

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ БИОХИМИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ И ПЭТ/КТ С ^{68}Ga -DOTATATE ПРИ ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ БОЛЬНЫХ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

¹Н. А. Носов[✉], ¹С. А. Попов[✉], ^{1,2}Е. В. Розенгауз[✉], ¹А. А. Станжевский[✉], ¹Д. А. Гранов[✉],
¹Д. Н. Майстренко[✉]

¹Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия

²Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

ВВЕДЕНИЕ: Диспансерное наблюдение пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы (НЭО ПЖ), остается малоизученным и актуальным. Роль онкомаркеров как показателей рецидива, а также взаимосвязь распространенности заболевания при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE и уровнями онкомаркеров изучена в единичных публикациях.

ЦЕЛЬ: Определить значение онкомаркеров и лучевых методов исследования при динамическом наблюдении больных с НЭО ПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE выполнена у 73 пациентов с диагнозом НЭО ПЖ: 57 пациентов (78%) получали лечение ранее, у 16 пациентов (22%) проводилось первичное стадирование. Изучены уровни серотонина и хромогранина-А (ХгА) на момент ПЭТ/КТ и на момент начала заболевания, а также МСКТ и МРТ-архивы, выполненные в течение 2 мес до ПЭТ/КТ.

Статистика: Для корреляций использовали коэффициент Спирмана. Для определения уровней онкомаркеров, при которых рекомендуется назначать ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, проведен ROC-анализ. Результат ROC-анализа представлен с 95% доверительным интервалом.

РЕЗУЛЬТАТЫ: При МСКТ и МРТ метастазы диагностированы у 45 пациентов (61,6%), при ПЭТ/КТ очаги выявлены у 56 пациентов (76,7%), из них у 13 человек отмечены метастазы других анатомических локализаций, поражение которых не было выявлено ранее. Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE к НЭО ПЖ — 94,8%, специфичность — 93,3%. При ROC-анализе площадь под кривой составила для серотонина 0,8 (ДИ 95% 0,676–0,924), для ХгА 0,81 (ДИ 95% 0,695–0,925). Отмечена слабая взаимосвязь между степенью повышения онкомаркеров и числом очагов: для серотонина $r=0,32$ ($p<0,05$), для ХгА $r=0,298$ ($p<0,05$). Не выявлено корреляции между числом очагов и индексом пролиферативной активности опухоли (Ki67). Также для всех локализаций очагов не выявлено зависимости SUV_{max} от уровней маркеров и Ki67.

ОБСУЖДЕНИЕ: В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE выявила больше метастазов, чем рутинные методы, благодаря этому скорректирован план лечения и объемы оперативных вмешательств. Повышение уровней онкомаркеров с большой долей вероятности свидетельствует о рецидиве заболевания. Однако низкий коэффициент корреляции Спирмана между числом очагов и уровнями серотонина и ХгА не позволяет достоверно предположить распространенность опухолевого процесса по величине этого подъема. Также не выявлено значимой взаимосвязи между распространенностью опухоли и уровнями исследуемых онкомаркеров.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ: ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE обладает более высокой точностью в диагностике НЭО ПЖ, чем рутинные методы визуализации. В сочетании с определением уровней онкомаркеров повышается вероятность обнаружения опухолевых очагов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нейроэндокринная опухоль, поджелудочная железа, ПЭТ/КТ, ^{68}Ga -DOTATATE, серотонин, хромогранин-А, ROC-анализ

*Для корреспонденции: Носов Николай Алексеевич, e-mail: mr.claus93@gmail.com

Для цитирования: Носов Н.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В., Станжевский А.А., Гранов Д.А., Майстренко Д.Н. Клиническое значение биохимических маркеров и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE при динамическом наблюдении больных с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы: ретроспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2022. Т. 13, № 4. С. 38–45, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-38-45>.

CLINICAL VALUE OF BIOCHEMICAL MARKERS AND ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT IN THE FOLLOW-UP OF PATIENTS WITH PANCREATIC NEUROENDOCRINE TUMORS: A RETROSPECTIVE STUDY

¹Nikolai A. Nosov^{*}, ¹Sergei A. Popov[®], ^{1,2}Evgenii V. Rozengauz[®], ¹Andrei A. Stanzhevskii[®],
¹Dmitrii A. Granov[®], ¹Dmitrii N. Maystrenko[®]

¹Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies, St. Petersburg, Russia

²North-Western State Medical University named after I. I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

INTRODUCTION: Follow-up of patients with pancreatic neuroendocrine tumors (p-NETs) remains little studied and relevant. The role of tumor markers as indicators of recurrence, as well as the relationship between the prevalence of the disease in ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT and levels of tumor markers, has been studied in a few publications.

OBJECTIVE: To determine the significance of markers and visualization methods in the follow-up of patients with p-NETs.

MATERIALS AND METHODS: ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT was performed in 73 patients diagnosed with pancreatic NET: 57 patients (78%) were previously treated, 16 patients (22%) underwent primary staging. The levels of serotonin and chromogranin-A (CgA) were studied at the time of PET/CT and at the onset of the disease. CT and MRI were performed within 2 months before PET/CT.

Statistics: Spearman's coefficient was used for correlations. To determine the levels of markers at which it is recommended to enroll ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, a ROC-analysis was performed. The result of the ROC-analysis is presented with a 95% confidence interval.

RESULTS: CT and MRI revealed metastases in 45 patients (61.6%), PET/CT revealed foci in 56 patients (76.7%), of which 13 patients had metastases of other anatomical locations, which were not previously detected. Sensitivity of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT to pancreatic NET is 94.8%, specificity is 93.3%. In ROC-analysis, the area under the curve was 0.8 for serotonin (CI95% 0.676–0.924), for CgA 0.81 (CI95% 0.695–0.925). A weak relationship was revealed between the degree of oncomarkers increase and the number of foci: for serotonin $r=0.32$ ($p<0.05$), for CgA $r=0.298$ ($p<0.05$). No correlation was found between the number of foci and the tumor proliferative activity index (Ki67). Also, for all foci localizations, there was no dependence of SUV_{max} on the levels of markers and Ki67.

DISCUSSION: In our study, ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT revealed more metastases than routine methods, due to this, the treatment plan and the volume of surgical interventions were adjusted. An increase in the levels of tumor markers highly likely indicates a relapse of the disease. However, the low Spearman correlation coefficient between the number of foci and the levels of serotonin and CgA does not allow us to assume the prevalence of the tumor process by the degree of this rise. In addition, no significant relationship was found between the prevalence of the tumor and the levels of the studied tumor markers.

CONCLUSION: ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT has higher accuracy in the diagnosis of p-NETs than routine imaging methods. In combination with the determination of the tumor markers levels, the probability of detecting tumor foci increases.

KEYWORDS: neuroendocrine tumor, pancreas, PET/CT, ^{68}Ga -DOTATATE, serotonin, chromogranin-A, ROC-analysis

*For correspondence: Nikolai A. Nosov, e-mail: mr.claus93@gmail.com

For citation: Nosov N.A., Popov S.A., Rozengauz E.V., Stanzhevskii A.A., Granov D.A., Maystrenko D.N. Clinical value of biochemical markers and ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in the follow-up of patients with pancreatic neuroendocrine tumors: a retrospective study // *Diagnostic radiology and radiotherapy*. 2022. Vol. 13, No. 4. P. 38–45, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2022-13-4-38-45>.

Введение. Основная задача диспансерного наблюдения за пролеченными пациентами — раннее выявление прогрессирования заболевания. Согласно рекомендациям Министерства здравоохранения РФ и Ассоциации онкологов России (2020 г.) после проведенного радикального лечения у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, в числе прочих лабораторно-инструментальных методов исследований ведется контроль уровней онкомаркеров. Повышение уровня онкомаркеров выше уровня референсных значений либо кратное повышение в пределах этих значений помогает заподозрить рост опухолевой ткани и направить пациента на лучевое обследование. Хотя диспансерное наблюдение является важным этапом ведения пациентов, этот этап остается малоизученным и актуальным.

Среди всех новообразований поджелудочной железы (ПЖ) нейроэндокринные опухоли (НЭО) выявляются у 4–7% больных [1, с. 427]. Выявляемость НЭО ПЖ возрастает благодаря совершенствующимся методам диагностики [2, с. 793; 3, с. 31]. Прогноз зависит от степени дифференцировки опухоли. Классификация НЭО ПЖ по степени дифференцировки (Grade 1, 2, 3) основывается на индексе пролиферативной активности опухоли (Ki-67). Высокодифференцированные опухоли (G1, G2) характеризуются медленным ростом, в то время как низкодифференцированные опухоли (G3) имеют более высокую пролиферативную активность [4, с. 105]. Этот показатель напрямую влияет на лечение и обязательно оценивается у всех пациентов.

Отдаленные метастазы НЭО определяются у 40–50% пациентов, чаще встречается вторичное поражение печени и регионарных лимфоузлов (ЛУ), реже случаются метастазирование в легкие, головной мозг, кости, а также экстраорганные метастазы в брюшную полость [5, с. 174; 6, с. 3; 7, с. 10]. И поэтому так важно иметь точный метод визуализации опухоли.

Онкомаркеры важны для диагностики и наблюдения за пациентами с НЭО, особенно после лечения местнораспространенного и/или метастатического заболевания. При диспансерном наблюдении за пациентами с НЭО используется несколько онкомаркеров: серотонин, хромогранин-А (ХгА), панкреатический полипептид (ПП), нейрон-специфическая енолаза (НСЕ) в плазме и суточные уровни 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче в зависимости от локализации первичной опухоли [8, с. 154; 9, с. 126]. Наиболее часто в клинической практике назначают анализ серотонина и ХгА в крови. Чувствительность и специфичность различных онкомаркеров зависят от локализации первичной опухоли, при этом, по данным литературы, ХгА в основном используется у пациентов с НЭО поджелудочной железы и тонкой кишки, НСЕ наиболее информативна у пациентов с низкодифференцированными НЭО, а 5-ОИУК и серотонин — у пациентов с карциноидным синдромом. Уровень онкомаркеров зависит и от других факторов, не связанных с опухолью, таких как функция почек и наличие атрофического гастрита для ХгА, а также диетические факторы и медикаментозное лечение для 5-ОИУК [10, с. 230]. Определение, точно ли повышенные онкомаркеры НЭО отражают наличие заболевания, было ограничено диагностической точностью «золотого стандарта», используемого для оценки наличия заболевания. В результате этих ограничений отсутствует консенсус в отношении значимости этих онкомаркеров для оценки распространенности опухолевого процесса у пациентов с НЭО [11, с. 440; 12, с. 579].

Клетки высокодифференцированных НЭО ПЖ имеют на своей поверхности соматостатиновые рецепторы (SSTR), которые стали мишенью для визуализации НЭО. ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом долгое время использовалась для первичной диагностики и динамического наблюдения за пациентами с НЭО. Позже ее заменил более совершенный метод — ПЭТ/КТ. Специально для диагностики НЭО разработаны радиофармпрепараты (РФП) на основе ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC и ^{68}Ga -DOTATOC). ПЭТ/КТ с этими РФП демонстрирует гораздо большую чувствительность и специфичность, чем ОФЭКТ, МСКТ и МРТ, позволяет провести информативное стадирование и зафиксировать активность опухолевых очагов. Таким образом, результаты исследования могут влиять на тактику ведения пациентов [2, с. 32; 13, с. 1950].

Однако эти препараты изучены в части первичной диагностики, в то время как для диспансерного этапа исследований проведено мало.

Недостаточно исследована роль онкомаркеров как показателей рецидива НЭО ПЖ. Взаимосвязь распространенности заболевания по данным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE и уровнями онкомаркеров изучена в единичных публикациях. Не проводился расчет оптимальных уровней наиболее часто используемых онкомаркеров (серотонин и ХгА в крови), при превышении которых следует назначать ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, поскольку существенно повышается вероятность выявления опухолевого процесса. Также не определена чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE к НЭО ПЖ.

Цель. Определить значение онкомаркеров и лучевых методов исследования при динамическом наблюдении больных с НЭО ПЖ.

Задачи:

1) сравнить информативность МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE у пациентов с НЭО ПЖ в зависимости от наличия или отсутствия повышения уровней серотонина и ХгА в анамнезе;

2) определить диагностическую точность серотонина и ХгА как показателей наличия рецидива НЭО ПЖ; рассчитать уровни данных онкомаркеров, при которых рекомендуется назначать ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE;

3) выявить зависимость между числом очагов патологического накопления (ОПН), уровнем накопления ^{68}Ga -DOTATATE на ПЭТ/КТ и уровнями серотонина и ХгА у пациентов с диагнозом НЭО ПЖ.

Материалы и методы. Добровольное информированное согласие получено от каждого пациента. С марта 2016 по апрель 2022 г. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE выполнена у 73 пациентов с установленным диагнозом НЭО ПЖ, получавшим до этого различное лечение — $n=57$, 78% (хирургическое, химиотерапевтическое, эндоваскулярное, гормональное или в комбинации), а также у 16 пациентов (22%), которые не получали противоопухолевого лечения. У всех пациентов диагноз подтвержден гистологически и иммуногистохимически. Получены результаты исследования сыворотки крови на серотонин и ХгА в начале заболевания и на момент выполнения ПЭТ/КТ. Определение уровня онкомаркеров проведено не ранее чем за 1 мес до ПЭТ/КТ. Повышение указанных онкомаркеров на момент обнаружения опухоли отмечено у 36 пациентов. Также проанализированы результаты МСКТ и МРТ, выполненные не ранее чем за 2 мес до ПЭТ/КТ.

Радикальное хирургическое лечение проведено у 52 пациентов (71,2%). Гормональная терапия аналогами соматостатина длительного действия на момент выполнения ПЭТ/КТ проводилась у 25 пациентов (34,2%). Ремиссия была подтверждена длительным наблюдением (от 7 до 24 мес) у 32 пациентов (43,8%), системная терапия им не проводи-

лась. По данным МСКТ и МРТ опухолевые очаги диагностированы у 46 пациентов. Распределение пациентов по стадиям заболевания было следующим: 1 стадия ($n=12$, 16,4%), 2 стадия ($n=15$, 20,5%), 3 стадия ($n=6$, 8,3%), 4 стадия — самая многочисленная ($n=40$, 54,8%). По степени дифференцировки преобладали опухоли Grade 2 ($n=53$, 72,6%), опухоли Grade 1 выявлены у 15 пациентов (20,5%), группа с Grade 3 небольшая — 5 пациентов (6,9%). Карциноидный синдром отмечен у 5 пациентов (6,8%).

Онкомаркеры. Уровни серотонина в крови определены методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, уровни ХгА — посредством иммуноферментного анализа. Для удобства представления результатов уровни маркеров были разделены на градации в соответствии с референсными значениями, указанными в результатах анализов: до верхней границы нормы включительно — 1N, выше верхней границы нормы до удвоенной нормы — 2N и т.д. Референсные значения серотонина составили 50–220 нг/мл, ХгА — 0–100 мкг/л. На момент выполнения ПЭТ/КТ уровень серотонина в крови превышал 1N у 22 пациентов, уровень ХгА — у 36.

Исследования ПЭТ/КТ проведены по стандартной методике, рекомендованной Европейским обществом ядерной медицины (EANM) [14, с. 1595]. За очаги повышенного накопления (ОПН) приняты фокусы гиперфиксации $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$, не характерные для физиологического уровня в данной анатомической локализации. У каждого пациента с «положительным» ПЭТ-сканом произведен подсчет общего числа ОПН, а также уровней стандартизованного показателя захвата в ОПН — SUV lean body mass (SUV_{lbm}), среди данных значений для расчетов выделялось наибольшее (SUV_{max}) для каждой анатомической локализации (поджелудочная железа, печень, лимфоузлы, кости). Сопоставлено число пациентов, у которых выявлены метастазы при МСКТ и МРТ, с числом пациентов с «положительными» ПЭТ-сканами.

Контроль опухолевых очагов осуществляли различными способами. Опухолевая природа ОПН подтверждена при исследовании операционного материала после резекций, а также путем ПЭТ/КТ или МСКТ и МРТ в динамике. После первой ПЭТ/КТ у 37 пациентов из 73 исследование проведено еще один и более раз. Повторные МСКТ и МРТ выполнены у 36 пациентов через 3–5 мес, где также подтверждали наличие или отсутствие опухолевых очагов.

Статистическая обработка. Для оценки корреляций использован коэффициент Спирмана. Для определения уровней исследуемых маркеров, при которых значительно возрастает вероятность выявления ОПН на ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ проведен ROC-анализ (Receiver operator characteristic). Результат ROC-анализа представлен с 95%

доверительным интервалом (95% ДИ). Статистическая обработка данных выполнена в IBM SPSS Statistics 26.

Результаты. *Диагностическая ценность ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$.* ОПН выявлены у 56 (76,7%) из 73 обследованных пациентов. Среди них у 55 (75,3%) пациентов опухолевая природа ОПН подтверждена различными способами, указанными выше. Одному пациенту назначена повторная ПЭТ/КТ через 6 мес, дополнительно проведена МСКТ с контрастированием. При ПЭТ/КТ у пациента выявлен ОПН в печени, суммируя данные динамического наблюдения и других методов визуализации, установлен диагноз — фокальная нодулярная гиперплазия.

ОПН не выявлено у 17 пациентов. При дальнейшем наблюдении у 14 пациентов не выявлялось рецидива опухоли, ремиссия была подтверждена. Однако, согласно представленным МРТ, у трех пациентов в печени определялись единичные мелкие очаги размерами до 8 мм, которые подтверждались дальнейшим течением заболевания: при повторных МРТ через 4–5 мес отмечен рост до 12–14 мм. Таким образом, из всех ПЭТ/КТ исследований получено: 55 истинно положительных, 14 истинно негативных, один ложноположительный и три ложнонегативных результата. Чувствительность ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ к НЭО ПЖ составила 94,8%, специфичность — 93,3%.

Сравнение методов визуализации. При помощи МСКТ и МРТ метастазы выявлялись у 45 пациентов (61,6%), при ПЭТ/КТ ОПН выявлены у 56 пациентов (76,7%), из них у 13 пациентов выявлялись метастазы других анатомических локализаций, поражение которых не было выявлено при рутинных методах визуализации.

При исследовании группы пациентов, не проходивших лечение ($n=16$, 22%), выявлено, что у 9 из них повышен уровень хотя бы одного из двух изучаемых онкомаркеров, у 7 — онкомаркеры в пределах 1N. При МСКТ и МРТ метастазы диагностированы у 5 пациентов с уровнем маркеров в пределах 1N, и у 9 с уровнем выше 1N. При ПЭТ/КТ ОПН выявлены у 7 пациентов с уровнем маркеров до 1N и у 8 пациентов с уровнем выше 1N.

В группе пациентов, получавших лечение ($n=57$, 78%), у 30 отмечено повышение хотя бы одного из маркеров, у 27 уровни не выше 1N. Результаты методов визуализации представлены в табл. 1.

Из табл. 1 следует, что при ПЭТ/КТ выявлено больше пациентов с метастазами, чем при МСКТ и МРТ, как в группе 1N, так и в группах выше 1N. Выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем маркеров при проведении ПЭТ/КТ на момент выявления заболевания также отмечалось их повышение. Напротив, пациенты с уровнями маркеров в пределах 1N не демонстрировали повышенный уровень и в момент выявления опухоли.

Таблица 1

Распределение пациентов в зависимости от наличия биохимического рецидива и результатов МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$

Table 1

Distribution of patients depending on the presence of biochemical recurrence and CT, MRI and $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ PET/CT results

Параметры	57 пациентов	
	в пределах 1N	выше 1N
Уровни онкомаркеров	27 (47%)	30 (53%)
Метастазы при МСКТ и МРТ	10 (17,5%)	18 (31,6%)
ОПН при ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$	14 (24,6%)	27 (47,4%)

Условные обозначения: ОПН — очаги патологического накопления, 1N — уровень онкомаркеров до верхней границы нормы включительно.

Symbols: ОПН — foci of pathological uptake, 1N — the level of tumor markers up to the upper limit of normal, inclusive.

Серотонин и ХгА как показатели рецидива. ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ показала высокую чувствительность даже при уровнях маркеров 1N.

при которых чувствительность маркеров повышается, при сохранении достаточной специфичности: серотонин — 103 нг/мл (чувствительность — 73%,

Таблица 2

Распределение пациентов по степени повышения онкомаркеров и результатов ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$

Table 2

Distribution of patients according to the degree of tumor markers increase and $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$ PET/CT results

Градация	Результат ПЭТ/КТ	73 пациента	
		серотонин	хромогранин-А
1N	Всего	51 (69,9%)	37 (50,7%)
	Положительных	35	24
	Негативных	16	13
2N	Всего	12 (16,4%)	20 (27,4%)
	Положительных	11	16
	Негативных	1	4
3N	Всего	3 (4,1%)	7 (9,6%)
	Положительных	3	7
	Негативных	0	0
>3N	Всего	7 (9,6%)	9 (12,3%)
	Положительных	7	9
	Негативных	0	0

Условные обозначения: уровни онкомаркеров до верхней границы нормы включительно — 1N, выше верхней границы нормы до удвоенной нормы — 2N и т.д.

Symbols: levels of tumor markers up to the upper limit of the normal inclusive — 1N, above the upper limit of the normal up to the double normal — 2N, etc.

Из табл. 2 следует, что у большинства пациентов, направленных на ПЭТ/КТ, уровни серотонина и ХгА находились в пределах референсных значений. Также в группе 1N большинство результатов исследований были «положительными».

Наименьшие уровни маркеров, при которых зарегистрированы ОПН: серотонин — 60 нг/мл, ХгА — 18 мкг/л. Достоверность уровней серотонина и ХгА как маркеров рецидива заболевания оценена посредством ROC-анализа. Площадь под кривой составила для серотонина 0,8 (95% ДИ 0,676–0,924), для ХгА 0,81 (95% ДИ 0,695–0,925). При современных наиболее часто используемых референсных значениях 220 нг/мл для серотонина чувствительность составила 39%, а специфичность — 93%. Для ХгА при 100 мкг/л чувствительность — 59%, специфичность — 77%. Рассчитаны значения,

специфичность — 71%), ХгА — 66 мкг/л (чувствительность — 82%, специфичность — 76%).

Корреляция уровней онкомаркеров и результатов ПЭТ/КТ с $^{68}\text{Ga-DOTATATE}$. При ПЭТ/КТ ОПН выявлены в различных анатомических областях. Также в табл. 3 представлены диапазоны уровней SUV_{max} для каждой локализации с медианными значениями.

В табл. 3 показано, что у наибольшего числа пациентов диагностировано поражение печени и лимфатических узлов. Отмечались отдаленные метастазы в кости. Исследована взаимосвязь между уровнями биомаркеров и числом ОПН, выявляемых при ПЭТ/КТ. Расчет коэффициента корреляции Спирмана показал слабую взаимосвязь между степенью повышения маркеров и числом ОПН при ПЭТ/КТ: для серотонина $r=0,32$ ($p<0,05$), для ХгА

Таблица 3
Распределение очагов повышенного накопления по органам и уровни SUV_{max}

Table 3
Distribution of pathological foci by organs and SUV_{max} levels

Орган	73 пациента	
	число пациентов	SUV_{max} от-до (медиана)
Поджелудочная железа	30 (41,1%)	5,52–95,29 (18,6)
Печень	34 (46,6%)	6,25–86 (22,7)
Лимфоузлы	29 (39,7%)	3,72–68 (13,5)
Кости	9 (12,3%)	3,9–42,4 (13,6)

$r=0,298$ ($p<0,05$). Не выявлено корреляции между числом ОПН и индексом пролиферативной активности опухоли (Ki67). Также для всех локализаций ОПН не выявлено зависимости SUV_{max} от уровней маркеров и Ki67.

Обсуждение. Рестадирирование при помощи ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$. В работе исследованы особенности ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$ у пациентов с НЭО ПЖ: первичных и получавших лечение. В нашем исследовании ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$ выявила больше метастазов, чем рутинные методы, благодаря этому скорректирован план лечения и объемы оперативных вмешательств. Сравнение информативности ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$ и рутинных методов визуализации в отношении НЭО встречается во многих публикациях [8, с. 153; 15, с. 3179; 16, с. 212]. Результаты этих исследований позволили включить ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина в зарубежные и российские клинические рекомендации.

Влияние ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$ на тактику ведения больного активно изучается. Одна из самых крупных работ включает 728 пациентов как с подтвержденными НЭО, так и подозрением на диагноз. Целью ПЭТ/КТ чаще являлись стадирование (23,4%) и контроль лечения (24,4%). Чувствительность ПЭТ/КТ составила 97%, специфичность — 95,1%. Результаты обследования привели к изменению тактики у 40,9% пациентов, в основном за счет дополнительно выявленных метастазов. Чаще всего вместо хирургической тактики переходили к системной терапии. Выявлены статистически достоверные различия выживаемости пациентов с НЭО G1, G2 и G3, а также между пациентами, имеющими только висцеральные метастазы, и имеющими не только висцеральные, но и костные метастазы. Авторы заявляют, что ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$ — безопасное исследование, которое влияет на тактику лечения. Выживаемость зависит от локализации метастазов [17, с. 34]. Однако в этой работе не проводился анализ влияния распространенности опухоли на уровни онкомаркеров. В нашем исследовании при ПЭТ/КТ по сравнению с МСКТ

и МРТ выявлено больше пациентов с наличием опухоли на 11 человек. Картина заболевания была скорректирована за счет обнаружения отдаленных метастазов других анатомических локализаций у 13 человек. Таким образом, благодаря более точной оценке распространенности заболевания был изменен план лечения у трети обследованных пациентов.

По данным крупного метаанализа, включавшего 416 пациентов из 10 оригинальных статей, чувствительность ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$ составила 96%, а специфичность — 100% [18, с. 389]. В нашем исследовании отмечается схожая тенденция: чувствительность — 94,8%, специфичность — 93,3%.

По результатам доступных публикаций SUV_{max} в очагах НЭО Grade 1 и 2 существенно не различаются [19, с. 14; 20, с. 984]. Одно из последних исследований выполнено у 40 пациентов, из них 19 с НЭО ПЖ. Значимой корреляции между SUV_{max} и индексом Ki67 ($r=0,011$) не выявлено [19, с. 14]. Другое, более крупное исследование проведено у 126 больных с НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), из них 45 человек с НЭО ПЖ. В группе с НЭО ПЖ не выявлено существенной зависимости между индексом Ki67 и SUV_{max} ($r=-0,241$, $p=0,05$) [20, с. 984]. В проведенном нами исследовании зависимости общего числа ОПН и SUV_{max} от индекса Ki67 как в целом по пациентам, так и по отдельным анатомическим локализациям (ПЖ, печень, лимфоузлы, кости) не выявлено. Такой результат может быть связан с небольшим числом пациентов с НЭО ПЖ Grade 3–5 больных. Однако в приведенных публикациях не оценивалась роль онкомаркеров как показателей рецидива НЭО ПЖ.

Роль онкомаркеров. Повышение уровней биохимических онкомаркеров в крови серотонина и ХгА у пациентов с НЭО ПЖ обычно связывают с прогрессированием опухоли. При проведении ROC-анализа получена достаточно большая площадь под кривой как для серотонина, так и для ХгА. Можно сделать вывод, что резкое повышение уровня этих маркеров с большой долей вероятности свидетельствует о рецидиве заболевания. Однако низкий коэффициент корреляции Спирмана между числом ОПН и уровнями серотонина и ХгА не позволяет достоверно предположить распространенность опухолевого процесса по величине этого подъема. Также не выявлено значимой взаимосвязи между SUV_{max} в ОПН и уровнями исследуемых онкомаркеров.

Наибольшее число пациентов с «положительными» ПЭТ/КТ-сканами отмечено в группе 1N. Поскольку $^{68}Ga-DOTATATE$ имеет аффинитет к соматостатиновым рецепторам, которые находятся на поверхности клеток НЭО, ПЭТ/КТ позволяет выявлять мелкие опухолевые очаги, в том числе и метастазы без измененной структуры органа. При ПЭТ/КТ выявлено больше пациентов с опухолевыми очагами ($n=55$), чем при МСКТ и МРТ ($n=46$). Согласно многим публикациям, ПЭТ/КТ с $^{68}Ga-DOTATATE$ помогает

выявить больше опухолевых очагов, чем рутинные методы визуализации. В нашем исследовании в группах 2N, 3N и >3N отмечается существенное увеличение доли положительных результатов. Это свидетельствует, что изучаемые маркеры являются предиктором наличия ОПН на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE.

Изучению взаимосвязи уровней биохимических маркеров и распространенности опухолевого процесса на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE посвящены единичные публикации. В единственное крупное исследование вошло 232 пациента с НЭО разных локализаций. В группу с НЭО ПЖ включены 112 пациентов. У каждого из них были определены уровни нескольких маркеров НЭО, в том числе ХгА. На ПЭТ-сериях подсчитан суммарный объем всех ОПН для каждого пациента. Корреляция между маркерами и суммарным объемом ОПН оценивалась при помощи коэффициента Спирмана. Самый высокий уровень корреляции — $r=0,6$ ($p=0,001$) отмечен с уровнем хромогранина-А. Остальные маркеры показали более низкий коэффициент [12, с. 575]. В нашем исследовании для ХгА $r=0,298$. Серотонин не входил в указанное исследование. Различия могут быть вызваны тем, что в цитируемом исследовании рассчитан общий объем ОПН, в нашем исследовании подсчитано число ОПН.

Взаимосвязь уровня серотонина в крови и распространенности НЭО, в том числе и НЭО ПЖ на ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE ранее не изучалась.

Заключение. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE обладает более высокими показателями чувствительности и специфичности в диагностике НЭО ПЖ, чем рутинные методы визуализации.

Повышение уровней серотонина и ХгА в крови является специфичным признаком рецидива опухоли, поэтому у пациентов с повышением их в анамнезе следует учитывать любые колебания — выше или ниже верхней границы нормы. Разработка показаний к применению ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE у этой группы нуждается в дальнейшем изучении и совершенствовании. В частности, необходим консенсус в определении периодичности исследования. У пациентов с нормальным уровнем маркеров применение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE должно быть предпочтительным для более раннего обнаружения внепеченочных метастазов. Влияние темпа роста уровней онкомаркеров на наличие рецидива также требует изучения.

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE стоит рассматривать как один из приоритетных методов визуализации НЭО ПЖ. В сочетании с определением уровней онкомаркеров повышается вероятность обнаружения опухолевых очагов.

Сведения об авторах:

Носов Николай Алексеевич — врач-радиолог федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; AuthorID: 1105324; SPIN-код 3070–9803; e-mail: mr.claus93@gmail.com; ORCID 0000–0002–2980–1982;

Попов Сергей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; AuthorID: 968782; SPIN-код 2615–8848; e-mail: spsergey27@mail.ru; ORCID 0000–0002–9567–3376;

Розенгауз Евгений Владимирович — доктор медицинских наук, врач-рентгенолог, главный научный сотрудник федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41; AuthorID: 568607; SPIN-код: 5662–6639; e-mail: rozengaouz@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1742–7783;

Станжевский Андрей Алексеевич — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; ORCID 0000–0002–1630–0564; SPIN 4025–4260;

Гранов Дмитрий Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, научный руководитель федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; AuthorID: 115498; SPIN-код 5256–2744; e-mail: da_granov@rrcrst.ru; ORCID 0000–0002–8746–8452;

Майстренко Дмитрий Николаевич — доктор медицинских наук, директор федерального государственного бюджетного учреждения «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А. М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70; e-mail: dn_maistrenko@rrcrst.ru; ORCID 0000–0001–8174–7461; SPIN-код 7363–4840.

Information about authors:

Nikolai A. Nosov — nuclear medicine physician of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 197758, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; AuthorID: 1105324. SPIN-code: 3070–9803; e-mail: mr.claus93@gmail.com; ORCID 0000–0002–2980–1982;

Sergei A. Popov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the surgery department of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 197758, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; AuthorID: 968782. SPIN-code: 2615–8848. spsergey27@mail.ru; ORCID 0000–0002–9567–3376;

Evgenii V. Rozengauz — Dr. of Sci. (Med.), radiologist, chief researcher of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 197758, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; professor in the department of Radiation diagnostics and radiation treatment Mechnikov NWSMU; AuthorID: 568607. SPIN-code: 5662–6639. rozengaouz@yandex.ru; ORCID 0000–0003–1742–7783;

Andrei A. Stanzhevskii — Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director for Research of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 197758, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; AuthorID: 199418. SPIN-code: 4025–4260. stanzhevsky@gmail.com; ORCID 0000–0002–1630–0564;

Dmitrii A. Granov — Dr. of Sci. (Med.), professor, academician of the Russian Academy of Sciences Scientific director of the Center of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 197758, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; AuthorID: 115498. SPIN-code 5256–2744. da_granov@rrcrst.ru; ORCID 0000–0002–8746–8452;

Dmitrii N. Maistrenko — Dr. of Sci. (Med.), Director of A. M. Granov Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, 197758, St. Petersburg. Pos. Pesochny, Leningradskaya street 70; AuthorID: 661060. SPIN-code 7363–4840 dn_maistrenko@rrcrst.ru; ORCID 0000–0001–8174–7461.

Вклад авторов: Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределен следующим образом. Концепция и план исследования — А. А. Станжевский, Д. Н. Майстренко, Д. А. Гранов. Сбор и математический анализ данных — Н. А. Носов. Подготовка рукописи — Н. А. Носов, С. А. Попов, Е. В. Розенгауз.

Authors' contributions. All authors met the ICMJE authorship criteria. Special contribution aided in the concept and plan of the study: AAS, DNM, DAG; provided collection and mathematical analysis of data: NAN; preparation of the manuscript: NAN, SAP, EVR.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Disclosure. The authors declare no conflicts of interest.

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось, информированное согласие получено от каждого пациента.

Adherence to ethical standards. Ethical committee approval was not required and informed consent was obtained from each patient.

Поступила/Received: 10.11.2022.

Принята к печати/Accepted: 25.11.2022.

Опубликована/Published: 29.12.2022.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gordon-Dseagu V.L., Devesa S.S., Goggins M., Stolzenberg-Solomon R. Pancreatic cancer incidence trends: evidence from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) population-based data // *Int. J. Epidemiol.* 2018. Vol. 47, No. 2. P. 427–439. doi: 10.1093/ije/dyx232.
- Scott A.T., Howe J.R. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas // *Surg. Clin. North Am.* 2019. Vol. 99, No. 4. P. 793–814. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.014.
- Anderson R.C., Velez E.M., Desai B., Jadvar H. Management Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT in Neuroendocrine Tumors // *Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 55, No. 1. P. 31–37. doi: 10.1007/s13139-020-00677-0.
- Делекторская В.В. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017) // *Успехи молекулярной онкологии.* 2017. Т. 4, № 3. С. 104–108. Delektorskaya V.V. Neuroendokrinnyye novoobrazovaniya podzheleudchnoy zhelezy: novyye aspekty morfoloicheskoy onkologii (Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya, 2017) // *Uspekhi molekulyarnoy onkologii.* 2017. T. 4, No. 3. S. 104–108 [Delektorskaya V.V. Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). *Advances in molecular oncology* [Internet], 2017, Vol. 4, No. 3, pp. 104–108 (In Russ.)]. Available from: <http://dx.doi.org/10.17650/2313-805x-2017-4-3-104-108>.
- Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, PancreaticBronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site // *Neuroendocrinology.* 2016. Vol. 103, No. 2. P. 172–185. doi: 10.1159/000443167.
- Lawrence B., Gustafsson B.I., Chan A., Svejda B., Kidd M., Modlin I.M. The epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2011. Vol. 40, No. 1. P. 1–vii. doi: 10.1016/j.ecl.2010.12.005.
- Frilling A., Modlin I.M., Kidd M. et al. Recommendations for management of patients with neuroendocrine liver metastases // *Lancet Oncol.* 2014. Vol. 15, No. 1. P. e8–e21. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70362-0.
- Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors // *Neuroendocrinology.* 2016.103, No. 2. P. 153–171. doi: 10.1159/000443171.
- Niederle B., Pape U.F., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Neuroendocrine Neoplasms of the Jejunum and Ileum // *Neuroendocrinology.* 2016. Vol. 103, No. 2. P. 125–138. doi: 10.1159/000443170.
- Arnold R., Chen Y.J., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: follow-up and documentation // *Neuroendocrinology.* 2009. Vol. 90, No. 2. P. 227–233. doi: 10.1159/000225952.
- Oberg K., Modlin I.M., De Herder W. et al. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16, No. 9. P. e435–e446. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00186-2.
- Tirosh A., Papadakis G.Z., Millo C. et al. Association between neuroendocrine tumors biomarkers and primary tumor site and disease type based on total ⁶⁸Ga-DOTATATE-Avid tumor volume measurements // *Eur. J. Endocrinol.* 2017. Vol. 176, No. 5. P. 575–582. doi: 10.1530/EJE-16-1079.
- Deroose C.M., Hindié E., Kebebew E. et al. Molecular Imaging of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current Status and Future Directions // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57, No. 12. P. 1949–1956. doi: 10.2967/jnumed.116.179234.
- Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S. et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with 68Ga-DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and 18F-DOPA [published correction appears in *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017 Aug 30] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2017. Vol. 44, No. 9. P. 1588–1601. doi: 10.1007/s00259-017-3728-y.
- Jackson T., Darwish M., Cho E., Nagatomo K., Osman H., Jeyarajah D.R. 68Ga-DOTATATE PET/CT compared to standard imaging in metastatic neuroendocrine tumors: a more sensitive test to detect liver metastasis? // *Abdom. Radiol (NY).* 2021. Vol. 46, No. 7. P. 3179–3183. doi: 10.1007/s00261-021-02990-4.
- Sundin A., Arnold R., Baudin E. et al. ENETS Consensus Guidelines for the Standards of Care in Neuroendocrine Tumors: Radiological, Nuclear Medicine & Hybrid Imaging // *Neuroendocrinology.* 2017. Vol. 105, No. 3. P. 212–244. doi: 10.1159/000471879.
- Skoura E., Michopoulou S., Mohmaduvesh M. et al. The Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom // *J. Nucl. Med.* 2016. Vol. 57, No. 1. P. 34–40. doi: 10.2967/jnumed.115.166017.
- Yang J., Kan Y., Ge B.H., Yuan L., Li C., Zhao W. Diagnostic role of Gallium-68 DOTATOC and Gallium-68 DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors: a meta-analysis // *Acta Radiol.* 2014. Vol. 55, No. 4. P. 389–398. doi: 10.1177/0284185113496679.
- Doroudinia A., Emami H., Hosseini M.S. 68Ga-DOTATATE Radioisotope scan to detect neuroendocrine tumors; A Cross-Sectional Study // *Asia Ocean J. Nucl. Med Biol.* 2022. Vol. 10, No. 1. P. 14–19. doi: 10.22038/AOJNMB.2021.56971.1397.
- Yu J., Li N., Li J. et al. The Correlation Between [68Ga]DOTATATE PET/CT and Cell Proliferation in Patients With GEP-NENs // *Mol. Imaging Biol.* 2019. Vol. 21, No. 5. P. 984–990. doi: 10.1007/s11307-019-01328-3.