

· 临床研究 ·

国产无载体镥 [^{177}Lu] 的制备及标记 DOTA-TOC 在神经内分泌肿瘤中的初步临床应用探讨

姚晓晨¹, 张朋俊¹, 陈正国², 杨宇川³, 田瑞¹, 俞飞¹, 王峰^{1,2,4*}

¹南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)核医学科, 江苏 南京 210006; ²国家卫生健康委员会核技术医学转化重点实验室, 绵阳市中心医院, 四川 绵阳 621099; ³中国工程物理研究院核物理与化学研究所, 核医学与分子影像四川省重点实验室, 四川 绵阳 621099; ⁴南京医科大学神经内分泌肿瘤研究所, 江苏 南京 210006

[摘要] 目的: 阐述国产无载体镥 [^{177}Lu] 制备工艺及 ^{177}Lu 标记 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(1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid conjugated Tyr3-octreotide, DOTA-TOC) 的方法, 探讨国产 ^{177}Lu -DOTA-TOC 初步临床应用的安全性及有效性。方法: 采用多级连续分离纯化制备国产无载体镥 [^{177}Lu], 全自动化模块标记合成 ^{177}Lu -DOTA-TOC, 回顾分析南京医科大学附属南京医院 4 例仅接受了国产无载体镥 [^{177}Lu] 标记 DOTA-TOC 的肽受体放射性核素靶向治疗(peptide receptor radionuclide therapy, PRRT)神经内分泌肿瘤(neuroendocrine neoplasm, NEN)患者资料。结果: 国产无载体镥 [^{177}Lu] 质控良好, 铜 < 0.01, 锌 < 0.01, 铁 < 0.01, 铅 < 0.15, 镱未检出, 放化纯 > 99%, 细菌内毒素 < 2 EU/mL。国产 ^{177}Lu -DOTA-TOC 自动化标记产率为 (98.85 ± 0.97)%, 产品比活度为 (80.96 ± 7.47) GBq/μmol, 无菌和内毒素检测均符合规定标准, 标记产物中乙醇含量为 0, 放化纯大于 99%。仅接受国产 ^{177}Lu -DOTA-TOC 治疗的 4 例患者中, 1 例仅 1 次治疗后原发灶及转移灶几乎完全消失, 1 例治疗后 1 个月出现 3 级骨髓毒性, 治疗后 3 个月恢复至正常, 所有患者均未出现肾毒性。结论: 国产无载体镥 [^{177}Lu] 标记 DOTA-TOC 质控合格, 产率高, 安全、耐受性好, 对于无法手术切除的 NEN 患者具有较好疗效。无载体镥 [^{177}Lu] 的国产化和批量化生产将推动我国核医学诊疗一体化的发展。

[关键词] 无载体镥 [^{177}Lu]; 神经内分泌肿瘤; 肽受体放射性核素治疗; 临床应用

[中图分类号] R736

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2024)02-235-07

doi: 10.7655/NYDXBNSN230809

Preparation and labeling of domestic carrier-free lutetium [^{177}Lu] and preliminary clinical application discussion of DOTA-TOC in neuroendocrine tumors

YAO Xiaochen¹, ZHANG Pengjun¹, CHEN Zhengguo², YANG Yuchuan³, TIAN Rui¹, YU Fei¹, WANG Feng^{1,2,4*}

¹Department of Nuclear Medicine, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210006; ²NHC Key Laboratory of Nuclear Technology Medical Transformation (Mianyang Central Hospital), Mianyang 621099; ³China Academy of Engineering Physics Institute of Nuclear Physics and Chemistry, Mianyang 621099; ⁴Institution of Neuroendocrinology, Nanjing Medical University, Nanjing 210006, China

[Abstract] **Objective:** To describe the preparation process of domestic carrier-free lutetium [^{177}Lu] and the method for labeling of ^{177}Lu with 1, 4, 7, 10-tetraazacyclododecane-1, 4, 7, 10-tetraacetic acid conjugated Tyr3-octreotide (DOTA-TOC), and to explore the safety and efficacy of the preliminary clinical application of domestically produced ^{177}Lu -DOTA-TOC. **Methods:** Domestic carrier-free lutetium [^{177}Lu] was prepared by multistage sequential isolation and purification, and fully automated modular labeling was used to synthesize ^{177}Lu -DOTA-TOC. The data of 4 patients with neuroendocrine neoplasms (NEN) in Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University who only received domestic carrier-free lutetium [^{177}Lu] labeled DOTA-TOC peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) were retrospectively analyzed. **Results:** The domestic carrier-free lutetium [^{177}Lu] had good quality control, with copper (Cu) <

[基金项目] 江苏省重点研发专项基金(BE2017612); 南京市医学科技发展重点项目(ZKX17027); 南京市医疗卫生国际联合研发项目(201911042); 绵阳市中心医院核医学实验室开放课题(2021HYX009)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: fengwangcn@hotmail.com

0.01, zinc (Zn) <0.01, iron (Fe) <0.01, lead (Pb) <0.15, and thulium (Yb) undetectable, radiochemical purity >99%, and bacterial endotoxin <2 EU/mL. The yield of domestic automated labeling of ^{177}Lu -DOTA-TOC was (98.85±0.97)%, and the specific activity of the product was (80.96±7.47) GBq/μmol. Sterility and endotoxin tests of the labeled product met the specified standards, and the ethanol content in the labeled product was 0, with a radiochemical purity greater than 99%. Among the 4 patients who received only domestic ^{177}Lu -DOTA-TOC only, 1 patient showed almost complete disappearance of the primary and metastatic lesions after only one treatment, while another patient experienced grade 3 bone marrow toxicity one month after treatment, which recovered to normal after three months. None of the patients showed renal toxicity. **Conclusion:** Domestic carrier-free lutetium [^{177}Lu] labeled DOTA-TOC meets quality control standards, has a high yield, good safety, and tolerability, and has good therapeutic efficacy for patients with inoperable NEN. The domestication and large-scale production of carrier-free lutetium [^{177}Lu] will promote the integrated development of nuclear medicine diagnosis and treatment in China.

[Key words] carrier-free lutetium [^{177}Lu]; neuroendocrine neoplasms; peptide receptor radionuclide therapy; clinical application

[J Nanjing Med Univ, 2024, 44(02):235-241]

近年来,放射性核素药物的开发和核素靶向治疗受到广泛关注。用无载体镥 [^{177}Lu] 标记 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 (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-1,4,7,10-tetraacetic acid conjugated Tyr3 - octreotide, DOTA-TOC), 即 Lutathera[®] (^{177}Lu -DOTA-TATE), 于 2018 年 1 月由 FDA 正式批准用于治疗胃肠胰神经内分泌肿瘤^[1]。南京医科大学附属南京医院在国内率先开展肽受体放射性核素靶向治疗 (peptide receptor radionuclide therapy, PRRT) 治疗, 但是目前包括无载体镥 [^{177}Lu] 在内的多种医用同位素均需通过海外进口获得, 审批手续复杂、运输耗时长、成本高。2021 年, 本院与中核集团下属成都中核高通及中国工程物理研究院核物理与化学研究所合作, 开始制备 GMP 级无载体镥 [^{177}Lu], 填补了我国无载体镥 [^{177}Lu] 生产的空白。本研究探讨了国产无载体镥 [^{177}Lu] 的制备工艺、质量控制及标记 DOTA-TOC 的可行性, 观察治疗安全性和不良反应, 并评价疗效, 以促进国产无载体镥 [^{177}Lu] 基础与临床转换研究, 为医用放射性核素国产化提供依据。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析 2020 年 3 月—2022 年 7 月在南京医科大学附属南京医院接受 PRRT 治疗时仅使用了国产无载体镥 [^{177}Lu] 标记 DOTA-TOC 的 4 例晚期神经内分泌肿瘤资料。纳入标准: ①病理证实的神经内分泌肿瘤 (neuroendocrine neoplasm, NEN), 患者原发灶或转移灶无法手术切除, 治疗前 3 个月内 ^{68}Ga 标记的生长抑素类似物 (^{68}Ga -somatostatin analogue,

^{68}Ga -SSA) 正电子发射断层成像 (positron emission tomography, PET)/计算机断层成像 (computed tomography, CT) 提示肿瘤组织或病灶有显著放射性摄取 (Krenning 评分 >2 分); ②所有患者 PRRT 治疗中均仅采用国产无载体镥 [^{177}Lu] 标记药物。本研究经南京医科大学附属南京医院伦理委员会批准 (批号: KY20171208-02), 所有患者均签署知情同意书并随访至 2023 年 6 月 31 日。

1.2 方法

1.2.1 无载体镥 [^{177}Lu] 的制备与质量控制

$^{176}\text{Yb}_2\text{O}_3$ 填充到靶件中, 经过堆照后, 再进行常规的靶件切割、溶解靶件等流程, 获得生产原料混合物溶液, 其中金属离子中含有约 0.001% (W/W) 的镥 [^{177}Lu]。利用分离柱 A1 对溶液中镥 [^{177}Lu] 进行一级提纯, 可以移除约 90% 的 ^{176}Yb 。然后通过浓缩柱 A2 将含有镥 [^{177}Lu] 和 10% Yb 的溶液进行浓缩。顺次进行的二级 (B1~B2 柱) 和三级 (C1) 柱可以完成逐级提纯, 最终获得高纯度的无载体镥 [^{177}Lu] 溶液。从 C1 中洗脱的高纯无载体镥 [^{177}Lu] 溶液处于硝酸溶液中, 以其为原料进行精制 (图 1)。根据《中国药典》2020 年版, 对产物性状、pH、鉴别、核纯度、放化纯度、放化浓度、化学纯度 (金属杂质等)、比活度、无菌、细菌内毒素等指标进行检测, 符合要求方可使用。

1.2.2 ^{177}Lu -DOTA-TOC 的全自动化制备与质量控制

安装 iQS-TS 全自动化模块配套管路 (ITM 公司, 德国), 制备缓冲肽溶液, 设置缓冲液-肽药瓶和 $^{177}\text{LuCl}_3$ 药瓶 (200 μg 前体配比 300 mCi $^{177}\text{LuCl}_3$), 自动化模块生产协议合成 ^{177}Lu -DOTA-TOC (30 min)。质量控制采用高效液相色谱法 (high performance

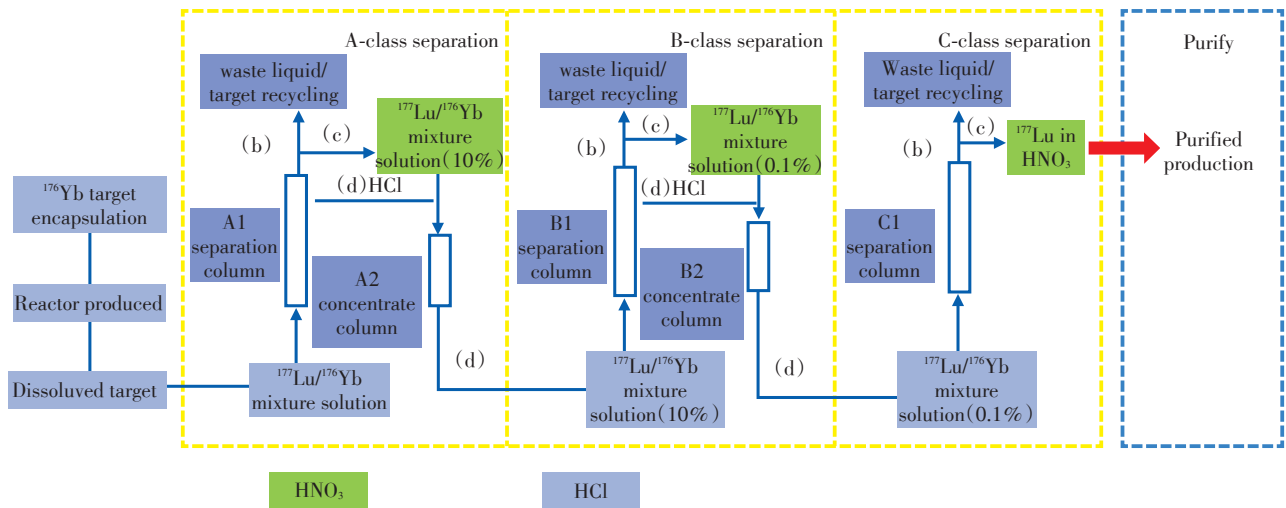


图1 无载体镱¹⁷⁷Lu的制备流程

Figure 1 The preparation process of carrier-free lutetium¹⁷⁷Lu

liquid chromatography, HPLC), 高效液相色谱仪 LC-20AT(岛津公司,日本)、色谱分析柱 C18 柱(4.6 mm×250.0 mm, Zorbax Rax-C18 柱), 流动相 A 为含 0.05% 三氟乙酸(TEDIA 公司, 美国)的去离子水; 流动相 B 为含 0.05% 三氟乙酸的乙腈溶液, 梯度洗脱从 5 min 的 90% A 和 10% B 增加到 20 min 的 20% A 和 80% B, 流速为 1 mL/min, 当放射化学纯度大于 98% 时方可使用。

1.2.3 ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC 在神经内分泌肿瘤中的初步临床应用

用生理盐水将标记好的 ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC 溶液稀释至 15~20 mL, 通过静脉微泵以 60~80 mL/h 速度泵入, 平均单次给药剂量为 7.52 GBq(范围 3.77~11.1 GBq, 中位数 7.47 GBq)。所有患者治疗前肌肉注射盐酸异丙嗪及静脉滴注 20 mg 地塞米松预防放射性炎症反应及过敏反应, 静脉滴注帕洛诺司琼预防呕吐, 治疗前 30 min 静脉滴注大分子琥珀酰明胶注射液以加强肾脏排泄, 静脉滴注复方氨基酸注射液 1 000 mL 充分水化并持续至治疗后 3 h, 治疗后立即使用利尿剂促排, 并要求所有患者每日饮水 3 L, 持续 3 d。治疗后 48~72 h 行 SPECT/CT 显像。SPECT/CT(Discovery NM/CT 670, GE 公司, 美国)配中能准直器, 矩阵大小为 128×128, 采集半径固定不变, 放大倍数为 1, 旋转模式为步进式, 10°/帧, 30 s/帧; 主能峰为 113 keV 和 208 keV。CT(16 排)扫描参数为: 矩阵 512×512, 管电压为 120 kV, 管电流为 200 mA, 层厚 2.5 mm。

所有患者治疗期间观察心率、血压变化, 观察患者治疗过程中是否出现恶心、呕吐、心慌、头晕、

乏力、嗜睡等不良反应, 治疗后接受临床观察, 填写不良反应调查表。出院后 1 个月及每次 PRRT 治疗前检测血常规及生化; 治疗前及治疗 3~6 个月后检测嗜铬粒蛋白 A(chromogranin A, CgA)、神经元特异性烯醇化酶(neuron-specific enolase, NSE)等肿瘤标志物, 进行 CT/MR 或 ⁶⁸Ga-SSA PET/CT 显像, 根据 RECIST1.1 标准, 通过肿瘤组织体积变化评价国产无载体镱¹⁷⁷Lu 标记 DOTA-TOC PRRT 的疗效。

2 结果

2.1 国产无载体镱¹⁷⁷Lu 的生产

目视观测外观后, 根据《中国药典》2020 年版四部分分析方法, 对产物性状、鉴别、pH、化学纯度(金属杂质等)、放化纯度、核纯度、放化浓度、细菌内毒素等指标进行检测, 结果见表 1。

2.2 国产无载体镱¹⁷⁷Lu 标记 DOTA-TOC 结果

自动化标记产率为(98.85±0.97)%, 产品比活度为(80.96±7.47)GBq/μmol。所得标记产物为无色澄清溶液, pH 值为 6.5~7.0, 无菌和内毒素检测均符合规定标准, 标记产物中乙醇含量为 0。HPLC 分析显示 ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC 的保留时间分别为 14.9 min, 放射化学纯度均>99%。取适量样品放入磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)和血清体系中 37 °C 分别孵育 0、12、24 和 48 h, 均显示出良好的稳定性(图 2)。

2.3 ¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC 的临床应用

2.3.1 患者基本情况

4 例患者中, 男 3 例, 女 1 例, 平均年龄 62.5 岁(50~74 岁)。除 1 例胰腺神经内分泌肿瘤患者联合

表1 国产无载体镥¹⁷⁷Lu]检验结果
Table 1 Test results of carrier-free lutetium¹⁷⁷Lu]

Inspection items	Acceptable standards	Inspection results
Appearance	Colorless and clear liquid	Colorless and clear liquid
Identification	γ spectrum; mainly 0.208 MeV, also with 0.113 MeV, Rf value: 0.4-0.7	γ spectrum; mainly 0.208 MeV, also with 0.113 MeV, Rf value: 0.42
pH value	1.0-2.0	1.0
Chemical purity ($\mu\text{g}/\text{GBq}$)	$\text{Cu}\leq 1.0, \text{Zn}\leq 1.0, \text{Fe}\leq 0.5, \text{Pb}\leq 0.5, \text{Yb}\leq 0.1$	$\text{Cu}<0.01, \text{Zn}<0.01, \text{Fe}<0.01, \text{Pb}<0.15, \text{Yb}$ not detected
Radiochemical purity	>99%	>99%
Radionuclidic purity	¹⁷⁵ Yb<0.01%, Other <0.01%	¹⁷⁵ Yb not detected, other not detected
Radioactivity concentration	per 1 mL should be not less than 3.7 GBq; according to the time recorded on the label, it should be 90.0%-110.0% of the labeled amount	41.2 GBq/mL, which is 102.2% of the labeled amount
Bacterial endotoxins	<20 EU/mL	<2 EU/mL

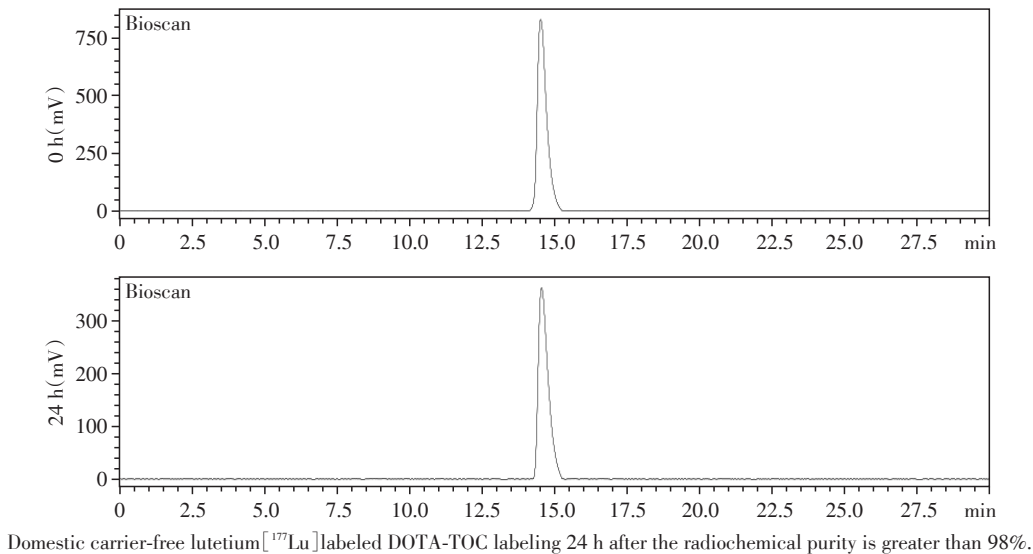


图2 高效液相色谱法

Figure 2 High-performance liquid chromatography method

善龙治疗外,另3例均联合替莫唑胺+卡培他滨(CAPTEM方案),患者临床资料见表2。

2.3.2 安全性及疗效

所有患者治疗期间心电图监护均未见血压、心率明显变化且未诉不适。治疗后全身显像提示病灶对国产无载体镥¹⁷⁷Lu]标记DOTA-TOC吸收良好,主要由泌尿系统代谢,肝脏、脾脏摄取较低(图3A)。根据常见不良反应时间评价标准(CTCAE)5.0版,1例患者在治疗后1个月出现3度骨髓抑制,治疗后3个月逐步恢复至正常,2例患者出现1度骨髓抑制,另1例患者未观测到骨髓毒性。所有患

者均未出现肝肾毒性。肿瘤评估提示1例胃原发患者仅1次治疗后原发灶及转移灶几乎完全消失(图3B~I),且该患者CgA自175.72 ng/mL下降至44.21 ng/mL,1例接受3次治疗的胰腺神经内分泌肿瘤患者出现部分缓解,另2例患者疾病稳定。

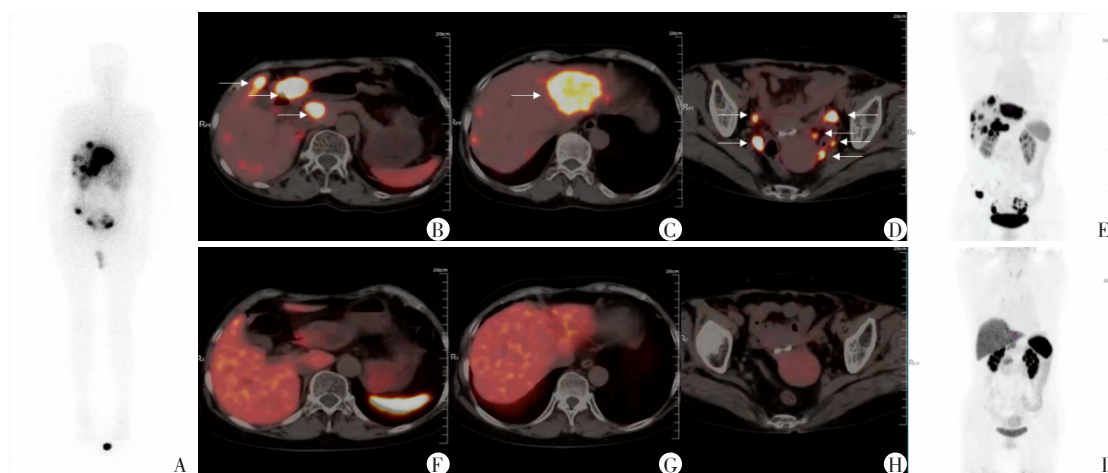
3 讨论

随着NETTER-1研究的成功^[2],FDA先后批准了⁶⁸Ga/¹⁷⁷Lu-DOTA-TATE用于诊断/治疗神经内分泌肿瘤,“我见即我治”的诊疗一体化理念愈发深入人心。2021年,八部委联合通过《医用同位素中长期

表2 接受国产无载体镥^[177Lu]标记DOTA-TOC治疗的晚期神经内分泌肿瘤患者临床资料

Table 2 Clinical data of advanced neuroendocrine tumor patients treated with domestic carrier-free lutetium ^[177Lu]-labeled DOTA-TOC

No.	Gender	Age	Primary tumor	Grading	Ki67 index	Hormonal secretion	Metastasis	Previous treatment
1	Male	61	Pelvic	G2	3%	None	Liver, bone, lymph nodes	Sandostatin, CAPTEM
2	Male	66	Pancreas	G2	3%+	None	Liver, bone, lymph nodes	CAPTEM
3	Female	75	Stomach	G2	5%	None	Liver, lymph nodes, peritoneum	Sandostatin, CAPTEM
4	Male	50	Pancreas	G2	3%+	None	Liver, lymph nodes	Surgery, Sandostatin, Sofantinib +PD1



Comparison before and after treatment in patient 3 with gastric neuroendocrine tumors with multiple metastases in the liver, lymph nodes, and peritoneum. A: Whole-body SPECT/CT imaging 72 hours after domestic carrier-free lutetium^[177Lu]-labeled DOTA-TOC showed that the primary and metastatic lesions have high uptake. B-E: Domestic carrier-free lutetium^[177Lu]-labeled DOTA-TOC baseline before treatment (primary gastric lesions SUV_{max}=33.85, liver metastases, SUV_{max}=21.53 lymph nodes and peritoneal metastases SUV_{max}=33.46, MIP). F-I: Domestic carrier-free lutetium^[177Lu]-labeled DOTA-TOC after treatment, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC PET/CT imaging showed that primary gastric lesions, liver metastases, lymph nodes and peritoneal metastases were disappear (arrow), tumor response were complete remission.

图3 病例3患者胃神经内分泌肿瘤并肝脏、淋巴结、腹膜多发转移患者治疗前后对比

Figure 3 Comparison of patients with gastric neuroendocrine tumor and multiple liver, lymph nodes, and peritoneum metastases (case 3) before and after treatment

发展规划(2021—2035年)》,大力支持推动我国医用核素诊疗一体化发展。

为摆脱医用放射性核素对海外的依赖,中国工程物理研究院核物理与化学研究所率先研发出具有自主知识产权的无载体镥^[177Lu]产品,并于2019年底首次实现了无载体镥^[177Lu]居里级国产化批量生产,单次生产能力提升至25 Ci。同时,中核集团下属成都中核高通也实现了GMP级无载体镥^[177Lu]商业供应,进一步支撑我国核药市场发展。

^[177Lu]是以¹⁷⁶Yb氧化物为原料,通过反应堆堆照和分离提纯等流程生产的核素溶液,对金属表现出极高的敏感性,微量存在的金属元素(尤其是铁、铜和锌等)可能会严重影响该放射性核素的标记效果。因此,务必采取措施避免无载体镥^[177Lu]与金

属材料及具有金属涂层的器件直接接触。针对该情况,建议在进行取样操作时,先移除西林瓶的铝盖,随后使用移液枪开盖进行取样操作,以确保标本的纯净性和标记效果。目前国产无载体^[177Lu]比活度高,性状(外观、色泽)、核纯、放化纯及标记率方面表现良好,与进口无载体镥^[177Lu]无明显差异^[3]。采用全自动化模块标记¹⁷⁷Lu-DOTA-TOC方法简单,标记产率及放化纯高,稳定性好,且在标记过程中不使用HCl溶液,无需¹⁸C小柱纯化,产物无乙醇残留^[4]。

接受国产无载体镥^[177Lu]标记药治疗期间,所有患者均无不适,治疗后仅1例患者出现2级以上骨髓毒性但在3个月后恢复至正常,这可能与该患者联合口服化疗药物相关^[5]。Kesavan等^[6]回顾分

析了37例接受接受了4个周期7.8 GBq ^{177}Lu -奥曲肽联合CAPTEM方案化疗的晚期胃肠胰神经内分泌肿瘤患者,在中位随访7年(范围1~10年)时,6例(16%)患者出现持续性血液学毒性(persistent hematologic toxicity, PHT)(定义为超过36个月随访的持续 ≥ 3 级血液学毒性),3例(8%)患者出现骨髓增生异常综合征和急性白血病(myelodysplastic syndrome/acute leukemia, MDS/AL),中位事件发生时间分别为46个月和34个月,PHT是继发性MDS/AL的唯一显著危险因素。因此,患者接受 ^{177}Lu -PRRT时,是否联合CAPTEM治疗,应充分结合患者病灶侵袭程度、年龄、血常规基线水平、既往治疗等因素,并对患者进行长期血液学随访。本研究全部4例患者未观察到肝肾毒性且均从治疗中获益,截至随访时,所有患者均生存且未出现疾病进展。

一项回顾性研究表明^[7], ^{177}Lu -DOTA-TATE用于治疗无法手术切除的GEP-NET患者,在显著缩小肿瘤后,26.3%的患者可以进行原发肿瘤切除手术。本研究中国产无载体镥 ^{177}Lu 标记DOTA-TOC治疗患者中,1例无法手术的胃原发并肝脏、淋巴结及腹膜转移患者在仅接受1次PRRT治疗后,胃镜、 ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT及 ^{18}F -FDG PET/CT双核素检查提示原发灶及远处转移淋巴结、腹膜转移灶完全消失,肝脏多发转移灶明显缩小或消失,残余病灶在双核素检查中均未见放射性摄取,CgA也在治疗后明显下降,该患者的疗效亦证实了PRRT在新辅助治疗方面的应用前景。此外,值得注意的是,该患者接受治疗前 ^{68}Ga -DOTA-NOC PET/CT显像中肝、脾及肾生理性放射性摄取相对较低,病灶与肝脏摄取的比值(T/L)则相对较高,这一现象可能与该患者长期肌肉注射长效奥曲肽相关^[8]。一项前瞻性研究表明^[9], ^{68}Ga -DOTA-TATE PET/CT前1 d注射兰瑞肽不会导致肿瘤摄取减少,反而正常器官的摄取减少,T/L增加。最新的SNMMI/EANM关于神经内分泌肿瘤生长抑素受体(somatostatin receptor, SSTR)显像指南中指出,显像前停止长效生长抑素类似物(somatostatin analogue, SSA)治疗3~4周可能没有必要^[10]。Veerman等^[11]近期研究表明,长效SSA不会影响肿瘤病灶对 ^{177}Lu -HA-DOTA-TATE的摄取,反而可以降低正常肝、脾组织的摄取。今后需要进一步进行多中心前瞻性临床试验,以验证在进SSTR PET显像或PRRT治疗前是否需要停止使用长效SSA类药物。

肾脏及骨髓为PRRT治疗中的剂量限制器官^[12],

其中,肾脏最大可耐受放射性剂量约为23 Gy^[13],本研究采用静脉滴注大分子琥珀酰明胶注射液并联合静脉滴注复方氨基酸注射液1 000 mL充分水化的方法替代使用精氨酸-赖氨酸合剂保护肾脏,所有患者均未观测到治疗相关肾脏毒性,治疗前后根据生化检测中肌酐及尿素氮结果计算的肌酐清除率变化亦无统计学意义^[14-15]。相关研究表明,肾脏对放射性标记的多肽类似物的吸收主要取决于近端肾小管细胞中的巨蛋白系统,琥珀酰明胶注射液利用大分子琥珀酰明胶自由过滤进入肾小管,使人体产生含 $\beta 2$ -微球蛋白和 $\alpha 1$ -微球蛋白的假性蛋白尿,而配体 $\beta 2$ -微球蛋白与megalin结合,产生竞争性抑制,减少近曲小管细胞摄取放射性标记生长抑素类似物,阻止其再吸收,改善肾脏辐射剂量,降低肾脏毒性^[16]。与精氨酸-赖氨酸合剂相比,琥珀酰明胶大大降低了患者治疗过程中的恶心、呕吐等不良反应,但需警惕患者出现过敏反应。

总之,国产无载体镥 ^{177}Lu 质量控制达到国际水平,比活度高; ^{177}Lu -DOTA-TOC的自动化标记既有较高的产率和比活度,也减少了标记人员与射线的直接接触; ^{177}Lu -DOTA-TOC治疗神经内分泌肿瘤的初步研究显示患者耐受度高,治疗效果满意且无明显不良反应。相比进口无载体镥 ^{177}Lu ,国产化大大缩短了运输时间,降低了使用成本,这一生产突破在我国医用同位素国产化方面具有里程碑意义。鉴于本研究样本例数较少,仍需进一步开展多中心研究验证其疗效。

[参考文献]

- [1] HENNRICH U, KOPKA K. Lutathera[®]: the first FDA- and EMA- approved radiopharmaceutical for peptide receptor radionuclide therapy [J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2019, 12(3): 114
- [2] STROSBURG J, EL-HADDAD G, WOLIN E, et al. Phase 3 trial of ^{177}Lu -dotatate for midgut neuroendocrine tumors [J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(2): 125-135
- [3] 卓连刚, 杨宇川, 岳海东, 等. DGA树脂辅助的循环淋洗技术制备无载体镥 ^{177}Lu [J]. *同位素*, 2022, 35(3): 217-223
- [4] 张朋俊, 张露露, 卜婷, 等. ^{177}Lu 标记的放射性药物制备方法的比较及初步临床应用 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2022, 42(10): 597-601
- [5] PARGHANE R V, 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
- [6] KESAVAN M, GROVER P, LAM W, et al. Long-term hematologic toxicity of ¹⁷⁷Lu-octreotate-capecitabine-temozolomide therapy of GEPNET [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2021, 28(7): 521-527
- [7] PARGHANE R V, BHANDARE M, CHAUDHARI V, et al. Surgical feasibility, determinants, and overall efficacy of neoadjuvant ¹⁷⁷Lu - DOTATATE PRRT for locally advanced unresectable gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2021, 62 (11) : 1558-1563
- [8] CHAHID Y, HASHIMI K, VAN DE GARDE E M W, et al. The influence of long-acting somatostatin analogs on ⁶⁸Ga-DOTATATE uptake in patients with neuroendocrine tumors [J]. *Clin Nucl Med*, 2023, 48(9): 757-762
- [9] AALBERSBERG E A, DE WIT - VAN DER VEEN B J, VERSLEIJEN M W J, et al. Influence of lanreotide on uptake of ⁶⁸Ga-DOTATATE in patients with neuroendocrine tumours: a prospective intra-patient evaluation [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3): 696-703
- [10] HOPE T A, ALLEN - AUERBACH M, BODEI L, et al. SNMMI procedure standard/EANM practice guideline for SSTR PET: imaging neuroendocrine tumors [J]. *J Nucl Med*, 2023, 64(2): 204-210
- [11] VEERMAN C H A M, SIEBINGA H, DE VRIES-HUIZING D M V, et al. The effect of long-acting somatostatin analogues on the uptake of [¹⁷⁷Lu] Lu - HA - DOTATATE [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2023, 50(5) : 1434-1441
- [12] BRABANDER T, VAN DER ZWAN W A, TEUNISSEN J J M, et al. Long-term efficacy, survival, and safety of [¹⁷⁷Lu - DOTA⁰, Tyr³]octreotate in patients with gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(16): 4617-4624
- [13] DEL PRETE M, BUTEAU F A, ARSENAULT F, et al. Personalized ¹⁷⁷Lu - octreotate peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumours: initial results from the P-PRRT trial [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2019, 46(3): 728-742
- [14] ROLLEMAN E J, DE JONG M, VALKEMA R, et al. Inhibition of kidney uptake of radiolabeled somatostatin analogs: amino acids or gelofusine? [J]. *J Nucl Med*, 2006, 47 (10): 1730-1731
- [15] 姚晓晨, 张川, 臧士明, 等. 肽受体放射性核素治疗转移性神经内分泌肿瘤的效果和安全性 [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102(14): 1034-1038
- [16] ROLLEMAN E J, MELIS M, VALKEMA R, et al. Kidney protection during peptide receptor radionuclide therapy with somatostatin analogues [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2010, 37(5): 1018-1031

[收稿日期] 2023-10-29

(本文编辑:唐震)