



С. М. Каспшик



М. Б. Долгушин



Е. В. Артамонова



А. А. Маркович



А. Д. Рыжков



Г. С. Емельянова



М. Е. Билик

Клиническое применение сцинтиграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc -Тектротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями

С. М. Каспшик, аспирант, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии¹

М. Б. Долгушин, д.м.н., проф. РАН, проф. кафедры⁵, рук. отдела радиоизотопной диагностики и терапии, зав. отделением – врач-радиолог позитронной эмиссионной томографии – и.о. зав. лабораторией – врача радиолога лаборатории радиоизотопной диагностики¹

Е. В. Артамонова, д.м.н., зав. отделением лекарственных методов лечения (химиотерапевтическое) № 1¹, проф. кафедры^{3,4}

А. А. Маркович, к.м.н., с.н.с. научно-консультативного отделения¹

А. Д. Рыжков, д.м.н., в.н.с. лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии¹

Г. С. Емельянова, ассистент кафедры онкологии ФДПО²

М. Е. Билик, врач-радиолог лаборатории радиоизотопной диагностики отдела радиоизотопной диагностики и терапии¹

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

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

³Кафедра онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России, г. Москва

⁴Кафедра онкологии и торакальной хирургии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского», г. Москва

⁵Кафедра рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования» Минздрава России, г. Москва

Clinical utility of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc -Tectrotyd in patients with neuroendocrine tumors

S.M. Kaspshik, M.B. Dolgushin, E.V. Artamonova, A.A. Markovich, A.D. Ryzhkov, G.S. Emelyanova, M.E. Bilik
National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin, Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow Regional Research Clinical Institute n.a. M.F. Vladimirov, Russian Medical Academy of Post-Graduate Education; Moscow, Russia

Резюме

Статья посвящена инновационному методу сцинтиграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом. Это новый альтернативный и более доступный метод диагностики, позволяющий определять рецепторный статус опухоли, оценить распространенность опухолевого процесса и эффективность проведенного лечения. Данное исследование также может быть первым шагом к планированию радионуклидной терапии пациентов с нейроэндокринными опухолями. В статье представлены методика проведения исследования, интерпретация результатов на отдельных примерах и тераностический подход.

Ключевые слова: онкология, ядерная медицина, нейроэндокринные опухоли, сцинтиграфия, тераностика.

Summary

This article describes a new affordable diagnostic method of neuroendocrine tumors, shows the basic information on its conduction and interpretation of the results. Scintigraphy of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc -Tectrotyd is a new alternative and more affordable diagnostic method that allows you to determine tumor receptor status, assess the prevalence of the tumor process and plan therapy. This study may also be the first step in planning radionuclide therapy for patients with neuroendocrine tumors. Also there is a short review on teranostics.

Key words: oncology, nuclear medicine, neuroendocrine tumors, scintigraphy, teranostics.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки. Они могут быть функционирующими и нефункционирующими в зависимости от наличия или отсутствия продукции гормонов

и пептидов. На один миллион человек встречается примерно 40–50 случаев [1]. НЭО – это примерно от 2 до 4% злокачественных новообразований у взрослых с невыявленным первичным очагом. [2, 3]. Обнаружение первичной опухоли у пациентов с НЭО крайне важно в определении

тактики их лечения. Проведенные исследования доказали, что удаление первичного очага улучшает качество жизни и общую выживаемость пациентов с НЭО даже в случае метастатического поражения [4, 5].

Во многих нейроэндокринных опухолях обнаруживается высокая экспрессия рецепторов соматостатина, особенно подтипов SSTR2, SSTR3 и SSTR5. Указанная особенность позволила разработать аналоги данного гормона как для лечения, так и для диагностики НЭО [6, 7]. Первое диагностическое исследование с радиомеченым пептидом у человека было опубликовано в 1989 году Krenning и др. Это был меченый ^{123}I аналог соматостатина. Долгое время «золотым стандартом» диагностики являлась скинтиграфия с ^{111}In -Октреотидом [8]. Но с развитием таких технологий, как ПЭТ – КТ, и появлением новых меченых ^{68}Ga аналогов соматостатина (DOTA-конъюгат) появилась возможность более качественной диагностики благодаря наиболее высокой разрешающей способности аппаратов ПЭТ – КТ перед стандартной скинтиграфией. Чувствительность метода ПЭТ – КТ с DOTA-конъюгатами, по данным литературы, может достигать 90% [9]. Высокая стоимость и относительно низкая доступность данного метода не позволяют применять его ко всем нуждающимся пациентам. А потребность в диагностике НЭО с каждым годом растет. По данным SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), за последние 30 лет заболеваемость НЭО увеличилась почти на 500% [12]. Необходимо отметить, что с 2019 года в России появился одобренный препарат для скинтиграфии нейроэндокринных опухолей $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Tektrotyd, Polatom). Этот радиофармпрепарат имеет высокую афинность к рецепторам второго подтипа и низкую – третьего и пятого. Оптимальные параметры биодистрибуции меченого $^{99\text{m}}\text{Tc}$ аналога соматостатина, менее интенсивное физиологическое накопление в печени и, соответственно, более низкое радиационное воздействие, а также возможность проведения исследования в рамках одного дня яв-

ляются большими преимуществами в сравнении с применяемым ранее ^{111}In -пентреотидом [10, 11].

Применение гибридного метода ОФЭКТ/КТ позволяет улучшить качество изображения, оценить анатомическую локализацию, морфологические характеристики скинтиграфически «горячих» очагов и позволяет провести дифференциальный диагноз в особо сложных локализациях, уменьшая количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов, таким образом значимо повышая чувствительность и специфичность метода.

Проведение исследования, с технической точки зрения, несложно. Требуется только три элемента: набор для приготовления радиофармацевтического препарата Тектротид, генератор $^{99\text{m}}\text{Tc}$ и гамма-камера. Препарат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид

вводят внутривенно однократно. РФЛП быстро выводится из крови, и уже через 10 минут накопление данного препарата наблюдается в основных органах, то есть печени, селезенке и почках, а также в опухолях, экспрессирующих рецепторы соматостатина. Сканирование желательнее проводить в течение первых часов или через 3–4 часа после внутривенного введения препарата. Изображения, полученные через 1–2 часа, могут быть полезны для сравнения с изображениями, полученными через 4 часа, для оценки активности очагов (особенно при их локализации в брюшной полости). Рекомендуется проводить исследование в режиме «все тело» и дополнять его ОФЭКТ (при наличии гибридного аппарата ОФЭКТ/КТ) грудной клетки и брюшной полости.

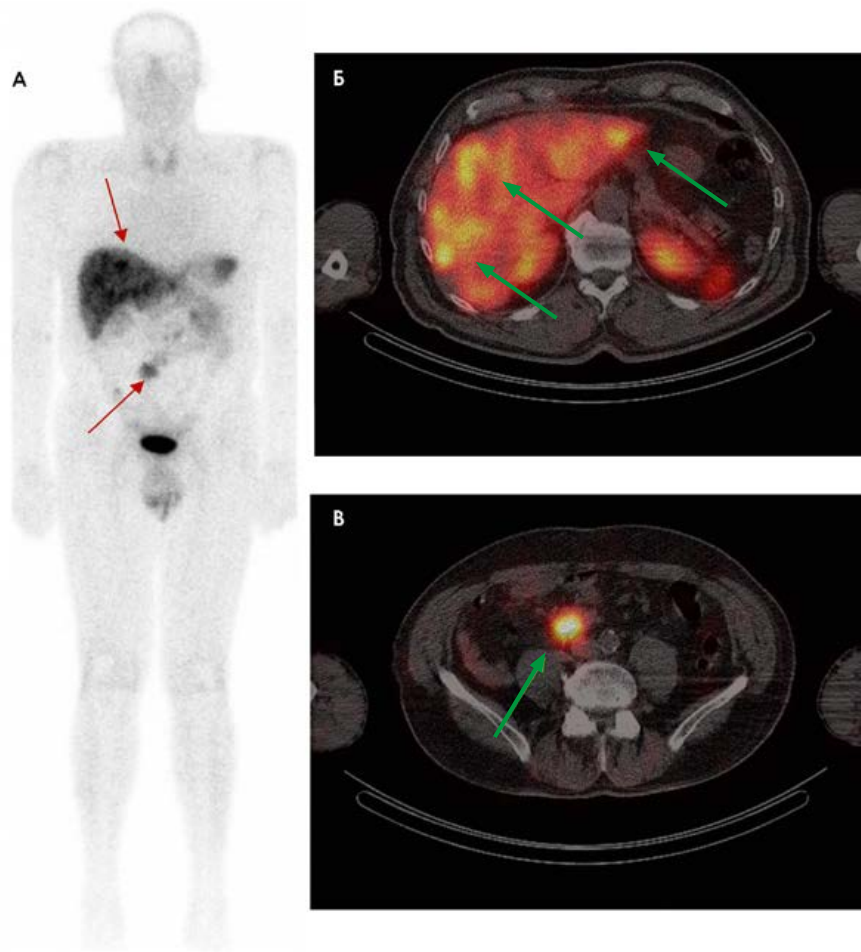


Рисунок 1. Пациент X. Метастазы в печени из НПО. А – скинтиграфия в режиме «все тело» с препаратом $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид, фронтальная проекция. Определяются множественные очаги патологической гиперфиксации РФЛП в проекции печени и брюшной полости (красные стрелки). Б – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Отмечаются множественные очаги накопления РФЛП в метастазах в печени (зеленые стрелки). В – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Выявляется узловое образование, которое тесно прилежит к петлям тонкой кишки и активно накапливает РФЛП – вероятно всего, первичный очаг (зеленая стрелка).

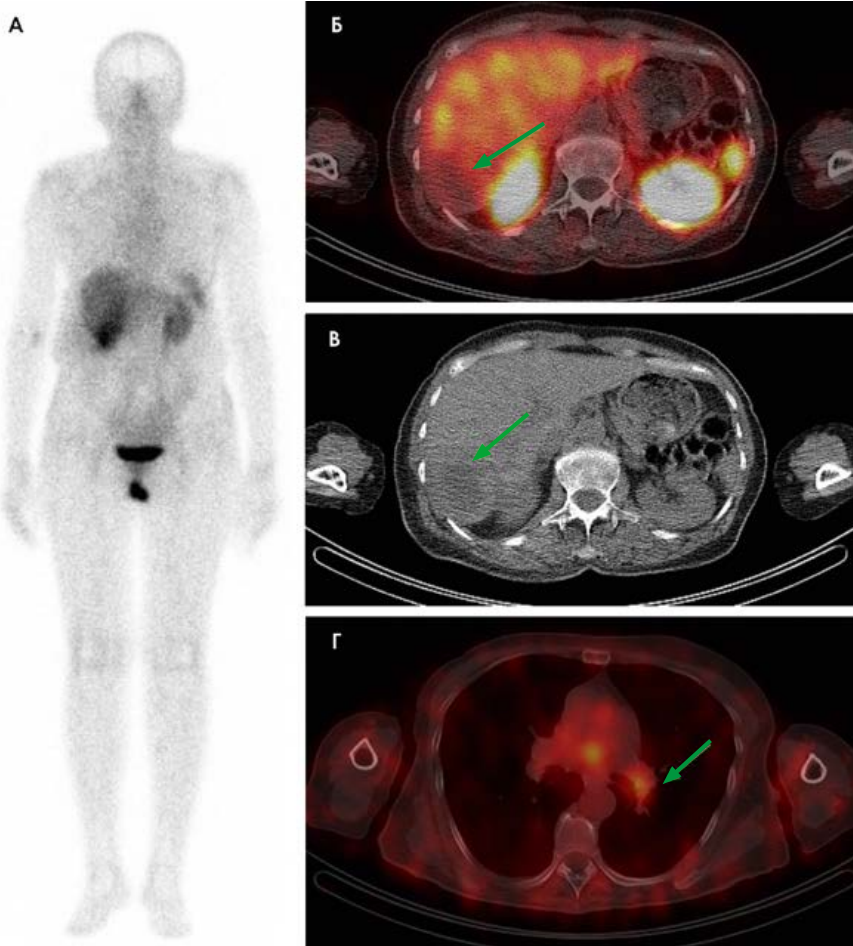


Рисунок 2. Пациент К. С34.8. Поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций. НЭО левого легкого, метастазы в лимфоузлах средостения, подмышечные лимфоузлы, состояние после хирургического лечения в 2016 году. В процессе лекарственной терапии. Метастазы в печень. В процессе биотерапии, таргетной терапии. Стабилизация. А – скintiграфия в режиме «все тело» с препаратом ^{99m}Tc -Тектротид, фронтальная проекция. При планарной скintiграфии явных очагов патологического накопления РФЛП не выявлено. Б – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Определяется дефект накопления в правой доле печени (зеленая стрелка). В – аксиальный срез КТ. Очаг некроза, соответствующий дефекту накопления при ОФЭКТ/КТ (последствия проведенной лучевой терапии) (зеленая стрелка). Г – аксиальный срез в режиме ОФЭКТ/КТ (Fusion). Узловое образование в корне левого легкого, сужающее просвет бронха и накапливающее РФЛП (зеленая стрелка).

Максимальные значения опухоли и фона наблюдаются через 4 часа, а опухолевые поражения могут быть визуализированы даже через 24 часа.

Пациентам желательно за 1–2 дня до исследования соблюдать жидкую диету, также может быть рекомендовано применение слабительных средств за день до исследования для минимизации накопления РФЛП в петлях кишечника и получения оптимальных по качеству изображений брюшной полости (особенно если подозревается кишечная локализация опухоли). Эти рекомендации даны на основании того, что толстый кишечник может в норме накапливать препарат и затруднять диагностику. По нашему опыту, накопление в нейроэндокринной опухоли всегда

выше фонового. Пациентам может быть рекомендовано проведение исследования за несколько дней до следующего введения лекарственного октреотида, если такое лечение уже применяется у данного пациента. Необходимость полной отмены лекарственной терапии перед проведением исследования дискутабельна. По небольшому опыту, накопленному в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина, можно заключить, что лечение не мешает проведению исследования. Возможно, это связано с тем, что диагностический, меченый октреотид поступает в организм посредством внутривенного введения, а лекарственный (в случае применения пролонгированных форм) – из мышечного депо.

Требуют особого внимания пациенты с инсулиномами и нарушенной толерантностью к глюкозе. Так, после введения ^{99m}Tc -Тектротида может наблюдаться ингибирование гормонов гипер- и гипогликемии аналогами соматостатина, что способно спровоцировать значительные колебания уровня глюкозы крови. Таким пациентам может быть рекомендован более частый контроль гликемии после введения препарата. Так как выведение препарата в основном осуществляется почками, с целью уменьшения лучевой нагрузки пациенту в день исследования желательно употреблять как можно больше жидкости, а в первые часы после введения (препарата) как можно чаще осуществлять мочеиспускание.

Преимущество скintiграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом в том, что без инвазивного вмешательства можно дать ответы на многие интересующие онколога вопросы. Данный метод подходит для поиска первичного очага, оценки распространенности процесса и определения дальнейшей тактики лечения (рис. 1). Таким образом, используя данный метод в качестве скринингового, мы получаем хорошую отправную точку для начала лечения и дальнейшего динамического наблюдения пациентов с НЭО.

В случаях, когда пациент уже длительное время находится на лечении и отсутствует стартовая скintiграфия, все равно существует возможность оценки динамики процесса и рецепторного статуса опухоли (рис. 2).

Также *пациент К.* является наглядным примером того, почему важно проводить досмотр в режиме ОФЭКТ/КТ. На данной иллюстрации представлено, что при различных видах лечения, в данном случае лучевой терапии на метастатический очаг в печени, может быть получена нестандартная скintiграфическая картина. Также возможны случаи, когда при ОФЭКТ визуализируются патологические очаги, при которых на КТ-срезах не будут определяться структурные изменения. В решении этого может помочь проведение исследования дополнительно с контрастным усилением, но нужно помнить, что это сопряжено с дополнительными

рисками для пациента. Поэтому при наличии дополнительных данных, таких как уже проведенные МРТ, КТ или УЗИ, можно провести попытку «когнитивного» или ручного совмещения (Fusion) исследований с ОФЭКТ.

Еще одно из преимуществ данного исследования – это возможность планирования пептид-рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ). Тераностика – одно из активно развивающихся направлений. Нейроэндокринные опухоли являются уникальной в этом плане моделью. Смысл в том, что один и тот же туморотропный вектор метится последовательно диагностическим, а затем терапевтическим радионуклидом. То есть вначале проводится скитиграфия с ^{99m}Tc-Тектотидом и обязательно ОФЭКТ/КТ, а затем – терапия с ⁹⁰Y-DOTATOC/DOTATATE. При наличии специального программного обеспечения есть возможность планирования лечения, оценки эффекта ПРРТ и более точной дозиметрии.

Таким образом, скитиграфия с ^{99m}Tc-Тектотидом имеет все шансы стать доступным скринговым методом нейроэндокринных опухолей. В режиме одного исследования, без инвазивного вмешательства, врач получает подробную информацию о состоянии пациента. А именно: данные о рецепторном статусе опухоли, распространенности процесса и, соответственно, возможности назначения биотерапии и (или) оценки эффекта уже проведенного лечения. В ближайшем будущем этот метод может создать основу для пептид-рецепторной терапии (тераностики).

Список литературы

1. Plöckinger U, Rinaldi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning EP, de Herder WW, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) *Neuroendocrinology*. 2004; 80: 394–424.
2. Kwekkeboom DJ, Krenning EP, Lebtahi R, Komminoth P, Kos-Kudva B, de Herder WW, et al. ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: Peptide receptor radionuclide therapy with radiolabeled somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2009; 90: 220–6.
3. Oberg K, Castellano D. Current knowledge on diagnosis and staging of neuroendocrine tumors. *Cancer Metastasis Rev*. 2011; 30 (Suppl 1): 3–7.
4. Rothenstein J, Cleary SP, Pond GR, Dale D, Gallinger S, Moore MJ, et al. Neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract: A decade of experience at the princess margaret hospital. *Am J Clin Oncol*. 2008; 31: 64–70.
5. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*. 1995; 13: 2094–103.
6. Granberg D, Sundin A, Janson ET et al. Octreoscan in patients with bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 793–799.
7. Srirajakanthan R, Kayani I, Quigley AM et al. The role of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on ¹¹¹In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med* 2010; 51: 875–882.
8. Emilio Bombardieri, Valentina Ambrosini, Cumali Aktolun, Richard P. Baum, Angelica Bishof-Delaloye, Silvana Del Vecchio, Lorenzo Maffioli, Luc Mortelmans, Wim Oyen, Giovanna Pepe, Arturo Chiti ¹¹¹In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging.
9. Babak Fallahi, Reyhaneh Manafi-Farid, Mohammad Eftekhari, Armaghan Fard-Esfahani, Alireza Emami-Ardekani, Parham Geramifar, Mehdi Akhlaghi, Amir Pejman Hashemi Taheri, and Davood Beiki. Diagnostic Efficiency of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT as Compared to ^{99m}Tc-Octreotide SPECT/CT and Conventional Morphologic Modalities in Neuroendocrine Tumors.
10. Haslerud T. SPECT-CT in neuroendocrine tumors. In: *Clinical Application of SPECT-CT*. Ahmadzadehfar H, Biersack HJ (eds). Springer-Verlag Heidelberg, New York, London 2014; 87–110.
11. Brabander T, Kwekkeboom DJ, Feelders RA, Brouwers AH, Teunissen JJM. Nuclear Medicine Imaging of Neuroendocrine Tumors. In: *Neuroendocrine tumors: A Multidisciplinary Approach*. Papotti M, de Herder WW (eds). Front Horm Res. Basel, Karger 2015; 44: 73–87.
12. Massimo Carlini *Abdominal Neuroendocrine Tumors*. DOI: 10.1007/978-88-470-3995-1.

Для цитирования: Каспшик С.М., Долгущин М.Б., Артамонова Е.В., Маркович А.А., Рыжков А.Д., Емельянова Г.С., Билик М.Е. Клиническое применение скитиграфии и ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc-Тектотид у пациентов с нейроэндокринными опухолями. *Медицинский алфавит*. 2020 (20): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-42-45>.

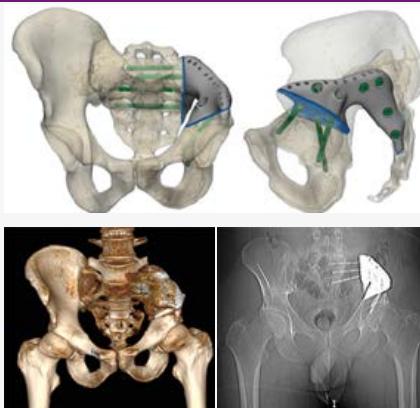
For citation: Kaspshik S.M., Dolgushin M.B., Artamonova E.V., Markovich A.A., Ryzhkov A.D., Emelyanova G.S., Bilik M.E. Clinical utility of scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc-Tectrotyd in patients with neuroendocrine tumors. *Medical alphabet*. 2020 (20): 42–45. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-20-42-45>.

3D-эндопротезирование и хирургия: как в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова ставят пациентов на ноги

В НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова пациенту с остеосаркомой выполнили сложнейшую операцию по резекции костей таза и крестца с их заменой 3D-печатным имплантом. Врачи сохранили тазобедренный сустав и сосудисто-нервные структуры, что позволило пациенту самостоятельно ходить уже на четвертые сутки после вмешательства.

В январе 2019 года у 30-летнего Рафаэля, механика из Санкт-Петербурга, появилась боль в бедре. Некоторое время мужчина лечился у невролога по месту жительства. Выполненная в рамках обследования магнитно-резонансная томография выявила у него новообразование костей таза. Диагноз «фибробластическая остеосаркома крыла левой подвздошной кости» был поставлен ему в НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова в июне 2019 года.

Рафаэль прошел несколько циклов полихимиотерапии, что позволило добиться стабилизации состояния. Одновременно с проведением химиотерапевтического лечения началось проектирование индивидуального эндопротеза с использованием 3D-принтинговых технологий. Из-за нестандартной резекции на этапе предоперационного планирования сначала был создан макет таза и эндопротеза. Затем методом послойного



лазерного плавления титанового порошка на 3D-принтере в петербургской компании «Остконнект» был изготовлен имплант.

В конце марта 2020 года была выполнена сложнейшая операция по резекции левой подвздошной кости и крестца с одномоментным протезированием индивидуальным 3D-принтинговым эндопротезом.

Вмешательство выполнил Георгий Иванович Гафтон, д.м.н., руководитель научного отделения общей онкологии и урологии НМИЦ. Операция длилась пять часов, пациенту удалось сохранить тазобедренный сустав и сосудисто-нервные структуры.



«Нам удалось решить сложную задачу, ведь протезирование тазового кольца – это травматичная операция, после которой пациент обычно восстанавливается длительное время. Благодаря тому, что вмешательство выполнено максимально щадяще, пациент уже на четвертые сутки стал передвигаться с помощью костылей», – прокомментировал Г. И. Гафтон.

В настоящее время пациент находится в стационаре, где проходит реабилитацию – с ним проводят комплекс занятий лечебной физкультурой. Далее запланировано проведение послеоперационной химиотерапии.

Источник: НМИЦ онкологии имени Н. Н. Петрова.