

## МЕТОДЫ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

**Д.В. Рыжкова, Д.Н. Тихонова, Е.Н. Гринева**

*ФГБУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 70,  
e-mail: d\_ryjkova@mail.ru*

Обзор литературы посвящен анализу радиофармацевтических препаратов (РФП) и современных радиоизотопных технологий для диагностики, стадирования и оценки прогноза при нейроэндокринных опухолях различных локализаций. На основании результатов клинических исследований продемонстрированы диагностические возможности сцинтиграфии и позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) при карциномах кишки, поджелудочной железы и легких, медуллярном раке щитовидной железы, феохромоцитоме и параганглиоме и обоснован выбор РФП. Перечислены причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов сцинтиграфии и ПЭТ.

Ключевые слова: сцинтиграфия с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам, позитронная эмиссионная томография, нейроэндокринные опухоли,  $^{18}\text{F}$ -ДОПА,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептиды.

### NUCLEAR MEDICINE TECHNOLOGY FOR DIAGNOSIS OF NEUROENDOCRINE TUMORS

D.V. Ryzhkova, D.N. Tikhonova, E.N. Grineva

*V.A. Almazov Federal Heart, Blood and Endocrinology Centre, St-Petersburg,  
70, Leningradskaya Street, 197758-St Petersburg, Russia,  
e-mail: d\_ryjkova@mail.ru*

This article is the review of issues of the literature for the past 10 years and is dedicated to the analysis of the radiopharmaceuticals and efficacy of the novel nuclear medicine technologies for the diagnosis, staging and prognosis of neuroendocrine tumors. Diagnostic efficacy of a scintigraphy and a positron emission tomography for detection of gastroenteropancreatic and lung carcinoid, medullary thyroid cancer, pheochromocytoma and paraganglioma and choice of radiopharmaceuticals were demonstrated by the results of the clinical studies. The causes of false positive and false negative results were specified.

Key words: somatostatin receptor scintigraphy, positron emission tomography, neuroendocrine tumors,  $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-peptides.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой редкую группу новообразований различных локализаций, имеющих происхождение из клеток APUD-системы. Клетки НЭО способны депонировать предшественники биогенных аминов, синтезировать пептидные гормоны, в том числе нейромедиаторы и нейротрансмиттеры, а также биологически активные вещества (БАВ). Большинство НЭО – высокодифференцированные медленно растущие новообразования, однако встречаются и низкодифференцированные опухоли, отличающиеся быстрым ростом и ранним метастазированием. Нейроэндокринные неоплазии принято подразделять на функционирующие и нефункционирующие. Функционирующие опухоли секретируют избыточные количества гормонов или БАВ, что обуславливает клиническую картину заболевания. НЭО могут про-

дуцировать несколько гормонов или медиаторов, их спектр может изменяться по мере прогрессирования опухолевого процесса, при этом первичная опухоль и ее метастазы способны синтезировать различные БАВ, что весьма осложняет диагностику [1, 3]. Большинство нефункционирующих опухолей выявляются на поздних стадиях.

При локализованном опухолевом процессе большие, как правило, подвергаются хирургическому лечению. Лекарственную и радионуклидную терапию назначают при нерезектабельной первичной опухоли, наличии метастазов, а также в случае множественной эндокринной неоплазии (МЭН). Первостепенными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются определение локализации первичного очага, выявление метастазов, а также иммунофенотипирование

биопсийного образца опухолевой ткани. Для решения двух первых задач широко используются методы лучевой диагностики, в том числе радионуклидные технологии – сцинтиграфия и позитронная эмиссионная томография. Способность продуцировать и депонировать гормоны и БАВ, а также гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток НЭО открывают широкие перспективы для идентификации данного типа опухолей с помощью радиофармацевтических препаратов (РФП) на основе синтетических аналогов нейроаминов и рецепторных лигандов. Использование специфичных для НЭО РФП стало революционным шагом в повышении эффективности радионуклидной диагностики данной патологии.

#### **Сцинтиграфия с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам**

Опухолевая трансформация ткани сопровождается резким увеличением количества соматостатиновых рецепторов на поверхностной мембране клетки и служит основой для визуализации и радионуклидной терапии НЭО. В зарубежных клиниках сцинтиграфия всего тела с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам («сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов» – ССР) давно включена в диагностический алгоритм при подозрении на нейроэндокринную неоплазию [19, 20, 37, 48, 50]. К настоящему времени в организме человека идентифицировано 6 подтипов соматостатиновых рецепторов. Ультракороткий период биологического полувыведения соматостатина исключал возможность включения молекулы этого вещества в состав РФП, поэтому поиск устойчивого синтетического аналога соматостатина, который бы обладал высоким сродством к рецепторным доменам, привел к созданию октреотида, на основе которого был синтезирован РФП  $^{111}\text{In}$ -ДТРА-октреотид (коммерческое название «OctreoScan»). В последние годы разработаны новые РФП для ССР, представляющие собой ДОТА-конъюгированные аналоги соматостатина с высоким аффинитетом к соматостатиновым рецепторам 2-го и 5-го субтипов. Их химическая структура РФП может быть обозначена следующим образом: нестабильный изотоп ( $^{111}\text{In}$ ), хелатор (ДОТА) и активная часть, непосредственно связывающаяся с рецептором (ТОС, НОС, ТАТЕ). Меченые соединения отличались между собой степенью сродства к различным подтипам соматостатиновых рецепторов, например, только ДОТА-НОС обладает

высоким аффинитетом к рецепторам 3-го субтипа [10, 35]. Наибольший интерес представляет аналог соматостатина октреотейт (ДОТА-НОС-АТЕ, ДОТА-ВОС-АТЕ), химические свойства которого позволяют создать «идеальную пару» меченых соединений для диагностики и радионуклидной терапии (тераностики) на основе изотопов  $^{111}\text{In}$  и  $^{177}\text{Lu}$  соответственно [14, 36].

Согласно данным зарубежной литературы, сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреосканом обладает высокой чувствительностью (60–85 %) по сравнению с трансабдоминальным ультразвуковым исследованием, компьютерной и магнитно-резонансной томографиями [11, 19, 20, 37]. Диагностическая точность метода зависит не только от размеров опухолевого очага, но и от плотности соматостатиновых рецепторов на поверхности опухоли. При глюкагономе и ВИПоме опухоль удается обнаружить в 90 % наблюдений, тогда как наименьшая чувствительность ССР установлена при инсулиноме, в этом случае она не превышает 50 % [2]. По данным С.В. Ширяева (2009), чувствительность и специфичность ССР в томографическом режиме с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом при диагностике метастазов в печень у больных карциноидами составляет 82 % и 100 % соответственно. Поскольку в данной работе эффективность метода не зависела от локализации первичного очага, автор рекомендует его использовать для диагностики метастазов всех видов карциноидных опухолей [6].

Точность ССР существенно повышается, если исследование выполнить с помощью совмещенной системы однофотонной и рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ/КТ), которая предоставляет врачу полную информацию об анатомическом расположении опухоли и рецепторной плотности. Нельзя не отметить тот факт, что результаты ССР представляют наибольший интерес для планирования и оценки эффективности таргетной, в том числе радионуклидной, терапии НЭО.

#### **Сцинтиграфия всего тела с $^{123}\text{I}$ метайодбензилгуанидином**

Синтетический аналог норадреналина метайодбензилгуанидин (МИБГ), меченный  $^{123}\text{I}$  и  $^{131}\text{I}$ , широко применяется в мировой клинической практике для диагностики и лечения НЭО нейроэктодермального происхождения. Чувствительность и специфичность функциональной топической диагностики феохромоцитом и параганглиом с помощью сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ достигают 83–100 % и 95–100 % соот-

ветственно [38, 41]. По данным многоцентрового исследования, чувствительность сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в выявлении феохромоцитом составляет 88 %, специфичность – 70 %, тогда как для идентификации параганглиом чувствительность метода не превышала 75 % при специфичности – 100 %. Также отмечена высокая чувствительность метода в обнаружении метастазов злокачественной феохромоцитомы – 83 % [52]. Сходные результаты получены С.В. Ширяевым, который продемонстрировал эффективность сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ для диагностики метастатического поражения печени при хромоаффинных опухолях, по его данным, чувствительность и специфичность метода достигали 100 % [6].

Недавно были опубликованы данные метаанализа 15 клинических исследований с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, обобщенная чувствительность сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в диагностике НЭО нейроэктодермального происхождения составила 94 %, специфичность – 92 % [24]. Причинами ложноотрицательных результатов послужили малые размеры новообразований. Рекомендуется неукоснительно соблюдать требования, предъявляемые к подготовке пациента к исследованию: заблаговременная отмена йодсодержащих препаратов (в том числе диагностических контрастных веществ), медикаментозная блокада ткани щитовидной железы раствором Люголя или перхлоратом калия перед введением  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и др. Согласно клиническим рекомендациям первого международного симпозиума по вопросам феохромоцитомы от выполнения сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ можно воздержаться при опухолях надпочечника <5 см в диаметре, при которых отмечается существенное повышение уровня метанефрина в плазме или моче. Это объясняется тем, что небольшие опухоли редко метастазируют, а опухоли с преимущественной секрецией адреналина в подавляющем большинстве случаев расположены в надпочечнике [5].

Как было показано в исследованиях последних лет, высокое накопление  $^{123}\text{I}$ -МИБГ также наблюдается в карциноидах [15, 27]. С.В. Ширяевым было установлено, что чувствительность и специфичность сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, выполненной в томографическом режиме (ОФЭКТ), при диагностике метастазов в печень карциноидных опухолей составляет 41 % и 100 % соответственно. Эффективность метода зависела от локализации первичной опухоли, и автор рекомендует процедуру ОФЭКТ с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ только

для диагностики метастазов карциноида тонкой кишки и легкого [6]. В сравнительных исследованиях информативности сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{111}\text{In}$ -ДОТА-октреотидом продемонстрировано превосходство последней по чувствительности в идентификации НЭО, однако сделано предположение, что  $^{123}\text{I}$ -МИБГ может успешно применяться в случае отрицательных результатов сцинтиграфии с мечеными лигандами соматостатиновых рецепторов [28].

#### **Позитронная эмиссионная томография**

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) – технология радионуклидной визуализации, основанная в 70-х годах прошлого столетия, с 80-х годов стала доступной для клинической медицины. Радиофармацевтические препараты, используемые при выполнении ПЭТ, являются естественными питательными веществами для клеток живого организма, их метаболитами или синтетическими аналогами, а включение в их состав радионуклидов не влияет на биохимические свойства. Основные показания для ПЭТ: диагностика первичных опухолей различных локализаций; определение распространенности метастатического поражения; планирование лучевой и таргетной терапии; прогнозирование течения заболевания и оценка эффективности противоопухолевого лечения. Динамика стандартного уровня поглощения изотопа (SUV – отношение аккумуляции РФП в опухолевом очаге к общей введенной в организм пациента активности) определяет эффективность проведенного лечения.

#### **Позитронная эмиссионная томография с $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкозой**

Наиболее широко в онкологической практике применяется синтетический аналог глюкозы –  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ). К сожалению, ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ обладает низкой диагностической эффективностью в отношении НЭО, так как большинство этих опухолей высоко дифференцированы и имеют низкий пролиферативный потенциал. Тем не менее ФДГ-позитивный результат диагностики нейроэндокринных неоплазий свидетельствует о низкой дифференцировке опухоли и неблагоприятном прогнозе. В исследовании T. Binderup et al. [13] было установлено, что чувствительность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ в идентификации НЭО не превышает 58 %, при этом положительные результаты ПЭТ ассоциировались с высоким относительным риском смерти – 10,3. В течение первого года наблюдения

за пациентами летальный исход зафиксирован у 13 (23 %) пациентов с позитивными результатами ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, тогда как из ПЭТ-негативной когорты умер только 1 (2 %) больной.

Значимыми предикторами общей выживаемости были обозначены иммуногистохимический показатель Ki67 и максимальное значение стандартного уровня поглощения РФП в опухоли (SUV максимальный), относительный риск летального исхода составил для показателя Ki67 – 2,6, а для SUV максимальный – 8,8. В свою очередь, при помощи мультивариантного анализа было установлено, что только максимальное значение SUV в опухоли действительно обладает прогностической ценностью и предсказывает длительную выживаемость без прогрессирования (относительный риск – 8,4,  $p < 0,001$ ). На основании результатов сравнительного анализа информативности сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{111}\text{In}$ -ДОТА-октреотидом, а также ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ было установлено, что наибольшей чувствительностью в отношении карциноидов обладает ССР [13]. Однако именно ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ позволяет обнаружить опухоли с высоким пролиферативным индексом, в которых, как правило, отсутствует накопление меченого октреотида.

Учитывая низкую чувствительность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ, для диагностики НЭО нашли широкое применение другие группы РФП:  $^{18}\text{F}$ -фтор-L-дигидроксифенилаланин,  $^{11}\text{C}$ -гидрокси-L-триптофан и лиганды соматостатиновых рецепторов, меченные  $^{68}\text{Ga}$ .

### **Позитронная эмиссионная томография с $^{18}\text{F}$ -ДОПА**

$^{18}\text{F}$ -фтор-L-дигидроксифенилаланин ( $^{18}\text{F}$ -ДОПА) – синтетический аналог предшественника норадреналина – фенилаланина. В основе фармакодинамики этого РФП лежит способность клеток нейроэктодермального происхождения к продукции катехоламинов и их депонированию в секреторных гранулах. В НЭО, образованных хромоаффинными клетками, как правило, отмечается высокий захват РФП  $^{18}\text{F}$ -ДОПА, что обеспечивает позитивную радионуклидную визуализацию патологического очага. Подобно своему биологическому аналогу,  $^{18}\text{F}$ -ДОПА транспортируется в опухолевую клетку при помощи трансмембранного переносчика аминокислот L-типа. Под действием L-аминокислотной декарбоксилазы происходит последовательное метаболическое превращение  $^{18}\text{F}$ -ДОПА в  $^{18}\text{F}$ -фтордопамин, а затем

во  $^{18}\text{F}$ -фторнорэпинефрин, который депонируется в секреторных гранулах. Для улучшения качества радионуклидного изображения опухоли перед исследованием пациенту назначают прием препарата «Карбидопа» – ингибитора L-аминокислотной декарбоксилазы, который препятствует внутриклеточным метаболическим превращениям  $^{18}\text{F}$ -ДОПА и способствует его накоплению в патологическом очаге.

В первую очередь РФП  $^{18}\text{F}$ -ДОПА используется для диагностики феохромоцитом и параганглиом. По данным Н. Minn et al. (2009), диагностическая точность метода в определении первичного очага составила 90 %, а при стадировании опухолевого процесса – 100 % [39]. К аналогичному выводу приходят F. Imani et al. [23]. В исследовании D. Taieb et al. (2008) по данным ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА удалось идентифицировать большее число опухолевых очагов феохромоцитомы и параганглиомы, чем по результатам сцинтиграфии с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ, что объясняется высокой разрешающей способностью ПЭТ [49]. Следует отметить, что при дедифференцировке метастазов злокачественной феохромоцитомы диагностическая эффективность  $^{18}\text{F}$ -ДОПА существенно уменьшается, в этом случае целесообразно назначение ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [25].

Впервые о возможности диагностики НЭО гастропанкреатодуоденальной области с помощью меченой ДОПА сообщается в исследовании, выполненном еще в 1995 г. [7]. На небольшой группе пациентов ( $n=22$ ) с рентгенологическими и биохимическими признаками НЭО поджелудочной железы были продемонстрированы истинно положительные результаты ПЭТ у 50 % больных. Ложноотрицательные данные наблюдались в случаях нефункционирующих неоплазий и при малых размерах инсулином. По данным S. Kauhanen et al. (2009),  $^{18}\text{F}$ -ДОПА-негативные результаты отмечены у пациентов с аденокарциномами [30]. В работе P. Jager [25] показано диагностическое превосходство ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА над сцинтиграфией с  $^{111}\text{In}$ -ДОТА-октреотидом в определении НЭО гастропанкреатодуоденальных карциноидов. На основании накопленного мирового опыта в работе V. Ambrosini et al. (2008) сформулированы показания к выполнению этой процедуры при опухолях желудочно-кишечного тракта [9]. Авторы подчеркивают, что исследование оправданно лишь при функционирующих карциноидах, в других клинических ситуациях целесообразно применять



ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ или с мечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам.

ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА высокоэффективна для определения рецидива медуллярного рака щитовидной железы и стадирования опухолевого процесса. Диагностическая точность процедуры существенно повышается при использовании совмещенной системы позитронно-эмиссионной и рентгеновской компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) [12, 30], при этом ПЭТ/КТ рекомендуют для стадирования заболевания в первую очередь пациентам, которым запланировано хирургическое лечение. ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ играет немаловажную роль для диагностики низкодифференцированной рецидивной опухоли медуллярного рака щитовидной железы, когда диагностическая эффективность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА весьма ограничена [12, 31].

Важным аспектом применения ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА остается топическая диагностика патологического очага в поджелудочной железе при фокальной форме врожденного гиперинсулинизма. Эта технология обладает чувствительностью 90 % и специфичностью 100 %, поэтому широко используется в зарубежных клиниках для планирования хирургического лечения этой патологии [40]. Между тем возможности ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА для идентификации диффузной формы гиперинсулинизма невысоки, поэтому перед назначением радиоизотопной процедуры оправдано выполнение генетического типирования с целью дифференциальной диагностики фокальной и диффузной форм врожденного гиперинсулинизма.

В зарубежной литературе имеются работы о возможности применения ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА у взрослых для определения инсулином и гиперплазии поджелудочной железы [29]. Получены весьма обнадеживающие результаты, подтверждающие высокую чувствительность ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА при определении инсулином и бета-клеточной гиперплазии поджелудочной железы по сравнению с анатомическими методами лучевой визуализации: КТ, МРТ, УЗИ [39]. При этом авторы рекомендуют воздержаться от премедикации карбидопой для повышения диагностической точности метода.

#### **Позитронная эмиссионная томография с $^{11}\text{C}$ -гидрокси-L-триптофаном**

Радиофармацевтический препарат  $^{11}\text{C}$ -гидрокси-L-триптофан представляет собой синтетический аналог аминокислоты – предшественника серотонина. Трансмембранный переносчик аминокислот

L-типа транспортирует  $^{11}\text{C}$ -гидрокси-L-триптофан в опухолевую клетку, в которой под воздействием L-аминокислотной декарбоксилазы происходит его последовательное метаболическое превращение в меченый серотонин, депонирование в секреторных гранулах и разрушение под действием моноаминоксидазы. Как и при исследовании с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА, улучшению качества скинтиграфического изображения способствует пероральный прием 200 мг карбидопы перед введением РФП.

В литературе имеется ограниченное число публикаций, посвященных ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -гидрокси-L-триптофаном при НЭО [32]. В исследованиях Н. Orlefors et al. (1998, 2005) продемонстрирована высокая чувствительность метода в обнаружении функционирующих карциноидных опухолей и их метастазов, а также ранней оценке эффективности таргетной терапии [42, 43]. По данным этих авторов, опухоли с максимальным размером от 6 мм до 3 см были диагностированы в 95 % (36/38) случаев при помощи ПЭТ, в 84 % – путем скинтиграфии с  $^{111}\text{In}$ -DOTA-октреотидом и у 79% пациентов по данным рентгеновской компьютерной томографии. Следует отметить, что специфичность ПЭТ составила 100 %. Причиной ложноотрицательных результатов явилась низкая дифференцировка опухоли и, соответственно, потеря атипичной клеткой способности к синтезу и депонированию серотонина. На основании результатов сравнительных исследований авторами сделано заключение, что основными показаниями к ПЭТ с  $^{11}\text{C}$ -гидрокси-L-триптофаном являются НЭО малых размеров (от 6 мм), подозрение на рецидив опухоли, а также диагностика инциденталом – случайно обнаруженных новообразований нейроэндокринной природы, независимо от их гормональной активности [48].

#### **Позитронная эмиссионная томография с лигандами соматостатиновых рецепторов, меченных $^{68}\text{Ga}$**

Разработка технологии получения радиофармацевтических препаратов генераторного производства для ПЭТ, к которым относится изотоп  $^{68}\text{Ga}$ , представляется весьма перспективным направлением в области радиофармацевтики. DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина, меченные  $^{68}\text{Ga}$ , занимают основную часть научно-практических разработок в области радиофармацевтических соединений на основе изотопа  $^{68}\text{Ga}$  [4]. В отличие от  $^{18}\text{F}$ -ДОПА и  $^{11}\text{C}$ -гидрокси-L-триптофана,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-пептиды

не участвуют в метаболизме клеток опухолевых, но предоставляют врачу важную информацию о плотности соматостатиновых рецепторов, которая, в свою очередь, необходима для выбора терапии. В настоящее время наиболее часто используемыми мечеными DOTA-конъюгированными пептидами для диагностики НЭО являются  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE. Высокая скорость фармакокинетических процессов  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС обеспечивает получение высококачественного скинтиграфического изображения уже через 1 ч после введения РФП. В публикациях, посвященных диагностическим возможностям  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС, показана исключительно высокая чувствительность метода (95–100 %) в определении нейроэндокринных неоплазий различных локализаций [17, 18, 22, 23, 26, 33].

Результаты сравнительного анализа информативности ССР с  $^{111}\text{In}$ -DOTA-октреотидом и ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС убедительно продемонстрировали преимущества последней в определении опухолевых очагов малых размеров и метастазов в лимфатических узлы и кости, чувствительность ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС (97 %) была существенно выше, по сравнению с ССР (52 %) и КТ (61 %) [18, 45]. Большой интерес представляют соединения  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC и  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE, первый из которых обладает более высоким сродством к соматостатиновым рецепторам 3-го субтипа и второй – к рецепторам 2-го субтипа по сравнению с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС [10]. Для обоих РФП установлена высокая чувствительность в определении метастазов различных локализаций [16, 44, 46]. Вывод о беспрецедентной диагностической эффективности ПЭТ и ПЭТ/КТ с мечеными DOTA-пептидами был впоследствии подтвержден результатами метаанализа 16 исследований, включавших в общей сложности 567 пациентов с НЭО [51]. Объединенная чувствительность метода достигала 93 % (95 % доверительный интервал – 91–95 %) и объединенная специфичность – 91 % (95 % доверительный интервал – 82–97 %). ПЭТ/КТ с мечеными DOTA-пептидами рекомендована в качестве первоочередного при подозрении на НЭО легочной и абдоминальной локализаций.

Сравнительные исследования информативности скинтиграфии с [ $^{111}\text{In}$ -DTPA]-октреотидом и ПЭТ с [ $^{67}\text{Ga}$ -DOTA]-TATE убедительно демонстрируют преимущество последней как по чувствительности

(85 % против 100 %), так и по специфичности (98 % против 100 %) [34, 47]. Также обнаружена более высокая чувствительность ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС по сравнению со скинтиграфией с  $^{123}\text{I}$ -МИБГ в определении первичного очага и метастазов злокачественной феохромоцитомы (91,7 % против 63,3 %) и нейробластомы (97,2 % против 90,7 %) [8]. При ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC было идентифицировано большее количество очагов, чем при исследовании с  $^{18}\text{F}$ -ДОПА (71 против 45), в том числе первичных новообразований (6 против 2) [9]. Похожие результаты получены в отношении  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE у 25 пациентов с высокодифференцированными злокачественными НЭО: чувствительность для ПЭТ с  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE была значительно выше, чем у  $^{18}\text{F}$ -ДОПА (96 % против 56 %) [21]. Следует отметить, что высокое накопление меченых DOTA-пептидов преимущественно наблюдается в нефункционирующих НЭО.

В последнее время в медицине активно развивается новая концепция – тераностика, которая объединяет в себе идентификацию и лечение НЭО путем создания «идеальной пары» диагностического и радиотерапевтического РФП. Примерами такой «идеальной пары» могут служить  $^{123}\text{I}$ -МИБГ и  $^{131}\text{I}$ -МИБГ,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-ТОС и  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-ТОС. Создание меченых пар, обладающих диагностическим и радиотерапевтическим свойствами, открывает возможности для индивидуализации и планирования пептидно-рецепторной радионуклидной терапии, позволяет преодолевать нежелательные различия в биодоступности и селективности лекарственных веществ.

Обобщая вышесказанное, следует отметить, что активное внедрение в клиническую практику инновационных радионуклидных технологий визуализации и терапии открывает широкие перспективы ранней диагностики, стадирования и эффективного лечения нерезектабельных форм нейроэндокринных опухолей различных локализаций.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Афанасьев С.Г., Авдеев С.В., Пак А.В. и др. Опыт лечения АКТГ-эктопированной опухоли легкого // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6 (36). С. 83–86.
2. Егоров А.В., Кузин Н.М. Вопросы диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4. С. 206–212.
3. Имяитов Е.Н. Эпидемиология и биология нейроэндокринных опухолей // Практическая онкология. 2005. Т. 6, № 4. С. 202–205.
4. Ларенков А.А., Кодина Г.Е., Брускин А.Б. Радионуклиды галлия в ядерной медицине: радиофармацевтические препараты на

основе изотопа  $^{68}\text{Ga}$  // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, № 5. С. 56–73.

5. Латыпов В.Р., Попов О.С., Вусик А.Н., Латыпова В.Н., Гейдаров Р.Я. Особенности и результаты хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 1 (37). С. 56–60.

6. Ширяев С.В. Эмиссионная томография в комплексной диагностике опухолевых поражений печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2009. 23 с.

7. Ahlstrom H., Eriksson B., Bergstrom M. et al. Pancreatic neuroendocrine tumours: Diagnosis with PET // Radiology. 1995. Vol. 195. P. 333–337.

8. Alexander K., Putzer D., Uprimny C. et al. Functional imaging in pheochromocytoma and neuroblastoma with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide positron emission tomography and  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2011. Vol. 38. P. 865–887.

9. Ambrosini V., Tomassetti P., Castellucci P. et al. Comparison between  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET for the detection of gastro-enteropancreatic and lung neuro-endocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008. Vol. 35. P. 1431–1438.

10. Antunes P., Ginj M., Zhang H. et al. Are radiogallium-labelled DOTA-conjugated somatostatin analogues superior to those labelled with other radiometals // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2007. Vol. 34. P. 982–993.

11. Bansal R., Tierney W., Carpenter S. et al. Cost effectiveness of EUS for preoperative localization of pancreatic endocrine tumors // Gastrointest. Endoscop. 1999. Vol. 49 (1). P. 19–25.

12. Beheshti M., Peocher S., Vali R. et al. The value of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT // Eur. Radiol. 2009. Vol. 19. P. 1425–1434.

13. Binderup T., Knigge U., Loft A., Federspiel B.  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors // Clin. Cancer Res. 2010. Vol. 16 (3). P. 978–985.

14. Esser J.P., Krenning E.P., Teunissen J.J. et al. Comparison of [(177) Lu-DOTA (0), Tyr (3)]octreotate and [(177) Lu-DOTA (0), Tyr (3)]octreotide: which peptide is preferable for PRRT? // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. Vol. 33. P. 1346–1351.

15. Ezziddin S., Logviniski T., Yong-Hing C. et al. Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. P. 223–233.

16. Fanti S., Ambrosini V., Tomassetti P. et al. Evaluation of unusual neuroendocrine tumours by means of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC PET // Biomed. Pharmacother. 2008. Vol. 62. P. 667–671.

17. Frilling A., Sotiropoulos G.C., Radtke A. et al. The impact of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC positron emission tomography/computed tomography on the multimodal management of patients with neuroendocrine tumors // Ann. Surg. 2010. Vol. 252. P. 850–856.

18. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT // J. Nucl. Med. 2007. Vol. 48. P. 508–518.

19. Gibril F., Curtis L.T., Termini B. et al. Primary cardiac gastrinoma causing Zollinger-Ellison syndrome // Gastroenterology. 1997. Vol. 112 (2). P. 567–574.

20. Gibril F., Reynolds J.C., Doppman J.L. et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its sensitivity compared with that of other imaging methods in detecting primary and metastatic gastrinomas // Ann. Intern. Med. 1996. Vol. 125. P. 26–34.

21. Haug A., Auernhammer C.J., Wängler B. et al. Intraindividual comparison of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE and  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2009. Vol. 36. P. 765–770.

22. Hofmann M., Maechke H., Borner R. et al. Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand ( $^{68}\text{Ga}$ )-DOTATOC: preliminary data // Eur. J. Nucl. Med. 2001. Vol. 28. P. 1751–1757.

23. Imani F., Agopian V.G., Auerbach M.S. et al.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA PET and PET/CT accurately localize pheochromocytomas // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 513–519.

24. Jacobson A.F., Deng H., Lombard J. et al.  $^{123}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine scintigraphy for the detection of neuroblastoma and pheochromocytoma: results of a meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95. P. 2596–2606.

25. Jager P., Chirakal R., Marriott C.J. et al.  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-Tyr3-octreotide PET in neuroendocrine tumors: basic aspects and emerging clinical applications // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 573–586.

26. Jindal T., Kumar A., Venkitaraman B. et al. Role of ( $^{68}\text{Ga}$ )-DOTATOC PET/CT in the evaluation of primary pulmonary carcinoids // Korean J. Intern. Med. 2010. Vol. 25. P. 386–391.

27. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2001. Vol. 86. P. 895–902.

28. Katlas G.A., Mukherjee J.J., Grossman A.B. The value of radiolabelled MIBG and octreotide in the diagnosis and management of neuroendocrine tumours // Ann. Oncol. 2001. Vol. 12. Suppl. 2. S. 47–50.

29. Kauhanen S., Seppanen M., Minn H. Fluorine- $^{18}\text{F}$ -L-dihydroxyphenylalanine ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or b-cell hyperplasia in adult patients // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 92. P. 1237–1244.

30. Kauhanen S., Seppanen M., Ovaska J. et al. The clinical value of [ $^{18}\text{F}$ ] fluorodihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrine tumors // Endocr. Relat. Cancer. 2009. Vol. 16. P. 255–265.

31. Koopmans K.P., de Groot J.W., Plukker J.T. et al.  $^{18}\text{F}$ -dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation // J. Nucl. Med. 2008. Vol. 49. P. 524–531.

32. Koopmans K.P., Neels O.C., Kema I.P. et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with  $^{18}\text{F}$ -dihydroxyphenylalanine and  $^{11}\text{C}$ -5-hydroxytryptophan positron emission tomography // J. Clin. Oncol. 2008. Vol. 26. P. 1489–1495.

33. Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulas V. et al. Evaluation of the pharmacokinetics of  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATOC in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC therapy // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2006. Vol. 33. P. 460–466.

34. Kowalski J., Henze M., Schuhmacher J. et al. Evaluation of positron emission tomography imaging using [ $^{68}\text{Ga}$ ]-DOTA-D Phe(1)-Tyr(3)-Octreotide in comparison to [ $^{111}\text{In}$ ]-DTPAOC SPECT. First results in patients with neuroendocrine tumors // Mol. Imaging Biol. 2003. Vol. 5. P. 42–48.

35. Kwekkeboom D., Krenning E.P., de Jong M. Peptide receptor imaging and therapy // J. Nucl. Med. 2000. Vol. 41. P. 1704–1713.

36. Kwekkeboom D.J., Teunissen J.J., Bakker W.H. et al. Radiolabeled somatostatin analog [ $^{177}\text{Lu}$ ]-DOTA0, Tyr3]octreotate in patients with endocrine gastroenteropancreatic tumors // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 2754–2762.

37. Lebtahi R., Cadiot G., Sarda L. et al. Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors // J. Nucl. Med. 1997. Vol. 6. P. 853–858.

38. McEwan A.J., Shapiro B., Sisson J.C. et al. Radio-iodobenzylguanidine for the scintigraphic location and therapy of adrenergic tumors // Semin. Nucl. Med. 1985. Vol. 15. P. 132–153.

39. Minn H., Kauhanen S., Seppanen M. et al.  $^{18}\text{F}$ -FDOPA: A Multiple-Target Molecule // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1915–1918.

40. Mohnik K., Blankenstein O., Minn H. et al. [ $^{18}\text{F}$ ]-DOPA positron emission tomography for preoperative localization in congenital hyperinsulinism // Horm. Res. 2008. Vol. 70. P. 65–72.

41. Nielsen J.T., Nielsen B.V., Rehling M. Location of adrenal medullary pheochromocytoma by  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine SPECT // Clin. Nucl. Med. 1996. Vol. 21. P. 695–699.

42. Orlefors H., Sundin A., Ahlstrom H. et al. Positron Emission Tomography with 5-hydroxytryptophan in Neuroendocrine tumors // J. Clin. Oncol. 1998. Vol. 16. P. 2534–2542.

43. Orlefors H., Sundin A., Garske U. et al. Whole-body ( $^{11}\text{C}$ )-5-hydroxytryptophan positron emission tomography as a universal imaging technique for neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin recep-

tor scintigraphy and computed tomography // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90. P. 3392–3400.

44. Prasad V., Ambrosini V., Hommann M. et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using <sup>68</sup>Ga-DOTA- NOC receptor PET/CT // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2010. Vol. 37. P. 67–77.

45. Putzer D., Gabriel M., Henninger B. et al. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1214–1221.

46. Raber M.N., Faintuch J., Abbruzzese J.L. et al. Continuous infusion 5-fluorouracil, etoposide and cis-diamminedichloroplatinum in patients with metastatic carcinoma of unknown primary origin // Ann. Oncol. 1991. Vol. 2. P. 519–520.

47. Srirajaskanthan R., Kayani I., Quigley A.M. The Role of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET in Patients with Neuroendocrine Tumors and Negative or Equivocal Findings on <sup>111</sup>In-DTPA-Octreotide Scintigraphy // J. Nucl. Med. 2010. Vol. 51. P. 875–882.

48. Sundin A. Nuclear imaging of neuroendocrine tumours // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. 2007. Vol. 21 (1). P. 69–85.

49. Taieb D., Tessonier L., Sebag F. et al. The role of <sup>18</sup>F-FDOPA and <sup>18</sup>F-FDG-PET in the management of malignant and multifocal pheochromocytomas // Clin. Endocrin. (Oxf). 2008. Vol. 69. P. 580–586.

50. Termanini B., Gibil F., Reynolds J.C. et al. Value of somatostatin receptor scintigraphy: a prospective study in gastrinoma of its effect on clinical management // Gastroenterology. 1997. Vol. 112. P. 335–347.

51. Treglia G., Castaldi P., Rindi G. Diagnostic performance of Gallium-68 somatostatin receptor PET and PET/CT in patients with thoracic and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a meta-analysis // Endocrine. 2012. Vol. 42. P. 80–87.

52. Wiseman G.A., Pacak K., O'Dorisio M.S. et al. Usefulness of <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the evaluation of patients with known or suspected primary or metastatic pheochromocytoma or paraganglioma: results from a prospective multicenter trial // J. Nucl. Med. 2009. Vol. 50. P. 1448–1454.

Поступила 30.08.13