

*В. Ю. Кундин, М. В. Сатыр, И. В. Новерко*

*Киевская городская клиническая больница «Киевский городской центр сердца»*

## СЦИНТИГРАФИЯ С АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫХ РЕЦИДИВОВ И МЕТАСТАЗОВ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В данной работе представлена эффективность сцинтиграфии с аналогами соматостатиновых рецепторов (радиофармпрепаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd) в диагностике рецидивов и метастазов нейроэндокринных опухолей (НЭО). Обследовано 23 пациента с НЭО в послеоперационном периоде. У 22 больных (97,5%) определено наличие метастазов опухоли, у 5 больных (21,7%) диагностирован рецидив. Получены диагностические изображения высокого качества. Сделаны выводы о высокой диагностической значимости исследований с  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd для определения рецидива НЭО, а также их региональных и отдаленных метастазов.

**Ключевые слова:** сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd, нейроэндокринные опухоли.

По данным мировой статистики, отмечается значительное увеличение заболеваемости нейроэндокринными новообразованиями (НЭО) всех локализаций и за последние 30 лет их количество увеличилось в 5 раз. НЭО часто диагностируются на распространенной стадии. Так, по данным реестра SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results), 50% больных на момент установления диагноза уже имеют локорегиональные или отдаленные метастазы. Наиболее частая локализация (~66%) – ЖКТ, преобладающее место расположения – слепая кишка (17,1%), прямая кишка (16,3%). Около 30% НЭО встречаются в бронхопульмональной системе.

Высокое содержание рецепторов соматостатина на клетках НЭО дало возможность разработать новый перспективный метод диагностики, который заключается в применении радионуклидов, связанных с молекулой аналога соматостатина. Этот метод исследования (сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов) может быть использована в таких случаях:

1. Диагностика первичной опухоли нейроэндокринного происхождения.
2. Диагностика распространенности заболевания.
3. Определение стадии и прогноза заболевания.
4. Определение показаний для радиометаболической или химиотерапии.
5. Контроль эффективности лечения.

Суть метода состоит в том, что НЭО в той или иной степени содержат различные типы сомато-

статинных рецепторов, и при введении радиофармпрепаратов (РФП) синтетических аналогов соматостатина происходит их специфическое накопление в опухоли, экспрессирующей 2, 3 и 5 подтипы рецепторов соматостатина. Чувствительность метода достаточно высокая – в среднем 85% и не зависит от размеров очага, позволяя выявить НЭО до 5 мм в диаметре и их отдаленные метастазы.

В последнее время сцинтиграфия с аналогами соматостатиновых рецепторов, меченными индием-111 ( $^{111}\text{In}$ -Octreotide) широко используется для диагностики НЭО в клинической ядерной медицине, однако  $^{111}\text{In}$  как радиоактивная метка имеет ряд недостатков. Это ограниченная доступность, высокая стоимость (вследствие циклотронного производства препарата), относительно высокая энергия гамма-квантов (245 кэВ), как следствие – снижение качества исследования, а также повышение лучевой нагрузки на пациента.

В связи с этим был создан препарат-аналог соматостатиновых рецепторов на основе радиоактивного технеция-99m ( $^{99m}\text{Tc}$ ). Этот радионуклид имеет ряд преимуществ по сравнению с  $^{111}\text{In}$ , а именно: генераторный метод получения, низкую энергию гамма-квантов (140 кэВ). В результате преclinical оценки было установлено, что РФП, меченному  $^{99m}\text{Tc}$  свойственна существенная специфичность и высокая афинность к рецепторам соматостатина.

$^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd – это РФП для диагностики опухолей, сверхэкспрессирующих рецепторы

соматостатина (особенно подтип 2 и в меньшей степени подтипы 3 и 5), которые можно представить с этим лигандом. РФП применяется для диагностики гастроэнтеропанкреатических НЭО GEP-NET; питуитарных аденом; опухолей, возникающих в симпатической системе (феохромцитомы, параганглиомы, нейробластомы, ганглионевромы и т. д.); сердцевинной карциномы щитовидной железы; препарат может быть потенциально полезен в случае других опухолей, экспрессирующих рецепторы соматостатина различной интенсивности, таких как: рак молочной железы, меланома, лимфомы, рак простаты, немелкоклеточный рак легкого, саркома, рак клеток почечного эпителия, дифференцированный рак щитовидной железы, астроцитомы в соответствии с WHO I–IV (включая многоформную глиобластому G-M), менингиомы, рак яичника.

**Цель исследования:** изучение возможностей использования сцинтиграфии с аналогами соматостатиновых рецепторов, а также ее эффективности в диагностике рецидивов и метастазов нейроэндокринных опухолей.

### Материал и методы

В отделении было обследовано 23 пациента с гистологически верифицированными нейроэндокринными образованиями в грудной, брюшной полости, а также полости малого таза после оперативного лечения. Средний возраст пациентов составлял  $48,4 \pm 8,6$  года. Среди обследованных женщины – 18 (78,3%), мужчины – 5 (21,7%). Все пациенты были прооперированы по поводу НЭО различных локализаций: аппендикс – 6 (26,1%), легкое – 4 (17,4%), поджелудочная железа – 4 (17,4%), 12-перстная кишка – 2 (8,7%), слепая кишка – 3 (13,1%), корень брыжейки тонкой кишки – 2 (8,7%), сигмовидная кишка – 1 (4,3%) и нисходящая ободочная кишка – 1 (4,3%). Предварительно всем пациентам был выполнен стандартный диагностический алгоритм, включающий физикальное обследование, компьютерную томографию органов грудной, брюшной полости и полости малого таза, лабораторные анализы, биопсия опухоли с последующим патогистологическим заключением, иммуногистохимическое исследование хромогранина А.

Препарат  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd был приготовлен согласно инструкции производителя («Polatom», Польша) с использованием элюата  $^{99m}\text{Tc}$ , полученного из генератора молибдена  $^{99}\text{Mo}$ , в качестве радиоактивной метки.  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd вводили активностью 370–740 МБк болюсно в локтевую вену. Через 60 мин после инъекции (ранняя фаза исследования) и 180 мин после инъекции (поздняя фаза исследования) пациентам проводилась сцинтиграфия в режиме «все тело» («Whole body»). Также через 180 мин после инъекции (сразу после сцинтиграфии в ре-

жиме «все тело») всем пациентам проводили однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ) органов грудной клетки, области живота или таза. Исследование проводили на гамма-камере Infinia Hawkeye, объединяющей в себе 1-срезовый компьютерный томограф с гамма-камерой Infinia. При сцинтиграфии в режиме «все тело» использовали коллиматор общего назначения, матрицу  $64 \times 64$  пикселей, 2 проекции (передняя и задняя). При ОФЭКТ использовали следующие установки: орбита движения циркулярная, положение детекторов под углом  $180^\circ$  друг к другу (H-mode position), направление движения детекторов – против часовой стрелки, коллиматор общего назначения, матрица  $128 \times 128$  пиксела, 120 проекций, экспозиция – 20 с на проекцию.

По данным ОФЭКТ с помощью программных средств системы Xeleris проводилась реконструкция аксиальных, фронтальных и сагиттальных срезов распределения накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd в тканях пациентов. Распределение РФП оценивали на всех срезах ОФЭКТ, просматривая их последовательно пошагово (толщина шага при ОФЭКТ составляла 0,4–0,8 см). При анализе полученных сцинтиграмм изучался характер накопления РФП в тканях пациентов, оценивался коэффициент относительного накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd в пораженной области по сравнению с окружающими тканями (фоном), в качестве которого использовали симметричные участки. Оценка накопления  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd проводилась по шкале Кренинга, которая свидетельствовала об уровне рецепторов соматостатина в опухоли. Стадия 2 по Кренингу – интенсивность накопления РФП в опухоли равна интенсивности его накопления в печени; стадия 3 – интенсивность накопления РФП в опухоли незначительно выше уровня его накопления в печени; стадия 4 – интенсивность накопления РФП в опухоли значительно превышает уровень его накопления в печени. Данные радионуклидного метода сопоставлялись со структурно-морфологическими изменениями, выявленными при компьютерной томографии.

### Результаты и обсуждение

На основании проведенных исследований у 22 (95,7%) пациентов были получены диагностические изображения высокого качества с интенсивной аккумуляцией РФП в различных участках, соответствующих регионарным и отдаленным метастазам. У 5 (21,7%) больных отмечалась фиксация туморотропного РФП в послеоперационной области, что свидетельствовало о наличии рецидива заболевания. Это были пациенты с НЭО кишечника.

По данным КТ у 17 (73,9%) больных после операции были определены метастазы опреде-

ленной локалізації. У 16 (69,6%) пацієнтів при планарній скінтіграфії і ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd були виявлені додаткові частки специфічного накоплення препарату, свідельствующие о метастатическом ураженні, раніше не виявленні на КТ. Всього було виявлено 35 часток, із них 2 частка (5,7%) со слабой фіксацією РФП (130%), що расценивалось як стадія 1 по Кренінгу; 12 часток (34,3%) с фіксацією РФП на рівні стадії 2; 8 часток (22,9%) – стадія 3 і 13 часток (37,1%) значительно інтенсивної фіксації РФП на рівні стадії 4.

У 1 (7,1%) пацієнта с НЭО легкого скінтіграфіческих даних о наявності вторичного специфічного нейроендокринного ураження получено не було, розподілення  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd соответствовало фізіологіческому. При компьютерній томографії даних, свідельствующих о метастатическом процесі, також не було получено.

*Стаття надійшла до редакції: 04. 08. 2013*

**В. Ю. Кундін, М. В. Сатур, І. В. Новерко**

*Київська міська клінічна лікарня «Київський міський центр серця»*

## СЦИНТИГРАФІЯ З АНАЛОГАМИ СОМАТОСТАТИНОВИХ РЕЦЕПТОРІВ У ДІАГНОСТИЦІ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ РЕЦИДИВІВ І МЕТАСТАЗІВ НЕЙРОЕНДОКРИННИХ ПУХЛИН

У даній роботі представлена ефективність скінтіграфії з аналогами соматостатинових рецепторів (радіофармпрепаратів  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd) в діагностиці рецидивів і метастазів нейроендокринних пухлин (НЭО). Обстежено 23 пацієнта з НЭО в післяопераційному періоді. У 22 хворих (97,5%) визначено наявність метастазів пухлини, у 5 хворих (21,7%) діагностовано рецидив. Отримано діагностичні зображення високої якості. Зроблено висновки про високу діагностичну значущість досліджень з  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd для визначення рецидиву НЭО, а також їх регіональних та віддалених метастазів.

**Ключові слова:** скінтіграфія з аналогами соматостатинових рецепторів,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd, нейроендокринні пухлини.

**V. Yu. Kundin, M. V. Satyr, I. V. Noverko**

*Kyiv city clinical hospital «Kyiv city heart center»*

## SCINTIGRAPHY WITH ANALOGUES OF SOMATOSTATIN RECEPTORS IN DIAGNOSTIC OF POSTOPERATION RELAPSES AND METASTASES OF NEUROENDOCRINE TUMORS

The efficacy of scintigraphy with analogues of somatostatin receptors ( $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd) in diagnostic of postoperation relapses and metastases of neuroendocrine tumors (NET) were presented in this work. 23 patients with NET in the postoperatoin period were examined. Metastasis were identified in 22 patients (97,5%) and relapse was identified in 5 patients (21,7%). High quality diagnostic images were obtained.

Conclusions about high diagnostic significance of examinations with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd for determination either relapse or region and distant metastases of the NET are made.

**Keywords:** scintigraphy with analogs of somatostatin receptors,  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd, neuroendocrine tumors.

Таким образом, у 97,5% пацієнтів с НЭО различных локалізацій определено наличие рецидива захворювання или метастатического ураження различных локалізацій.

### Выводы

1. Скінтіграфія с РФП  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd имеет высокую діагностическую цінність для оцінки наявності регіональних и отдалених метастазов НЭО, поскольку обладает достаточно высокой чувствительностью и специфичностью, не зависит от размеров патологического очага, позволяя получать діагностические зображення високого качества. 2. Учитывая полученные результаты, скінтіграфію с  $^{99m}\text{Tc}$ -Tectrotyd целесообразно применять для определения распространённости и стадії захворювання, оцінки прогноза, определения показаний для радиометаболической или химиотерапии и контроля эффективности лечения.