

Мифы о нецелесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями

С. М. Каспшик¹, Е. В. Артамонова¹, А. А. Маркович¹, М. Е. Билик¹, Г. С. Емельянова², А. Д. Рыжков¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

С каждым годом увеличивается заболеваемость нейроэндокринными опухолями (НЭО). Нейроэндокринные опухоли Grade 1 и 2 имеют более благоприятный прогноз, чем Grade 3. При НЭО без выявленного первичного очага 10-летняя выживаемость составляет 22% [1]. Поэтому необходимо прикладывать все усилия и технические возможности для установления локализации первичной опухоли даже при наличии метастазов, потому что резекция первичной опухоли (опухолей) может увеличить безрецидивную и общую выживаемость. Также от этого может зависеть выбор химиотерапевтического препарата или назначение биотерапии. Поиск локализации опухолей остается сложной задачей и должен включать в себя комбинацию рентгенологических, радиологических и эндоскопических методов визуализации. Существует множество различных мифов о назначении радиологических исследований и интерпретации их результатов у пациентов с НЭО. И в этой статье мы постараемся развеять часть из них на примере опыта в нашем онкоцентре. Мы отобрали 111 пациентов с НЭО (подтвержденные гистологически). Всем пациентам выполнена сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с препаратом ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC (^{99m}Tc-Тектротид) в режиме «все тело» и дополнительный досмотр грудной клетки, брюшной полости и таза в режиме ОФЭКТ либо ОФЭКТ/КТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC, нейроэндокринные опухоли, сцинтиграфия, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ядерная медицина, соматостатин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors

S. M. Kaspschik¹, E. V. Artamonova¹, A. A. Markovich¹, M. E. Bilik¹, G. S. Emelyanova², A. D. Ryzhkov¹

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

The disease incidence of neuroendocrine tumors (NET) is increasing every year. Neuroendocrine tumors Grade 1 and 2 have a more favorable prognosis than Grade 3. When we are talking about NET with non-detected initial focus, the 10-year survival rate is 22% [1]. Therefore, it is necessary to make every effort and use all technical abilities to localize the primary tumor, even in the presence of metastases, because resection of the primary tumor(s) can increase disease-free and overall survival rate. Also, the choice of chemotherapy drug or the appointment of biotherapy may depend on this. Finding tumor localization remains challenging and must involve a combination of radiological, nuclear medicine and endoscopic imaging techniques. There are many different myths about the purpose of nuclear medicine examinations and interpretation of the results in NET patients. And in this article we will try to debunk some of them, using examples from our experience in our center. We choose 111 patients with NET (histologically confirmed). All patients underwent scintigraphy of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC (^{99m}Tc-Tektrotyd) in the «whole body» mode and additional SPECT or SPECT/CT examination of the chest, abdomen and pelvis.

KEY WORDS: ^{99m}Tc-EDDA/HYNICTOC, neuroendocrine tumors, scintigraphy, SPECT/CT, PET/CT, nuclear medicine, somatostatin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Миф I: низкодифференцированные (Grade 3) НЭО не поддаются радионуклидной диагностике с мечеными аналогами соматостатина

Существует мнение, что НЭО Grade 3 не поддается рецепторной визуализации и следует выполнять лишь исследование с ¹⁸F-ФДГ для оценки метаболической активности опухоли. Однако это не так. Не существует корреляции между уровнем накопления РФП и гистологической степенью (Grade) НЭО [2]. Действительно, многие низкодифференцированные НЭО накапливают меченые аналоги соматостатина гораздо хуже, чем высокодифференцированные. Но свидетельствует это лишь о том, что эти опухоли ведут себя более агрессивно, а даже низкоинтенсивная или неравномерная

аккумуляция препарата (при рецепторной визуализации) позволяет определить гетерогенность клеточной структуры образования, а соответственно неоднородность рецепторной экспрессии, что не всегда возможно при гистологическом исследовании образца, взятого из одной зоны. Более того, пациентам с НЭО Grade 3 при возможности следует проводить два варианта исследования: ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ и ПЭТ/КТ с ДОТА-конъюгатами или альтернативно сцинтиграфию с ^{99m}Tc-Тектротид с последующим досмотром в режиме ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ. Иногда такая комбинация исследований достаточна, чтобы оценить рецепторный статус опухоли и ее метастазов, а также определить метаболическую активность измененной ткани. Также радиологические

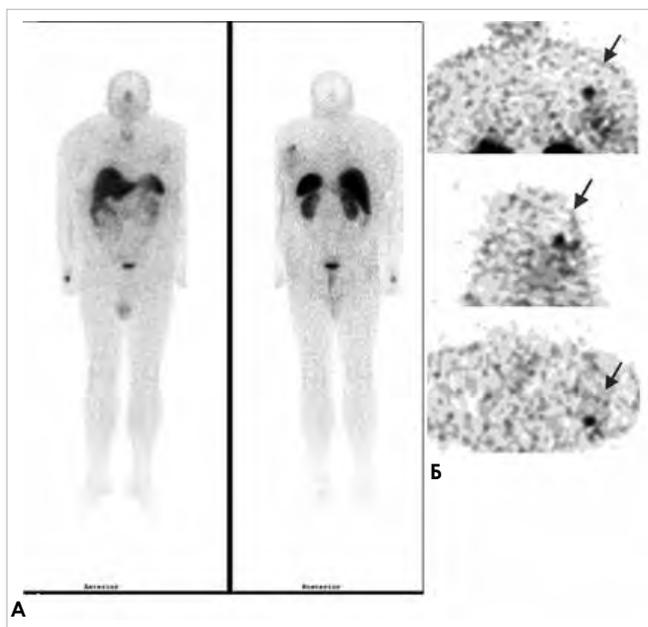


Рисунок 1. Пациент Р. А – сцинтиграфия в режиме «все тело» с препаратом ^{99m}Tc -Тектротид. Б – коронарный, сагитальный и аксиальный срезы в режиме ОФЭКТ. Патологический очаг в проекции мягких тканей левой лопаточной области (красная стрелка).

Примечание. Данное исследование ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Тектротид сопоставлялось с данными ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Результаты исследования свидетельствуют о наличии патологической ткани, экспрессирующей соматостатиновые рецепторы, в проекции узловых образований левой лопаточной области и базальных отделов правого легкого. При сравнении с данными ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (метаболическая визуализация) и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -Тектротид (рецепторная визуализация) можно заключить, что образования в левой лопаточной области и правом легком обладают повышенной метаболической активностью, а также экспрессируют рецепторы соматостатина. Следующим этапом было выполнено иммуногистохимическое (ИГХ) исследование биоптата из левой подмышечной области. И по совокупности полученных данных, с учетом комплекса морфологических и ИГХ особенностей опухоли и последней клинической информации (экспрессии рецепторов соматостатина), следует с большей долей вероятности классифицировать опухолевый процесс в лимфатических узлах и мягких тканях левой подмышечной области как метастаз низкодифференцированной нейроэндокринной неоплазии, наиболее вероятно, крупноклеточного нейроэндокринного рака. Принимая во внимание клинические данные, возможным первоисточником опухоли может являться легкое.

исследования позволяют решить спорные вопросы при гистологическом исследовании и помогают с выбором терапии для пациентов (рис. 1, 2, 3).

Более того, уже доказано, что у пациентов с низкодифференцированным гастроэнтеропанкреатическим нейроэндокринным раком ([GEP] G3 NECs) позитивная визуализация при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-конъюгатами коррелирует с хорошим прогнозом в отношении общей выживаемости. Также наши зарубежные коллеги нашли зависимость между отрицательным и положительным результатами при радионуклидной рецепторной визуализации у таких пациентов [3]. Эта зависимость выражается в том, что позитивный результат визуализации был у пациентов в группе без потери экспрессии RB 1 иммуногистохимического маркера, в то время как отрицательный результат был получен у пациентов с мутациями или потерей его экспрессии.

И это не единственное исследование в своем роде. Более простые

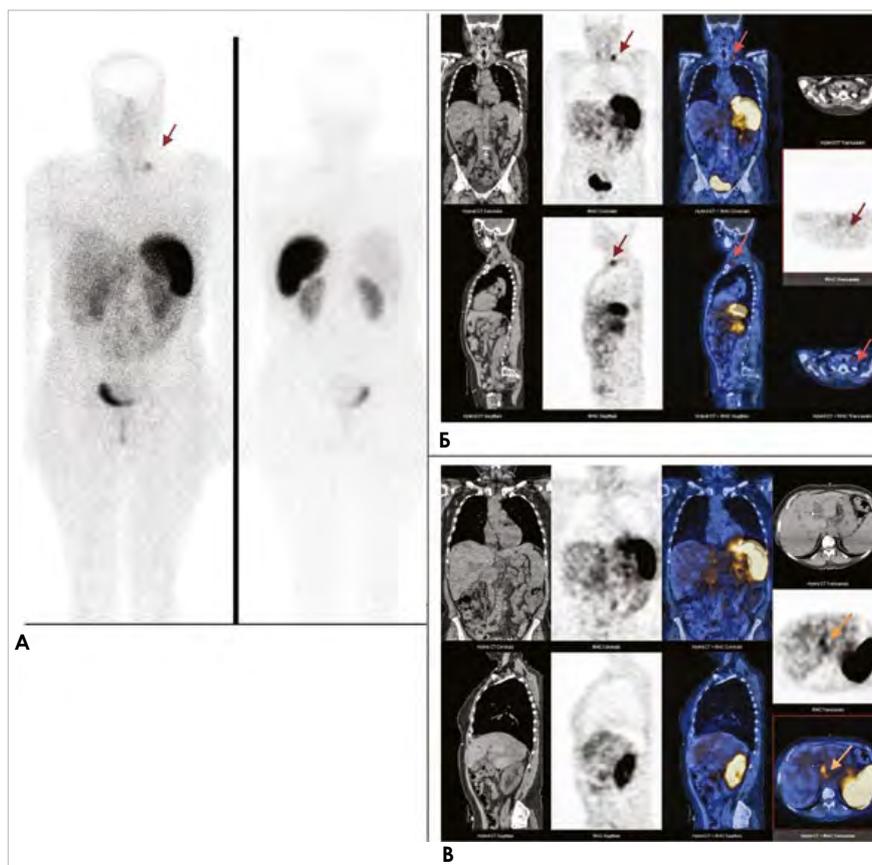


Рисунок 2. Пациентка К. А – Сцинтиграфия в режиме «все тело» с препаратом ^{99m}Tc -Тектротид. Б, В – в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Определяются патологические очаги накопления РФП в шейных лимфоузлах слева (красные стрелки), в опухолевом конгломерате брюшной полости (рыжие стрелки).

Примечание. С25.0. Нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы. Стадия опухолевого процесса T4N0M0 III. G3-метастазы в забрюшинных, внутрибрюшных лимфоузлах, лимфоузлах малого сальника, лимфоузлах ворот печени и селезенки, канцероматоз брюшины, асцит, метастазы в печени. Состояние после чрескожной чреспеченочной холангиостомии (ЧХС). В процессе химиотерапии (ХТ) Аранозой. Состояние после замены холангиостомы. ИГХ индекс пролиферации равен 50%, что позволяет классифицировать опухоль панкреас как NET G3.

Материал в парафинном блоке крайне (!) скудный, представлен частичкой с поверхности слизистой тонкой кишки и небольшими комплексами НЭО. Проведено ИГХ-исследование лекарственной чувствительности НЭО с использованием антител к рецепторам соматостатина 2-го и 5-го типа, в результате которого не получено экспрессии опухолевыми клетками рецепторов соматостатина ни 2-го, ни 5-го типа. Позитивный результат сцинтиграфии позволил назначить аналоги соматостатина.

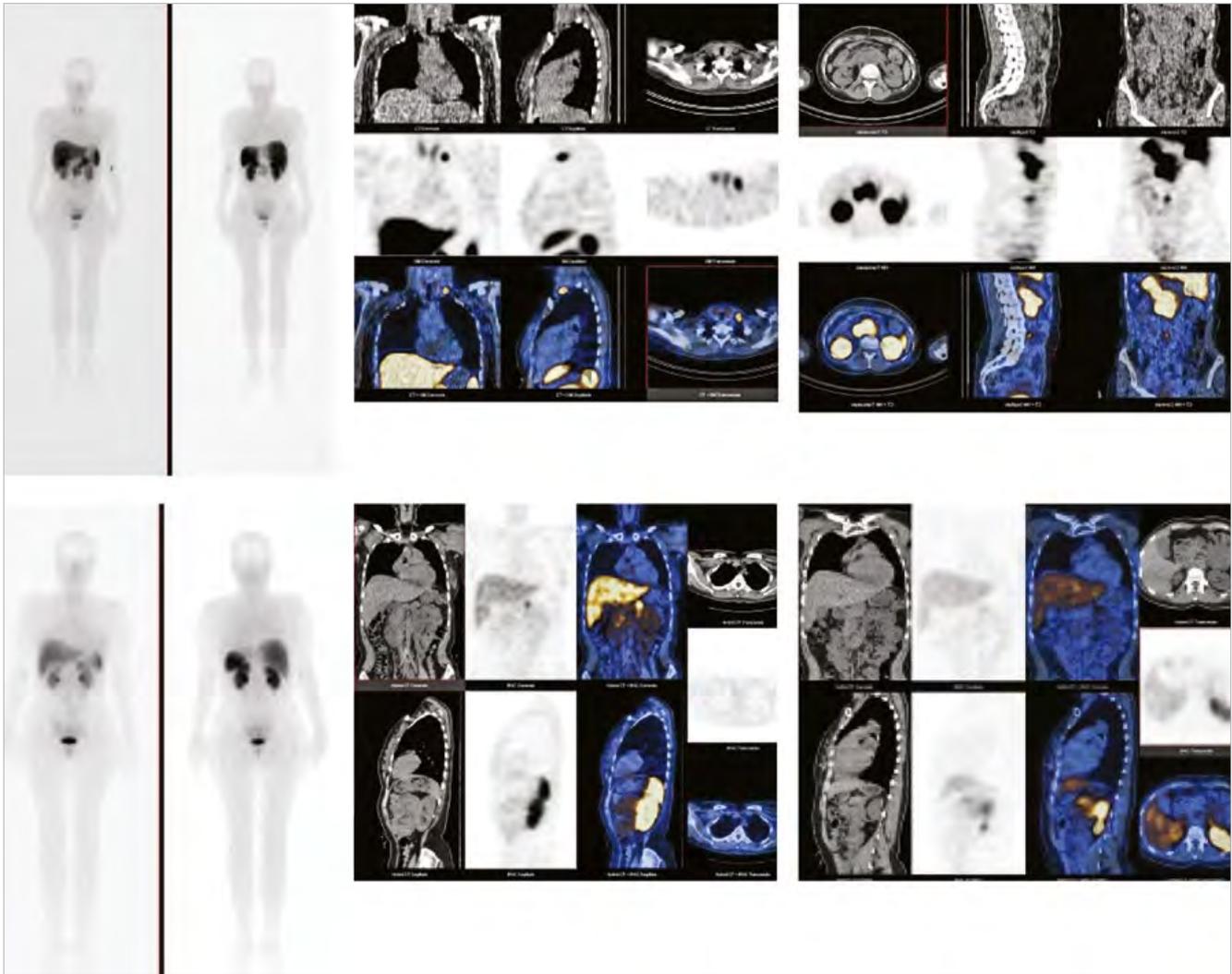


Рисунок 3. Пациентка Л. Сцинтиграфия в режиме «все тело» и в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion) с препаратом ^{99m}Tc -Текротирид. Верхний ряд: исследование до начала лечения. Нижний ряд: контрольное исследование через 8 месяцев после начала терапии. ИГХ – низкодифференцированная карцинома Grade 3, Ki67 – до 50%.

Примечание. Определяется опухолевый конгломерат в забрюшинном пространстве, преимущественно слева (на уровне Th11–L3), тесно прилежащий к малой кривизне желудка, с вовлечением тела и хвоста поджелудочной железы (по сравнению с предыдущим исследованием отмечается сокращение размеров: ширина сократилась с 4,5 до 2,8 см). Указанные изменения сопровождаются повышенным накоплением РФП. Сравнивая с ранее проведенным исследованием, отмечается исчезновение образования в надключичной области слева, уменьшение опухолевого конгломерата в забрюшинном пространстве. Положительная динамика.

модальности, такие как МРТ, уже давно исследуются в отношении предикативности стадирования и довольно успешно применяются для разделения G1- и G2-опухолей [4]. Аналогичные исследования проводились и при компьютерной томографии у пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы для выявления тех, кто находится в группе риска раннего прогрессирования после хирургической резекции [5]. Поэтому необходимо проведение глубоких исследований для изучения роли радиологических диагностических методов с целью усовершенствования прогностических инструментов у пациентов с НЭО, особенно когда есть техническая возможность применения современных модальностей и гибридных технологий, таких как ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ, сочетающих в себе получение консервативных (стандартных) анатомических изображений с наложением на них радиологических (специфически отражающих ту или иную функцию).

Миф II: повышение SUV при ПЭТ/КТ свидетельствует о прогрессировании нейроэндокринной опухоли

Существует мнение, что повышение уровня накопления (SUV) радиофармпрепарата (РФП) при диагностике отображает прогрессирование процесса. Но так ли это на самом деле? Истина кроется гораздо глубже, и необходимо учитывать, с каким РФП выполнено исследование. Если говорить о ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, то в данном случае это не миф, а суровая правда. ^{18}F -ФДГ – это препарат, созданный для метаболической визуализации; он попадает внутрь клетки и включается в ее функциональные процессы, отражая их интенсивность. В данном случае возможно применение критериев PERCIST для оценки динамики.

Но совершенно другое – это препараты, созданные для рецепторной визуализации, которые взаимодействуют с рецепторами, отображая их плотность на поверхности клетки. Об этом всегда нужно помнить, так

как результатом некорректной интерпретации может быть заключение о псевдопрогрессировании и пациент, у которого в действительности его нет, может лишиться необходимого ему лечения.

Неоднократно доказывалось, что повышение SUV при ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами отражает лишь хороший прогностический ответ на использование аналогов соматостатина. Также известно, что у пациентов, уже находящихся на лечении аналогами соматостатина, может повышаться SUV при рецепторной визуализации [6]. К сожалению, механизм этого явления до конца не изучен. Но отмечается, что у пациентов, принимающих аналоги соматостатина, уменьшается накопление РФП в здоровой ткани (печени, щитовидной железе и селезенке) и увеличивается в патологических очагах. Более того, существуют протоколы для пептид-рецепторной радионуклидной терапии с ^{177}Lu , в которых рекомендуют применение длительных аналогов соматостатина для уменьшения лучевой нагрузки на здоровые ткани и увеличения ее в патологических очагах. Также следует отметить, что при данном исследовании нельзя использовать PERCIST-критерии, разработанные для метаболической визуализации. О прогрессировании в данном случае может говорить лишь появление новых очагов в динамике и увеличение истинных размеров контрольных очагов.

Миф III: рецепторная визуализация требует полной отмены аналогов соматостатина перед исследованием

В онкологическом центре имени Н. Н. Блохина пока не слишком большой опыт, но уже было отмечено, что на успешность рецепторной визуализации не влияет проведенное до исследования лечение аналогами соматостатина. Мы проводили исследования пациентам, которые приходили к нам до, после и даже во время лечения (с разными временными интервалами от введения длительных аналогов соматостатина до скинтиграфии) (рис. 4). Также это наблюдение перекликается с мифом II.

Заключение и перспектива

На сегодняшний день существует несколько работ, в которых сравниваются различные подходы к диагностике НЭО. Хотя ПЭТ/КТ с ^{68}Ga DOTA-конъюгатами остается «золотым стандартом», мы хотим, чтобы вы не забывали про альтернативные, не менее значимые, методы диагностики. Применение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC/TOC в больницах или центрах, где нет возможности проводить ПЭТ/КТ, может ускорить время до постановки диагноза и помочь своевременно и правильно начать лечение. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC/TOC (Тектротид) показывает высокую чувствительность и высокое качество изображения при более низком уровне радиационного облучения пациентов. Кроме того, отмечается более высокое поглощение препарата Тектротид типичными карциноидами по сравнению с атипичными и низкодифференцированными опухолями, что может быть

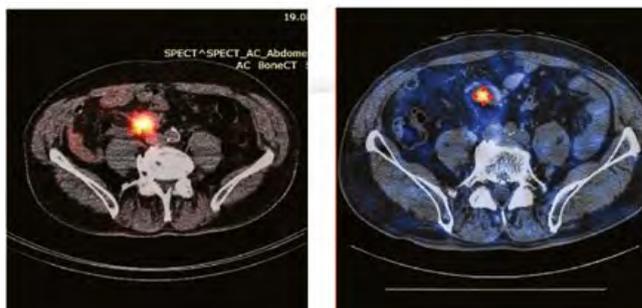
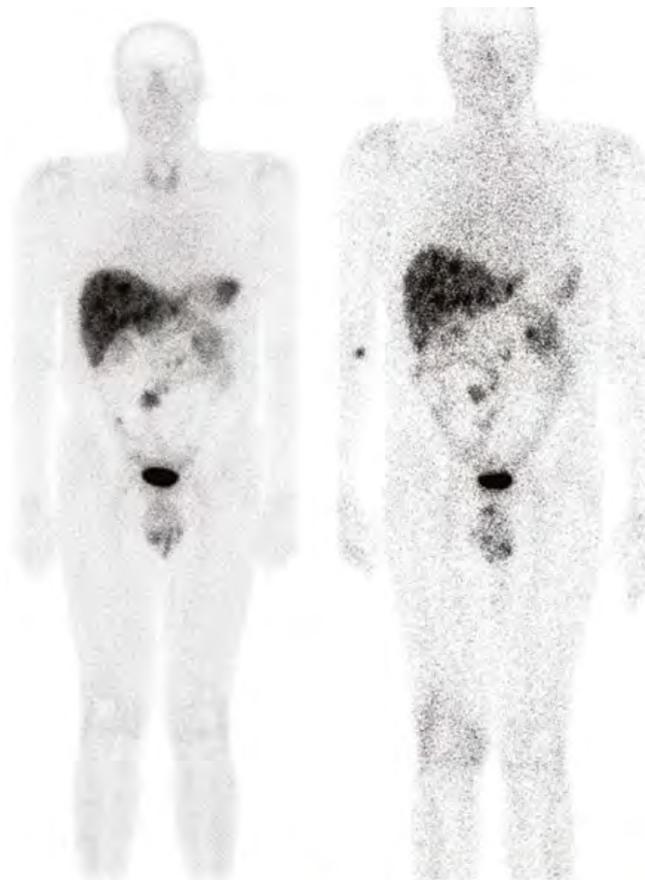


Рисунок 4. Пациент П. Слева: после длительного отсутствия лечения (около года не принимал аналоги соматостатина). Справа: контрольное исследование через год на фоне лечения (исследование было проведено на 3-й день после введения длительного аналога соматостатина).

использовано в прогностических целях. Поэтому там, где недоступна ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами, может быть предложена скинтиграфия нейроэндокринных опухолей при всех показаниях, связанных с аналогами соматостатина, включая не только диагностику, но и прогноз, а также набор пациентов для терапии аналогами соматостатина. Теперь, когда вы знаете про новые возможности ядерной медицины и ее некоторые подводные камни, у вас будет меньше сомнений и больше уверенности в ведении пациентов с НЭО.

Список литературы / References

1. Santhanam P., Chandramahanti S., Kroiss A., Yu R., Ruzsniowski P., Kumar R. and Taleb D. Nuclear imaging of neuroendocrine tumors with unknown primary: why, when and how? *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2015; 42 (7): 1144–1155. <https://doi.org/10.1007/s00259-015-3027-4>

2. Kaewput C., Suppiah S. and Vinjamuri S. Correlation between standardized uptake value of 68Ga-DOTA-NOC positron emission tomography/computed tomography and pathological classification of neuroendocrine tumors. *World Journal of Nuclear Medicine*. 2018; 17 (1): 34–40. https://doi.org/10.4103/wjnm.WJNM_16_17
3. Liverani C., Bongiovanni A., Mercatali L., Foca F., Pieri F., De Vita A., Spadazzi C., Miserocchi G., Recine F., Riva N., Nicolini S., Severi S., Martinelli G., and Ibrahim T. Grading of Neuroendocrine Carcinomas: Correlation of 68Ga-PET/CT Scan with Tissue Biomarkers. *Disease Markers*. 2018; Vol (2018): 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/6878409>
4. W. Zhao, Z. Quan, X. Huang et al. Grading of pancreatic neuroendocrine neoplasms using pharmacokinetic parameters derived from dynamic contrast-enhanced MRI. *Oncology Letters*. 2018; 15 (6): 8349–8356. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8384>
5. R. Canellas, K. S. Burk, A. Parakh, and D. V. Sahani. Prediction of pancreatic neuroendocrine tumor grade based on CT features and texture analysis. *American Journal of Roentgenology*. 2018; 210 (2): 341–346. <https://doi.org/10.2214/AJR.17.18417>
6. Cherk M., Kong G., Hicks R. and Hofman M. Changes in biodistribution on 68Ga-DOTA-Octreotate PET/CT after long acting somatostatin analogue therapy in neuroendocrine tumour patients may result in pseudoprogression. *Cancer Imaging*. 2018; 18 (1). <https://doi.org/10.1186/s40644-018-0136-x>

Статья поступила / Received 02.06.21
Получена после рецензирования / Revised 11.06.21
Принята в печать / Accepted: 13.06.21

Сведения об авторах

Каспшик Степан Максимович, аспирант, врач-радиолог лаборатории радионуклидной диагностики отдела радионуклидной диагностики и терапии¹. E-mail: kaspshik@inbox.ru. SPIN: 6151–5809. AuthorID: 976833. ORCID: 0000–0002–1384–9551

Артамонова Елена Владимировна, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. AuthorID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533

Маркович Алла Анатольевна, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. AuthorID: 898498. ORCID: 0000–0002–5548–1724

Билик Мария Евгеньевна, врач-радиолог лаборатории радионуклидной диагностики отдела радионуклидной диагностики и терапии¹. E-mail: bilik81@mail.ru. SPIN: 4653–5942. AuthorID: 976615. ORCID: 0000–0002–2592–685X

Емельянова Галина Сергеевна, ассистент кафедры онкологии ФПДО². E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN: 7407–1472. AuthorID: 899882. ORCID: 0000–0002–2017–6324

Рыжков Алексей Дмитриевич, д.м.н., в.н.с. лаборатории радионуклидной диагностики отдела радионуклидной диагностики и терапии¹. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. SPIN: 6472–4859. AuthorID: 424746. ORCID: 0000–0002–9571–801X

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Степан Максимович Каспшик. E-mail: kaspshik@inbox.ru

Для цитирования: Каспшик С. М., Артамонова Е. В., Маркович А. А., Билик М. Е., Емельянова Г. С., Рыжков А. Д. Мифы о нецелесообразности проведения пептид рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Медицинский алфавит*. 2021; (19):18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-18-22>

About authors

Kaspshik Stepan M., post-graduate student, doctor-radiologist of Laboratory of Radioisotope Diagnostics of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy¹. E-mail: kaspshik@inbox.ru. SPIN: 6151–5809. AuthorID: 976833. ORCID: 0000–0002–1384–9551

Artamonova Elena V., DM Sci, head of Dept of Medicinal Methods of Treatment (Chemotherapy) No. 1¹. E-mail: artamonovae@mail.ru. SPIN: 2483–6309. AuthorID: 707707. ORCID: 0000–0001–7728–9533

Markovich Alla A., PhD Med, senior researcher at Scientific Advisory Dept¹. E-mail: a-markovich@yandex.ru. AuthorID: 898498. ORCID: 0000–0002–5548–1724

Bilik Maria E., MD, radiologist at Laboratory of Radioisotope Diagnostics of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy¹. E-mail: bilik81@mail.ru. SPIN: 4653–5942. AuthorID: 976615. ORCID: 0000–0002–2592–685X

Emelyanova Galina S., assistant at Dept of Oncology in Faculty of Continuing Professional Education². E-mail: docgalina@mail.ru. SPIN: 7407–1472. AuthorID: 899882. ORCID: 0000–0002–2017–6324

Ryzhkov Alexey D., DM Sci, leading researcher at Laboratory of Radioisotope Diagnostics of Dept of Radioisotope Diagnostics and Therapy¹. E-mail: adryzhkov60@yandex.ru. SPIN: 6472–4859. AuthorID: 424746. ORCID: 0000–0002–9571–801X

¹National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Stepan M. Kaspshik. E-mail: kaspshik@inbox.ru

For citation: Kaspshik S. M., Artamonova E. V., Markovich A. A., Bilik M. E., Emelyanova G. S., Ryzhkov A. D. Myths about inexpediency of carrying out peptide receptor radionuclide diagnostics in patients with neuroendocrine tumors. *Medical alphabet*. 2021; (19):18–22. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-19-18-22>



«Русатом Хэлскеа» и GE Healthcare подписали производственное соглашение о локализации производства

4 июня в рамках Санкт-Петербургского международного экономического форума АО «Русатом Хэлскеа» (дивизион, аккумулирующий решения госкорпорации «Росатом» в области радиационных технологий в медицине и промышленности) и GE Healthcare подписали производственное соглашение о локализации производства трех моделей магнитно-резонансных томографов GE в России. Это первый проект GE по локализации производства МРТ на территории Российской Федерации. Суммарный объем инвестиций в проект превысит 8,5 миллиона долларов США.

Производственное соглашение о локализации производства было подписано директором АО «Русатом Хэлскеа» Натальей Комаровой и президентом и исполнительным директором GE Healthcare в России и СНГ Еленой Легезиной. На церемонии подписания также присутствовали заместитель министра промышленности и торговли Российской Федерации Василий Шпак, первый заместитель генерального директора – директор блока по развитию и международному бизнесу госкорпорации «Росатом» Кирилл Комаров и Катрин Эстрамп, президент и главный исполнительный директор GE Healthcare в регионе EMEA (Европа, Ближний Восток, Африка).

Локализация предусматривает создание современной площадки производства трех моделей МРТ – Signa Creator, Signa Explorer и Signa Voyager. Модельный ряд

магнитно-резонансных томографов, которые «Русатом Хэлскеа» будет серийно производить на территории РФ, относится к самому востребованному на рынке сегменту систем с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Современные технологии, используемые в данных системах, позволяют решать самый широкий спектр задач, включая диагностику онкологических и кардиологических заболеваний, и закрывать клинические потребности клиники любого уровня – от поликлиник до федеральных научных центров. Мощности нового производства позволят выпускать до 50 единиц МРТ ежегодно. Это позволит обеспечить существенную долю годовой потребности российского здравоохранения в магнитно-резонансных томографах.

Наталья Комарова, генеральный директор АО «Русатом Хэлскеа», сказала: «Сотрудничество с GE Healthcare позволит нам получить передовую технологическую экспертизу одного из лидеров мирового производства медицинского оборудования и сократить срок доставки необходимого российским пациентам высокотехнологичного оборудования от производственной площадки до лечебного учреждения, что особенно актуально для сохранения надежности логистических цепочек в условиях пандемии. Уже в следующем году первые магнитно-резонансные томографы, произведенные „Русатом Хэлскеа“ в рамках подписанного сегодня соглашения, будут работать в российских клиниках».

