: 273-282
- [29] Oberg K & Eriksson B. Endocrine tumours of the pancreas. Best Practice and Research [J]. Clinical Gastroenterology, 2005, 19: 753-781
- [30] Astrid Capello, Eric P. Krenning, Wout A.P.g, et al. Breeman Peptide Receptor Radionuclide Therapy In Vitro Using [¹¹¹In-DTPA0]Octreotide[J]. J of Nucl Med, 2003, 44:98-104
- [31] Liu S. The role of coordination chemistry in the development of target-specific radiopharmaceuticals [J]. Chemical Society Reviews, 2004, 33: 445-461
- [32] Otte A, Jermann E, Behe M, et al. DOTATOC: a powerful new tool for receptor-mediated radionuclide therapy [J]. Eur J of Nucl Med, 1997, 24: 792-795
- [33] Valkema R, Pauwels S, Kvols L, et al. Long-term follow-up of a phase I study of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) with (90Y-DOTA0,Tyr3)octreotide in patients with somatostatin receptor positive tumours[J]. Eur J of Nucl Med, 2003, 30(supplement 2): 232
- [34] Baum RP, Soldner J, Schmucking M & Niesen A. Intravenous and intra-arterial peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using Y-90-DOTA-Tyr3-octreotate (Y-90-DOTA-TATE) in patients with metastatic neuroendocrine tumors [J]. Eur J of Nucl Med, 2004, 31 (supplement 2):S238 (abstract)
- [35] Pfeifer AK, Gregersen T, Grønbaek H, et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy with Y-DOTATOC and (177)Lu-DOTATOC in Advanced Neuroendocrine Tumors: Results from a Danish Cohort Treated in Switzerland[J]. Neuroendocrinology, 2011 Feb 19[Epub ahead of print]
- [36] Hubble D, Kong G, Michael M, et al. ¹⁷⁷Lu-octreotate, alone or with radiosensitising chemotherapy, is safe in neuroendocrine tumour patients previously treated with high-activity ¹¹¹In-octreotide [J]. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2010, 37(10):1869-1875
- [37] Sierra ML, Agazzi A, Bodei L, et al. Lymphocytic toxicity in patients after peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and ⁹⁰Y-DOTATOC [J]. Cancer Biother Radiopharm, 2009, 24(6):659-665
- [38] Erik Vegt, Marion de Jong, Jack F.M. Wetzels, et al. Renal Toxicity of Radiolabeled Peptides and Antibody Fragments: Mechanisms, Impact on Radionuclide Therapy, and Strategies for Prevention [J]. J of Nucl Med, 2010, 51:1049-1058
- [39] Forrer F, Uusijarvi H, Waldherr C, et al. A comparison of ¹¹¹In-DOTATOC and ¹¹¹In-DOTATATE: biodistribution and dosimetry in the same patients with metastatic neuroendocrine tumours[J]. Eur J of Nucl Med Mol Imaging, 2004, 31: 1257-1262
- [40] De Jong M, Valkema R, Van Gameren A, et al. Inhomogeneous localization of radioactivity in the human kidney after injection of [(¹¹¹In-DTPA)octreotide][J]. J of Nucl Med, 2004, 45:1168-1171
- [41] De Jong M, Barone R, Krenning E, et al. Megalin is essential for renal proximal tubule reabsorption of(¹¹¹In-DTPA-octreotide)[J]. J of Nucl Med, 2005, 46: 1696-1700
- [42] Rolleman EJ, Valkema R, de Jong M, et al. Safe and effective inhibition of renal uptake of radiolabelled octreotide by a combination of lysine and arginine [J]. Eur J of Nucl Med Mol Imaging, 2003, 30: 9-15
- [43] Vegt E, Wetzels JF, Russel FG, et al. Renal uptake of radiolabeled octreotide in human subjects is efficiently inhibited by succinylated gelatin[J]. J of Nucl Med, 2006, 47: 432-436
- [44] Forrer F, Rolleman E, Valkema R, et al. Amifostine is most promising in protecting renal function during radionuclide therapy with [Lu-177-DOTA0,Tyr3]octreotate[J]. J of Nucl Med, 2006, 47(supplement 1): 43 (abstract)
- [45] Moll S, Niekelleit V, Mueller-Brand J, et al. A new cause of renal thrombotic microangiopathy: yttrium90-DOTATOC internal radiotherapy[J]. American Journal of Kidney Diseases, 2001, 37: 847-851
- [46] Bushnell DL Jr, O'Dorisio TM, O'Dorisio MS, et al. ⁹⁰Y-edotreotide for metastatic carcinoid refractory to octreotide [J]. J Clin Oncol, 2010, 28(10):1652-1659
- [47] Emami B, Lyman J, Brown A, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation[J]. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 1991, 21: 109-122
- [48] Valkema R, Pauwels SA, Kvols LK, et al. Long-term follow-up of renal function after peptide receptor radiation therapy with ⁹⁰Y-DOTA⁰, Tyr3-octreotide and ¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3-octreotate [J]. J of Nucl Med, 2005,46(supplement 1): 83S-91S
- [49] Bushnell D, Menda Y, Madsen M, et al. Assessment of hepatic toxicity from treatment with ⁹⁰Y-SMT 487(OctreoTher(TM)) in patients with diffuse somatostatin receptor positive liver metastases[J]. Cancer Biotherapy and Radiopharmaceuticals, 2003, 18: 581-588
- [50] Davi MV, Bodei L, Ferdeghini M, et al. Multidisciplinary approach including receptor radionuclide therapy with ⁹⁰Y-DOTATOC ([⁹⁰Y-DOTA0, Tyr3]-octreotide) and ¹⁷⁷Lu-DOTATATE ([¹⁷⁷Lu-DOTA0, Tyr3]-octreotate) in ectopic cushing syndrome from a metastatic gastrinoma: a promising proposal[J]. Endocr Pract, 2008, 14(2):213-218