

К.Ю. Слащук, П.О. Румянцев, М.В. Дегтярев, С.С. Серженко, О.Д. Баранова, А.А. Трухин, Я.И. Сирота
МОЛЕКУЛЯРНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ПРИ СОМАТОСТАТИН-РЕЦЕПТОРНОЙ СЦИНТИГРАФИИ (ОФЭКТ/КТ)
С ^{99m}Tc -ТЕКТРОТИДОМ

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва

Контактное лицо: К.Ю. Слащук, slashuk911@gmail.com

РЕФЕРАТ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, составляющих около 0,5 % случаев от всех онкологических заболеваний. В последние годы отмечается значительный рост заболеваемости НЭО, что в первую очередь связано с активным развитием и совершенствованием диагностических технологий в медицине. Успешное лечение и прогноз для пациентов с НЭО во многом зависит от стадии на момент выявления заболевания. Одним из эффективных методов визуализации и стадирования НЭО является соматостатин-рецепторная скintiграфия (СРС) в основе которой лежит применение частичных агонистов соматостатиновых рецепторов, меченых радиоактивными изотопами. В работе представлен анализ данных 55 пациентов с НЭО различных локализаций, которым была проведена скintiграфия и ОФЭКТ/КТ, в качестве трейсера при СРС использовался радиофармацевтический препарат (РФЛП), приготовленный на основе лиофилизата — тектротид (Полатом, Польша), меченый ^{99m}Tc . В результате проведенного анализа показано, что СРС с ^{99m}Tc -тектротидом информативна в топической диагностике НЭО, особенно при недоступности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -мечеными пептидами, чувствительность метода варьирует в зависимости от локализации НЭО. Необходимо продолжить исследования диагностической ценности СРС с ^{99m}Tc -тектротидом для опухолей, в патогенезе которых значимую роль играют рецепторы к соматостатину.

Ключевые слова: соматостатин-рецепторная скintiграфия, ОФЭКТ/КТ, тектротид, октреоскан, нейроэндокринные опухоли

Для цитирования: Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скintiграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc -тектротидом. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2020;65(2):44-9.

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представлены гетерогенной группой новообразований, происходящих из энтерохромаффинных клеток диффузной нейроэндокринной системы и составляющий около 0,5 % случаев от всех новообразований. Встречаются как спорадические, так и семейные варианты в рамках различных синдромов множественных эндокринных неоплазий. В последнее время отмечен рост заболеваемости НЭО. Согласно данным клинко-эпидемиологических регистров (SEER), общая частота заболеваемости составляет до 7 случаев на 100 тыс. населения в год [1, 2].

Классификация ВОЗ основана на гистологическом типе опухоли с учетом степени митотической активности и уровня экспрессии Ki-67 клетками опухоли, определяющих клинический прогноз пациента. В 2017 г. ВОЗ разделила высокодифференцированные (ВД) НЭО на 3 группы по уровню Ki67 (<3 G₁; 3–20 G₂; > 20 G₃) и низкодифференцированные (НД) нейроэндокринные карциномы G₃ (НЭК, крупно- и мелкоклеточного типа). Некоторые авторы предлагают так же подразделить группу G₃ на ВД НЭО с Ki67 20–55 %; ВД НЭК 20–55 % и НД НЭК >55 %, ввиду совершенно разного прогноза заболевания и предпочтительных схем терапии в этих группах пациентов [3–5].

Часто эти опухоли могут быть выявлены случайно при выполнении рутинных диагностических исследований, так как протекают бессимптомно. Однако в ряде случаев НЭО гормонально активны и их можно заподозрить симптоматически, распознав характер-

ную клиническую картину, вызванную гиперсекрецией определенных гормонов или биологически-активных веществ. У части пациентов, в особенности при НЭО ЖКТ, развивается карциноидный синдром, проявляющийся секреторной диареей, приливами и нередко осложняющийся кардиомиопатией.

В первую линию диагностического поиска обычно входят такие методы диагностики, как УЗИ, КТ, МРТ, эндоскопия, реже ангиография с селективным забором крови. В свою очередь, присутствие пептидных рецепторов и/или наличие механизмов поглощения нейроаминов клеточной мембраной этих опухолей позволяет использовать специфические РФЛП для диагностики и, в перспективе, терапии (принцип тераностики) [6].

Соматостатин-рецепторная скintiграфия (СРС) с агонистом рецепторов к соматостатину –пентетреотидом, меченым ^{111}In , более известным как октреоскан, для диагностики и стадирования НЭО применяется в мире с 1993 г. Однако с недавнего времени лиофилизат октреотида для приготовления РФЛП не производится в РФ. Кроме того, ^{111}In уступает ^{99m}Tc в качестве визуализации при скintiграфии и ОФЭКТ/КТ; помимо этого, ^{99m}Tc является генераторным изотопом, а не реакторным, как ^{111}In . Таким образом, внедрение ^{99m}Tc -тектротида в широкую практику позволит повысить доступность и качество визуализации НЭО.

^{99m}Tc -HYNIC-Тур3-октреотид (или ^{99m}Tc -тектротид) — РФЛП для визуализации образований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов (в основном 2 подтипа, в меньшей степени 3 и 5 подтипов).

По данным литературы, чувствительность составляет 87 %, специфичность — 86 %, положительная прогностическая ценность (PPV) — 95 %, отрицательная прогностическая ценность (NPV) — 67 % и точность — 87 % [7].

Препарат зарегистрирован в РФ в 2019 г. В показаниях к применению можно найти следующие заболевания: гастроэнтеропанкреатические опухоли; феохромоцитома, параганглиомы, нейробластомы, ганглионейромы; медулярный рак щитовидной железы; аденомы гипофиза; также потенциально он может быть использован для визуализации многих других опухолей, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы с разной интенсивностью (рак молочной железы, предстательной железы, яичников, меланома, лимфомы, немелкоклеточный рак легких, саркомы, дифференцированный рак щитовидной железы, некоторые опухоли головного мозга) [8–14].

Материал и методы

Нами были выполнены исследования 55 пациентов (19 мужчин, 36 женщин в возрасте от 18 до 73 лет; средний возраст 43,1 лет) с НЭО различных локализаций, у большинства пациентов исследование проводилось с целью первичной диагностики и стадирования, у части пациентов — повторная диагностика/контроль после ранее проведенного лечения.

СРС проводили через 4–6 ч после в/в введения 500–900 МБк ^{99m}Tc-тектротида, пациентам выполнялась сцинтиграфия всего тела, а при необходимости — с низкодозной ОФЭКТ/КТ зоны интереса.

Исследования выполнены на томографе ОФЭКТ/КТ GE Discovery NM/CT 670 с использованием низкоэнергетических коллиматоров высокого разрешения (LEHR) в режиме все тело (whole body). Запись данных проводилась на матрицу 1024×256 при ширине окна дискриминатора 20 % в пике полного поглощения 141,0 кэВ. Обработка результатов планарной сцинтиграфии осуществлялась стандартными приемами: сглаживание, контрастирование, количественное сравнение симметричных зон интереса.

ОФЭКТ/КТ выполняется с использованием коллиматоров LEHR, с шагом ротации 6° на полные 360°, экспозиция на одну проекцию в 25 с, общее время экспозиции равно 25 мин. Размер матрицы — 128×128. Сбор данных производится с применением опции определения контуров тела (Body Contour). Реконструкция трансаксиальных, сагиттальных и корональных томографических срезов производилась с использованием итерационного алгоритма и встроенных средств рабочей станции Xeleris version 4.0.

На первом этапе для оценки накопления и распределения РФЛП выполнялась планарная сцинтиграфия в режиме «все тело». Затем с целью анатомической визуализации очагов патологического накопления радиофармпрепарата выполнялась ОФЭКТ/КТ одной или более зон интереса.

В табл. 1 представлены результаты СРС и ОФЭКТ/КТ 55 пациентов с НЭО различной локализации.

Таблица 1

Результаты визуализации НЭО Results of NET visualization

Локализация НЭО (n = 55)	Выявлена локализация/число пациентов (%)
НЭО ЖКТ (Foregut) (54,6 %)	17 / 30 (57)
поджелудочная железа	12 / 20 (60)
тонкая кишка	3 / 6 (50)
желудок	2 / 4 (50)
АКТГ-эктопический синдром (21,8 %)	5 / 12 (42)
Хромаффинные опухоли (феохромоцитома и параганглиома) (12,7 %)	4 / 7 (57)
Медулярный рак щитовидной железы (5,5 %)	1 / 3 (30)
Радиоустойчивый дифференцированный рак щитовидной железы (1,8 %)	1 / 1
Гипофиз (3,6 %)	0 / 2

Поджелудочная железа (12/20, 60 %)

При исследованиях объемные образования выявлены у 12 пациентов (5 в головке; 5 в хвосте; 1 в головке и в теле; 1 в теле и в хвосте поджелудочной железы); из них 4 пациента с верифицированным синдромом множественной эндокринной неоплазии (рис. 1). В трех случаях накопление РФЛП было расценено как сомнительное; еще в 5 не было выявлено очаговых образований с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов (3 пациента имели гиперинсулинизм и/или гипогликемические состояния).

Тонкая кишка (3/6, 50 %)

Выявлено 1 образование в 12-перстной кишке, 1 в аппендиксе (рис. 2). У 1 пациента с карциноидным синдромом диагностировано множественное билобарное поражение печени, без выявленного первичного очага. Не выявлены образования у 3 пациентов с карциноидным синдромом без визуализируемых образований по данным других методов исследования (КТ/МРТ/эндоскопия).

Желудок (2/4, 50 %)

Выявлено 1 множественное поражение тела желудка и 1 образование в кардии (желудок наполнялся водой непосредственно перед исследованием) (рис. 3). У 2 пациентов не выявлено образований, накапливающих РФЛП при лабораторно повышенном гастрине и/или хромогранине А.

АКТГ-эктопический синдром (5/12, 42 %)

Из 12 пациентов с верифицированным гиперкортицизмом, с эктопической продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ), выявлена локализация у 5 (2 — тимус; 3 — в легких, при этом у 2 — с метастатическим поражением лимфатических узлов) (рис. 4). В 7 случаях НЭО не были выявлены (у 2 пациентов по данным ОФЭКТ/КТ выявлены образования в легком 6 и 8 мм без накопления РФЛП, они были прооперированы — позднее гистологически подтвержден диагноз НЭО легкого).

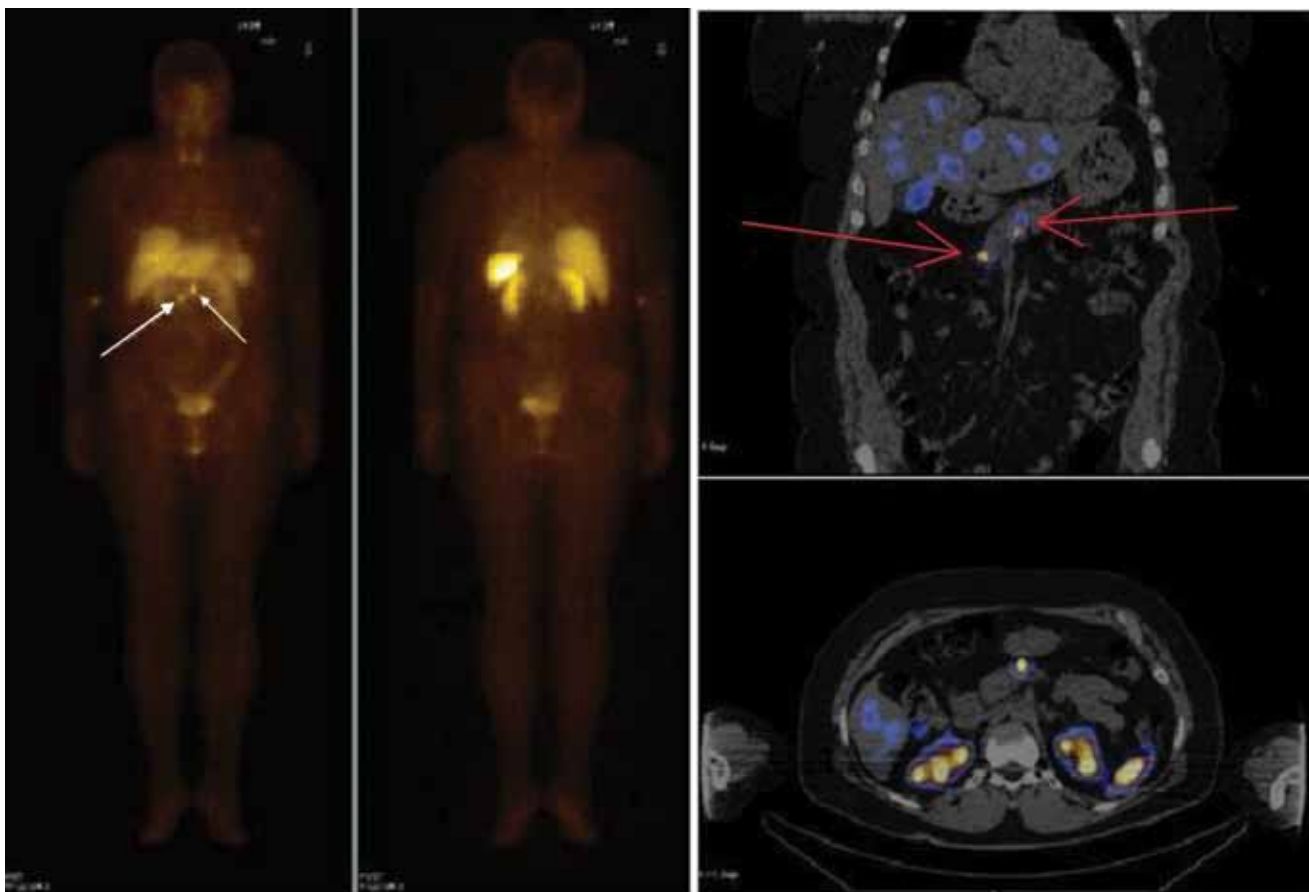


Рис. 1. Две НЭО поджелудочной железы (сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ)
 Fig. 1. Two NET of the pancreas (scintigraphy and SPECT/CT)

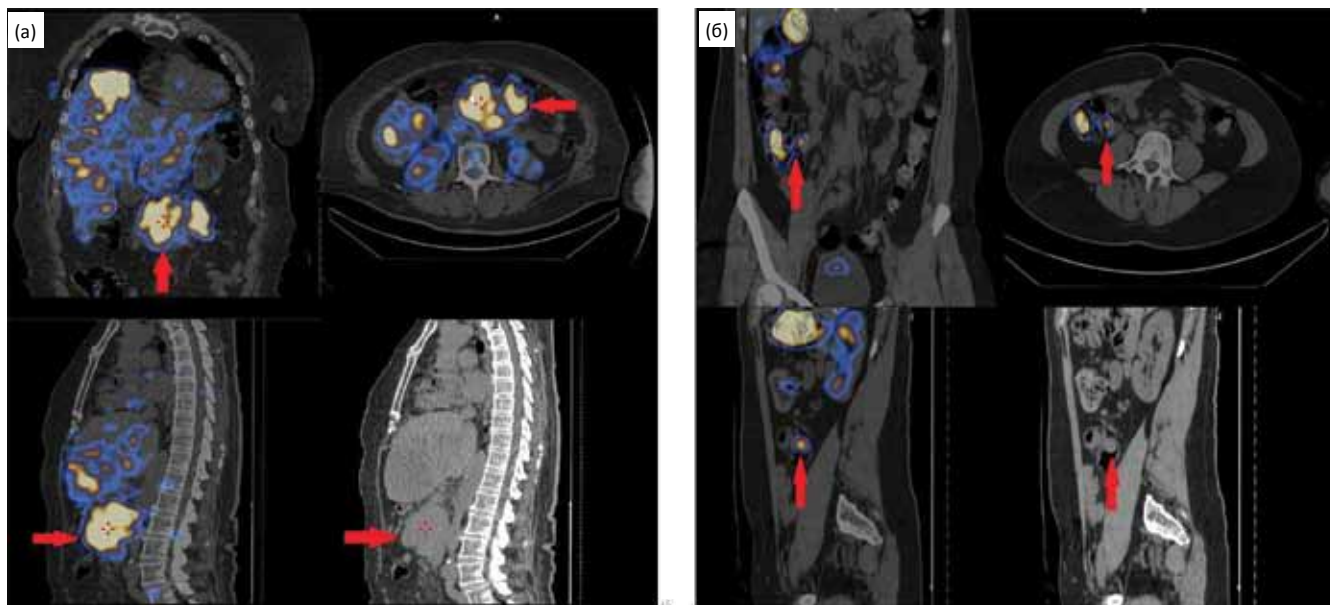


Рис. 2. (а) — НЭО тонкой кишки (конгломерат опухоли и метастатических лимфатических узлов);
 (б) — НЭО аппендикса (ОФЭКТ/КТ)
 Fig. 2. (a) — NET of the small intestine (a conglomerate of tumors and metastatic lymph nodes);
 (b) — NET of the Appendix (SPECT/CT)



Рис. 3. Множественные НЭО желудка (ОФЭКТ/КТ)
Fig. 3. Multiple NET of the stomach (SPECT/CT)

Медуллярный рак щитовидной железы (1/3, 30 %)

Из 3 пациентов с медуллярным раком щитовидной железы, после проведенного ранее хирургического лечения, с повышенным уровнем кальцитонина (>150 пг/мл) у 1 было диагностировано метастатическое поражение лимфатических узлов шеи, при этом выявлено множественное очаговое поражение печени без накопления РФЛП; 2 пациента без очагов патологического накопления РФЛП; (в последующем все были диагностированы при ПЭТ/КТ с ¹⁸F-DOPA).

Радиоодрезистентный дифференцированный рак щитовидной железы (1, 100 %)

Один пациент с резистентным к радиоiodтерапии дифференцированным (папиллярным) раком щитовидной железы — выявлена гиперфиксация РФЛП в

1 лимфатическом узле средостения, при этом множественные очаговые образования в легких без накопления РФЛП. Пациент динамически наблюдается, без прогрессирования согласно критериям RECIST.

Хромаффинные опухоли (4/7, 57 %)

Из 7 пациентов выявлены образования у 4 (1 — феохромоцитома; 2 — злокачественные феохромоцитомы после первичного хирургического лечения, местный рецидив и отдаленные метастазы в легкие и кости, 1 — злокачественная парагангиома с местным рецидивом заболевания) (рис. 5). В 3 случаях нет накопления РФЛП при лабораторно повышенных катехоламинах в суточной моче; в 1 случае визуализировались анатомические образования без накопления РФЛП.

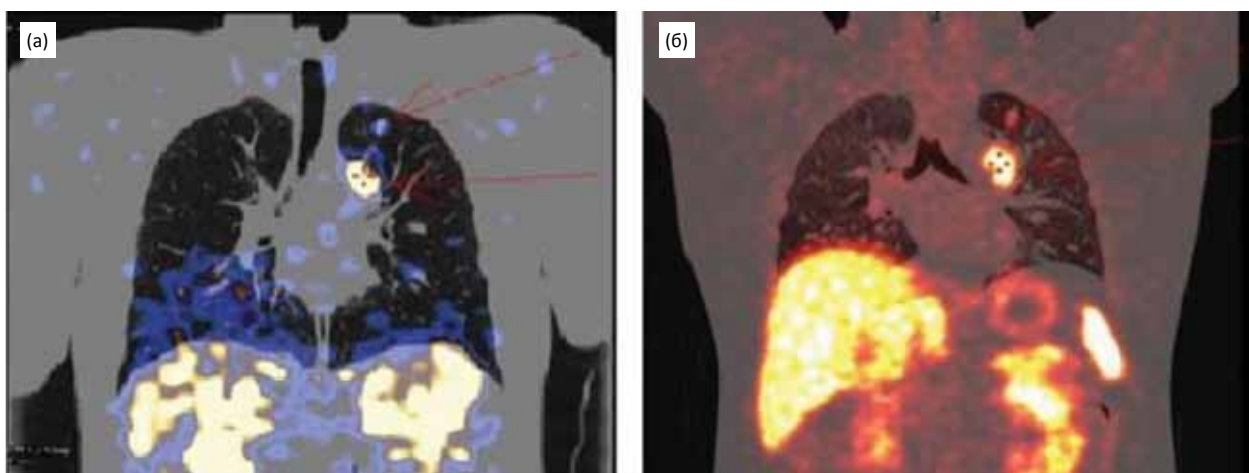


Рис. 4. НЭО легкого с метастазом в лимфатический узел, (а) — ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-тектротидом; (б) — ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE; рецидив после первичного хирургического лечения
Fig. 4. Lung NET with lymph node metastasis, (a) — SPECT/CT with ^{99m}Tc-tectrotide; (б) — PET/CT with ⁶⁸Ga-DOTA-TATE; relapse after primary surgical treatment

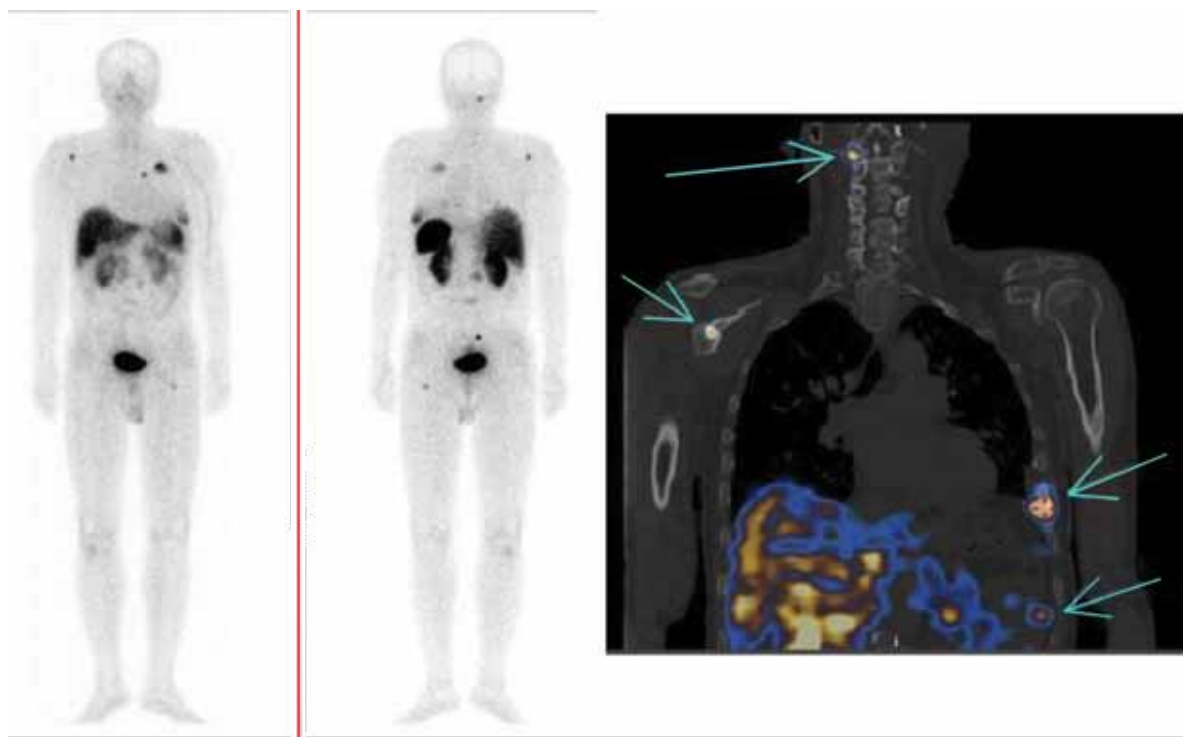


Рис. 5. Злокачественная феохромоцитома, рецидив после хирургического лечения, множественное метастатическое поражение костей скелета и легких (СРС и ОФЭКТ/КТ)

Fig. 5. Malignant pheochromocytoma, relapse after surgical treatment, multiple metastatic lesions of the bones of the skeleton and lungs (SRS and SPECT/CT)

Гипофиз (0/2, 0 %)

При исследовании гипофиза не было выявлено патологического повышенного накопления РФЛП, хотя анатомически макроаденомы в обоих случаях были визуализируемы. Нельзя было отличить от физиологического накопления РФЛП в хиазмально-селлярной области у других пациентов без патологии гипофиза.

Обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют, что ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -тектротидом является информативным методом топической диагностики НЭО различных локализаций, позволяя оценивать распространенность процесса и визуализировать рецепторный статус патологических очагов.

Положительные результаты пептид-рецепторной радионуклидной диагностики методом ОФЭКТ/КТ открывают возможности для радиотаргетной терапии и применения технологий интраоперационной гамманавигации у этой категории пациентов.

СРС имеет ограничения, связанные с порогом разрешающей способности метода в 8–10 мм; кроме того, она может быть малоинформативна при оценке образований в печени ввиду физиологического рас-

пределения (при выведении) РФЛП. При этом НЭО размерами более 1 см визуализируются при ОФЭКТ/КТ с той же специфичностью, что и при ПЭТ/КТ.

При злокачественных феохромоцитомах/параганглиомах, в дополнение к ^{123}I -MIBG, СРС может дать дополнительную информацию (выявить большее количество патологических очагов) и определить показания к соответствующей радиотаргетной терапии.

Заключение

В данной клинической выборке из 55 пациентов с НЭО различной локализации метод был информативен в 17 из 30 (57 %) наблюдений НЭО с локализацией в ЖКТ, в 5 из 12 (42 %) случаев при АКТГ-эктопическом синдроме, в 30 % — при медуллярном раке щитовидной железы, в единственном случае радиойодрезистентного дифференцированного рака щитовидной железы и ни в одном из двух наблюдений при опухолях гипофиза.

Необходимо продолжить исследования диагностической ценности СРС и ОФЭКТ/КТ при НЭО, в том числе в сочетании с другими методами молекулярной визуализации, а также влияния различных факторов на информативность метода.

Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-Tektrotyd

K.Yu. Slashchuk, P.O. Rumyantsev, M.V. Degtyarev, S.S. Serzhenko, O.D. Baranova, A.A. Trukhin, Ya.I. Sirota

National Medical Research Centre of Endocrinology, Moscow, Russia, slashuk911@gmail.com

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors (NETs) are a heterogeneous group of neoplasms constituting about 0.5 % of all cancer cases. In recent years, there has been a significant increase in the incidence of NETs, which is primarily due to the active development and improvement of medical imaging technologies. Successful treatment and prognosis for patients with NETs strongly depend on the stage of the disease. One of the effective methods of visualization and staging NETs in nuclear medicine is somatostatin receptor scintigraphy (SRS), which is based on the use of partial somatostatin receptor agonists labeled with radioactive isotopes. The article presents an analysis of 55 patients with NETs of various localizations who underwent scintigraphy and SPECT/CT. Radiopharmaceutical was used as a tracer for SRS. It was prepared on the basis of a lyophilisate developed by Polatom (Poland) — Tektrotyd, labeled with ^{99m}Tc. According to the results of the study SRS with ^{99m}Tc-Tektrotyd is informative in the topical diagnosis of NETs, especially when PET/CT scan with ⁶⁸Ga-labeled peptides is not available. Sensitivity varies depending on the NET localization. It is necessary to continue researches on the diagnostic value of SRS with ^{99m}Tc-Tektrotyd for tumors, in the pathogenesis of which somatostatin receptors play a significant role.

Key words: somatostatin-receptor scintigraphy, SPECT/CT, tektrotyd, octreoscan, neuroendocrine tumors

For citation: Slashchuk KYu, Rumyantsev PO, Degtyarev MV, Serzhenko SS, Baranova OD, Trukhin AA, Sirota YaI. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-Tektrotyd. Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65(2):44-9. (In Russ.).

DOI: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Taal BG, Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours. *Neuroendocrinology*. 2004;80 Suppl 1:3-7. DOI: 10.1159/000080731.
2. Yao JC, 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 Clin Oncol*. 2008;26(18):3063-72. DOI: 10.1200/JCO.2007.15.4377.
3. Williams E. The Classification of Carcinoid Tumours. *Lancet*. 1963;281(7275):238-9. DOI: 10.1016/s0140-6736(63)90951-6.
4. Rindi G, Arnold R, Bosman FT, et al. Nomenclature and classification of neuroendocrine neoplasms of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, editors. WHO classification of tumors of the digestive system. Lyon: IARC; 2010. p. S13-S14.
5. Tang LH, Basturk O, Sue JJ, Klimstra DS. A Practical Approach to the Classification of WHO Grade 3 (G3) Well-differentiated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas. *Am J Surg Pathol*. 2016;40(9):1192-202. DOI: 10.1097/PAS.0000000000000662.
6. Баранова ОД, Румянцев ПО, Слэшук КЮ, Петров ЛО. Радионуклидная визуализация и терапия у пациентов с нейроэндокринными опухолями. Эндокринная хирургия. 2017;11(4):178-90. DOI: 10.14341/serg9572 [Baranova OD, Rumyantsev PO, Slashchuk KY, Petrov LO. Radionuclide imaging and therapy in patients with neuroendocrine tumors. *Endocrine Surgery*. 2017;11(4):178-90. (in Russ.)].
7. Kunikowska J, Lewington V, Krolicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients with Neuroendocrine Tumors: The Impact of ^{99m}Tc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin Nucl Med*. 2017;42(12):905-11. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001877.
8. Czepczyński R, Parisella MG, Kosowicz J, Mikołajczak R, Ziemnicka K, Gryczyńska M, Signore A. Somatostatin receptor scintigraphy using ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC in patients with medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med and Mol Imaging*. 2007;34(10):1635-45. DOI: 10.1007/s00259-007-0479-1.
9. Sergieva S, Robev B, Dimcheva M, Fakirova A, Hristoskova R. Clinical application of SPECT-CT with ^{99m}Tc-Tektrotyd in bronchial and thymic neuroendocrine tumors (NETs). *Nucl Med Review*. 2016;19(2):81-7. DOI: 10.5603/NMR.2016.0017.
10. Artiko V, Afgan A, Petrović J, Radović B, Petrović N, Vljaković M, Obradović V. Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC TOC. *Nucl Med Review*. 2016;19(2):99-103. DOI: 10.5603/NMR.2016.0020.
11. Garai I, Barna S, Nagy G, & Forgács A. Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc-EDDA/ HYNIC-TOC (Tektrotyd) scintigraphy. *Nucl Med Review*. 2016;19(2):93-8. DOI: 10.5603/NMR.2016.0019.
12. Al-Chalabi H, Cook A, Ellis C, Patel CN, Scarsbrook AF. Feasibility of a streamlined imaging protocol in technetium-^{99m}Tc-Tektrotyd somatostatin receptor SPECT/CT. *Clinical Radiology*. 2018;73(6):527-34. DOI: 10.1016/j.crad.2017.12.019.
13. Briganti V, Cuccurullo V, Di Stasio GD, Mansi, L. (2019). Gamma emitters in pancreatic endocrine tumors imaging in the PET era: is there a clinical space for ^{99m}Tc-peptides? *Current Radiopharmaceuticals*. DOI: 10.2174/1874471012666190301122524.
14. Boutsikou E, Porpodis K, Chatzipavlidou V, Hardavella G, Gerasimou G, Domvri K, Zarogoulidis K. Predictive Value of ^{99m}Tc-hynic-toc Scintigraphy in Lung Neuroendocrine Tumor Diagnosis. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2019;18:1-18. DOI: 10.1177/1533033819842586.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки. **Financing.** The study had no sponsorship.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors.

Поступила: 18.12.2019. **Принята к публикации:** 12.03.2020.

Article received: 18.12.2019. **Accepted for publication:** 12.03.2020.