

ВОЗМОЖНОСТИ ПЭТ/КТ С ⁶⁸GA-DOTATATE В ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВОВ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Н.А. Носов¹, С.А. Попов¹, Е.В., Розенгауз^{1,2}, А.А. Станжевский¹, В.Ф. Мус¹,
Д.Н. Майстренко¹

¹ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А.М. Гранова Минздрава России; Россия, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70

² Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова Минздрава России; Россия, 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Контакты: Носов Николай Алексеевич, mr.claus93@gmail.com

Реферат

Актуальность: Своевременное выявление и оценка распространенности нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (НЭО ПЖ), визуализация наличия соматостатиновых рецепторов наравне с морфологическими характеристиками принципиально влияет на тактику лечения и отдаленный прогноз. Доступная в последние годы диагностика НЭО ПЖ методом ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE изучена недостаточно.

Цель: Оценка эффективности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE в стадировании и выявлении рецидивов НЭО ПЖ в сравнении с рутинными методами лучевой диагностики.

Материал и методы: ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE выполнена у 55 пациентов с диагнозом НЭО ПЖ. Изучена информация о проведенном ранее лечении, а также заключения, проанализированы и изображены МСКТ и МРТ, выполненных не ранее, чем за 2 мес до ПЭТ/КТ. У всех пациентов подсчитаны очаги патологического накопления ⁶⁸Ga-DOTATATE (ОПН), определены как их общее число, так и их распределение по различным органам и анатомическим зонам. Число ОПН, выявленных при ПЭТ/КТ, сравнивалось с числом метастазов, обнаруженных при МСКТ и МРТ. Верификация ОПН проводилась путем отслеживания динамики на повторных ПЭТ/КТ, а также гистологического исследования операционного материала, полученного при удалении опухолевых очагов после ПЭТ/КТ.

Результаты: Из 55 пациентов ОПН выявлены у 48 (87,3 %). При МСКТ и МРТ метастазы отмечены у 36 пациентов (65,5 %). ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE по сравнению с предшествовавшими МСКТ и МРТ помогла выявить дополнительно 12 человек с опухолевыми очагами. Локализация опухолевого процесса на ПЭТ/КТ полностью совпала с МСКТ и МРТ у 21 человека. У 5 пациентов злокачественный процесс при ПЭТ/КТ выявлялся в тех же анатомических зонах или лимфоузлах, что и при МСКТ и МРТ, но в этих зонах было выявлено больше опухолевых очагов. У 7 больных при ПЭТ/КТ регистрировались отдалённые метастазы в лёгкие, малый таз, кости, которые не были выявлены ранее. Вторичное изолированное поражение печени выявлено при МСКТ и МРТ у 10 пациентов. На ПЭТ/КТ у 3 из них выявлены дополнительные метастазы в лимфоузлы и кости. Вторичное поражение лимфоузлов при ПЭТ/КТ зарегистрировано у 24 пациентов, при МСКТ и МРТ — у 13 (поперечник не менее 10 мм). По данным МСКТ и МРТ метастазы выявлялись только брюшной полости у 34 человек. Данные ПЭТ/КТ совпали у 20 (58,8 %) из них. У 14 пациентов (41,2 %) выявлены дополнительные очаги в печени, лимфоузлах, полости малого таза, костях. Метастазы в лёгких выявлены при МСКТ и ПЭТ/КТ только в одном случае. Вторичное поражение костей при ПЭТ/КТ отмечено у 8 пациентов, при КТ и МРТ — у 2. У 4 пациентов выявлены первично-множественные нейроэндокринные опухоли других локализаций (тонкая, толстая кишка, почка), а у 4 пациентов — множественные НЭО ПЖ.

Вывод: ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE вносит существенный вклад в оценку распространённости НЭО ПЖ, позволяет оптимизировать тактику противоопухолевого лечения.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа, ПЭТ/КТ, ⁶⁸Ga-DOTATATE

Для цитирования: Носов Н.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В., Станжевский А.А., Мус В.Ф., Майстренко Д.Н. Возможности ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE в диагностике рецидивов нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2022;5(3):18-28.

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-18-28

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, способных секретировать биогенные амины и гормоны. Они происходят из клеток диффузной нейроэндокринной системы и способны возникать в различных органах и тканях. Чаще всего эти новообразования возникают в желудочно-кишечном тракте (66 % всех НЭО), основными локализациями первичных очагов наиболее часто являются слепая (17,1 %) и прямая кишка (16,3 %) [1]. По данным одного из самых подробных регистров опухолевых заболеваний Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER), НЭО ПЖ составляют порядка 2 % от всех НЭО ЖКТ. Согласно доступным данным, заболеваемость НЭО ЖКТ в США увеличилась более чем в 6 раз в период с 1997 по 2012 гг. Наиболее значимой причиной такого взрывного роста послужило улучшение качества диагностики, появление новых радионуклидных методов исследования. Главным образом, увеличилась выявляемость локализованных и местнораспространенных форм НЭО [2].

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (НЭО ПЖ) составляют 2–5 % от всех злокачественных новообразований этого органа [3]. Более 60 % этих опухолей являются нефункционирующими [4]. На момент постановки диагноза более половины пациентов имеют признаки местной распространенности или отдаленного метастазирования. По данным различных авторов, у 50–83 % пациентов выявляется метастатическое поражение печени, что значительно ухудшает отдаленные результаты лечения. Учитывая различные подходы в лечении изолированных, местнораспространенных и метастатических НЭО ПЖ, своевременное выявление и стадирование заболевания, наравне с морфологическими характеристиками, принципиально влияют на выбор лечебного алгоритма и отдаленный прогноз.

Рутинные инструментальные методы визуализации позволяют обнаруживать не более 30 % первичных и метастатических НЭО размером менее 1 см, но при размерах свыше 3 см выявляемость повышается до 80 % [5–7]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) имеет невысокую чувствительность к НЭО ПЖ —

39 % [8]. Эндоскопическое ультразвуковое исследование (эндо-УЗИ) — метод выбора для первичной диагностики НЭО ПЖ, а также для локорегионарного стадирования НЭО не только ПЖ, но и желудка, двенадцатиперстной и прямой кишки. В отношении НЭО ПЖ для этого метода отмечена более высокая диагностическая точность, чем у других методов визуализации [9]. Однако доступные публикации освещают использование эндо-УЗИ только в первичной диагностике НЭО. В клинической практике эндо-УЗИ для выявления рецидивов НЭО ПЖ практически не применяется.

Многосрезовая компьютерная томография (МСКТ) остается основным методом визуализации НЭО, благодаря широкой доступности, стандартизованным протоколам и высокой информативности. Чувствительность МСКТ в отношении НЭО варьирует в пределах 61–93 %, специфичность — 71–100 % [7, 8, 10]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) применяется преимущественно для предоперационного уточнения распространенности процесса в печени и поджелудочной железе, поскольку имеет более высокую разрешающую способность при исследовании мягких тканей и паренхиматозных органов. Чувствительность МРТ к НЭО поджелудочной железы — 79 %, к метастазам в печени — 75 %, а специфичность близка к максимуму — 98 % [8, 11]. В диагностике метастазов в кости и головной мозг МРТ информативнее, чем МСКТ, а МСКТ, в свою очередь, превосходит МРТ в обнаружении мелких лёгочных метастазов [8].

Однако при наличии метаболического или клинического карциноидного синдрома, отдаленных метастазов НЭО без выясненного первичного очага, такие неспецифичные методы диагностики, как МРТ, МСКТ, могут быть малоинформативны по разным причинам (малый размер первичной опухоли, сложности дифференциальной диагностики). В последние годы в России получает распространение высокоспецифичный метод диагностики с ^{68}Ga -DOTATATE, — позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с рентгеновской компьютерной томографией (ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE). Данное исследование позволяет с большей чувствительностью и специфичностью (92 и 95 % соответственно, в среднем, по данным

различных авторов), чем МСКТ и МРТ, выявлять первичные опухоли и метастазы различных высоко- и умеренно-дифференцированных НЭО размерами от 4 мм, с оценкой наличия соматостатиновых рецепторов [8, 12]. Многие опубликованные работы посвящены первичному стадированию при помощи данного метода, однако недостаточно подробно проведено сравнение эффективности неспецифичных инструментальных методов диагностики и ПЭТ/КТ в выявлении как первичных опухолей, так и метастатического поражения, в частности, лимфоузлов, брюшины, печени, легких, костей скелета.

Цель работы — сравнить диагностическую эффективность МРТ, МСКТ и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE у больных НЭО ПЖ в выявлении и оценке распространённости опухоли и ее метастазов.

Материал и методы

В исследование включены 55 пациентов (19 мужчин и 36 женщин) с гистологически верифицированным диагнозом НЭО ПЖ, у которых ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE выполнена впервые. Возраст пациентов составлял от 18 до 74 лет (средний возраст 52±12). Уровни серотонина в предоставленных анализах составили от 46 до 1948 нг/мл (медиана 127), показатель превышал референсное значение в 220 нг/мл у 16 пациентов (29,1 %). Уровни хромогранина-А — от 18 до 7000 нг/мл (медиана 101), пороговое значение в 100 нг/мл превышено у 27 человек (49,1 %). Всем пациентам не ранее, чем за 2 мес, выполнена МРТ брюшной полости и малого таза (n = 55), а также МСКТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза (n = 55).

Таблица 1

Распределение пациентов по виду лечения до ПЭТ/КТ
Treatment before PET/CT

Всего n = 55 пациентов / Total n = 55 patients				
После проведения противоопухолевого лечения / After antitumor treatment n = 44 (80 %)				До начала противоопухолевого лечения / Before antitumor treatment n = 11 (20 %)
Хирургическое лечение / Surgery 39		Только системная терапия / Systemic treatment 5		
Только хирургическое / Surgery only 15 (34,1 %)	Комбинация хирургического и системного / Combined surgery and systemic 24 (54,5 %)	Биотерапия аналогами соматостатина / Somatostatin analog treatment 4	Химиотерапия / Chemotherapy 1	

Оценены заключения и серии МСКТ: нативные изображения, артериальная фаза контрастирования, венозная фаза и отсроченная фаза. Аналогично оценены заключения и следующие МРТ-изображения: T₁, T₂, DWI и T₁ с динамическим контрастным усилением.

По степени злокачественности преобладали НЭО Grade 2 (n = 40, 72,7 %). Также выявлены НЭО Grade 1 (n = 11, 20 %) и НЭО Grade 3 (n = 4, 7,3 %).

Критериями включения пациентов в данное исследование являлись: морфологически и иммуногистохимически верифицированная НЭО ПЖ, отсутствие в анамнезе НЭО других органов, в том числе, синдрома множественной эндокринной неоплазии 1-го типа, а также отсутствие в анамнезе системной радионуклидной терапии. В табл. 1 представлено распределение пациентов по виду проведенного противоопухолевого лечения до выполнения ПЭТ/КТ.

Из табл. 1 следует, что подавляющее большинство пациентов (80 %), направленных на ПЭТ/КТ, уже получали какое-либо лечение. Во многих случаях (n = 24, 54,5 % от получавших лечение) пациенты имели метастатическую стадию заболевания, что потребовало выполнить комбинированное хирургическое вмешательство по удалению первичной опухоли и метастазов в комбинации с системной терапией.

Время, прошедшее после хирургического лечения, а именно удаления первичной опухоли (n = 23,6 %) или удаления первичной опухоли и метастазов (n = 16, 41 %), составляло от 6 до 60 мес (в среднем 14±7,2). Несколько пациентов (n = 5, 11,4 % от получавших лечение) вследствие распространённости злокачественного процесса не подлежали хи-

Таблица 2

Наличие метастазов в различных анатомических зонах, выявленных при МСКТ и МРТ
Localization of metastases, found in different anatomical zones

Всего n = 55 пациентов / Total n = 55 patients		
Выявлены метастазы при МСКТ и МРТ n = 36 пациентов (65,5 %) / Patients with metastases, found on CT and MRI n = 36 (65.5 %)	Не выявлено метастазов при МСКТ и МРТ n = 19 (34,5 %) / No metastases, found on CT and MRI n = 19 (34,5 %)	
В лимфоузлах / In lymph nodes		13
В печени / In liver		26
В брюшной полости (печень, лимфоузлы, внеорганные метастазы) / In abdomen (liver, lymph nodes, extra organ metastases)		34
В лёгких (только МСКТ) / In lungs (CT only)		1
В костях / In bones		2

рургической резекции и получали только системное лечение. Продолжительность системной терапии — от 3 до 36 мес (в среднем 12 ± 5). Также в исследование включена группа пациентов (n = 11,2 %), с подтвержденным диагнозом НЭО ПЖ, которые не получали противоопухолевого лечения.

При МСКТ и МРТ выявлено метастатическое поражение различных органов. Распределение выявленных метастазов по локализациям указано в табл. 2.

Несоответствие между данными МСКТ и МРТ отмечено у 7 человек и заключалось в выявлении большего количества мелких (до 10 мм) метастазов в печени при МРТ по сравнению с МСКТ.

Целями проведения ПЭТ/КТ у пациентов, включенных в исследование, являлись: контроль эффективности хирургических вмешательств, поиск рецидивов, в том числе не выявленных рутинными методами диагностики; исключение или подтверждение выявленного при МСКТ и МРТ метастазирования в лимфатические узлы, брюшину, печень, лёгкие, кости. Подозрение на рецидив вызывали сомнительные очаговые образования и/или подъём уровней биомаркеров НЭО — серотонина и хромогранина-А. Для пациентов, которые не получали противоопухолевого лечения, осуществлялось первичное стадирование заболевания для выбора оптимальной тактики лечения.

После выполнения ПЭТ/КТ планировалось оценить изменения, произошедшие в составах групп с учетом новых данных визуализации, и проанализировать диагно-

стическую ценность МРТ, МСКТ и ПЭТ/КТ в выявлении первичных и метастатических НЭО ПЖ.

ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE проведена по стандартной методике на гибридном позитронно-эмиссионном и рентгеновском компьютерном томографе GE Discovery 690 (США) [13]. Чтобы минимизировать вероятность блокады соматостатиновых рецепторов (SSTR) у пациентов, получавших терапию аналогами соматостатина длительного действия, ПЭТ/КТ назначали за 1–2 дня до очередного введения препарата. Другой специальной подготовки не требовалось. Вводимая внутривенно активность ⁶⁸Ga-DOTATATE составляла 1,5–1,8 МБк на 1 кг массы тела больного, но не менее 100 МБк. Исследование начинали через час после введения радиофармпрепарата (РФП). Протокол включал: топограмму, КТ-часть, ПЭТ-сканирование. Зона сканирования — всё тело — от темени до верхней трети бедра. Дополнительно, при отсутствии противопоказаний, применяли внутривенный и пероральный контрастные препараты: тразограф 76 % — 20 мл и омнипак-300. Разведённый в 0,5 л воды тразограф пациент выпивал постепенно в течение часа перед укладкой в томограф. МСКТ с внутривенным контрастированием проводилось в позднюю артериальную фазу транспорта контрастирующего соединения.

Каждое ПЭТ/КТ-исследование оценивалось двумя врачами-радиологами независимо друг от друга. В случае расхождения заключений оценку проводил третий специ-

алист, и решение выносили коллегиально. За очаг патологического накопления (ОПН) ⁶⁸Ga-DOTATATE принимали его очаговую фиксацию, не характерную для физиологического распределения. У каждого пациента было подсчитано общее число ОПН и оценено распределение ОПН по различным органам и анатомическим зонам. Число ОПН на совмещенных ПЭТ/КТ-изображениях сравнивали с числом метастазов на КТ- и МРТ-изображениях. Уровень накопления РФП определяли по величине показателя SUV с поправкой на безжировую массу тела — lean body mass. Для расчетов брали 1–3 значения SUV в наиболее интенсивных ОПН для каждой анатомической локализации. Для статистической обработки данных применена программа IBM® SPSS Statistics 25.

Верификацию ОПН проводили различными способами — как отслеживанием динамики на повторных ПЭТ/КТ, так и гистологическим исследованием операционного материала, полученного при удалении опухолевых очагов после ПЭТ/КТ.

Результаты

При ПЭТ/КТ ОПН выявлены у 48 пациентов из 55 (87,3 %); из них у 38 проходящих лечение и 10 при первичном стадировании. При КТ и МРТ метастазы отмечались у 36 пациентов (65,5 %): 27 после лечения и 9 до лечения. Таким образом, ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-

DOTATATE позволила дополнительно выявить на 12 пациентов с метастатическим опухолевым процессом больше, чем предшествовавшие МСКТ и МРТ. Сравнительные результаты представлены в табл. 3.

Локализация опухолевого процесса на ПЭТ/КТ-изображениях полностью совпала с распространённостью по МСКТ и МРТ у 21 человека. Злокачественный процесс при ПЭТ/КТ выявлялся в тех же анатомических зонах или лимфоузлах, что и при МСКТ и МРТ у 5 пациентов, но на ПЭТ/КТ в этих зонах было выявлено несколько дополнительных очагов. Отдалённые метастазы в лёгкие, малый таз, кости, которые не были выявлены ранее, на ПЭТ/КТ были зарегистрированы у 7 больных.

Злокачественный процесс ограничивался поражением печени при МСКТ и МРТ у 10 пациентов. На ПЭТ/КТ в этой группе у 7 пациентов данные совпали с МСКТ и МРТ (рис. 1). Однако у 3 пациентов выявлены дополнительные метастазы: у двух — в костях скелета без изменений костной структуры и у одного в нескольких забрюшинных лимфоузлах поперечным размером от 8 до 10 мм. Стандартизированные показатели накопления РФП (SUV) в ОПН в печени составили от 6,62 до 85,6 (медиана 21,8). Также при ПЭТ/КТ дополнительно выявлено ещё три пациента с изолированным метастатическим поражением печени, у которых на МСКТ- и МРТ-изображениях очаговых образований

Таблица 3

Сравнение числа пациентов с метастазами в различных анатомических зонах при МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE

Number comparison of patients with metastases, found on CT, MRI and ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT

	МСКТ и МРТ / CT and MRI	ПЭТ/КТ / PET/CT
Всего пациентов с метастазами / Number of patients with metastases	36 (65,5 %)	48 (87,3 %)
Лимфоузлы / Lymph nodes	13	24
Печень / Liver	26	28
Брюшная полость (печень, лимфоузлы, внеорганные метастазы) / In abdomen (liver, lymph nodes, extra organ metastases)	34	48
Лёгкие (МСКТ и ПЭТ) / Lungs (CT and PET)	1	1
Малый таз / Pelvis	0	1
Кости / Bones	2	8
Не выявлено метастазов / No metastases found	19 (34,5 %)	7 (12,7 %)

в зоне сканирования не определялось как, например, на рис. 2. У этих пациентов ОПН, имели скинтиграфические размеры не более 20 мм. SUV составил от 17,0 до 52,0. Таким образом, не было выявлено существенной разницы в уровне накопления РФП (SUV) в ОПН, которые совпадают с метастазами на МСКТ и МРТ, и ОПН без изменений костной структуры.

Метастатическое поражение лимфоузлов при ПЭТ/КТ зарегистрировано у 24 пациентов, в то время как на МСКТ и МРТ — только у 13 (лимфоузлы поперечным размером не менее 10 мм). Также у 4 пациентов из 13

при ПЭТ выявлено больше метастатических лимфоузлов, чем при МСКТ и МРТ. Из всех 24 пациентов с ^{68}Ga -DOTATATE-позитивными лимфоузлами у 13 (54,2 %) лимфоузлы были поперечником от 10 мм и более, а у 11 (45,8 %) — до 10 мм, как на рис. 3. Уровни SUV в лимфоузлах не менее 10 мм составили 3,7–68,0 г/мл (медиана 15,5), в то время как SUV в лимфоузлах менее 10 мм — 2,2–40,0 г/мл (медиана 8,7). Накопление ^{68}Ga -DOTATATE в увеличенных лимфоузлах оказалось значимо выше, чем в неувеличенных (U-критерий Манна—Уитни $p = 0,008$).

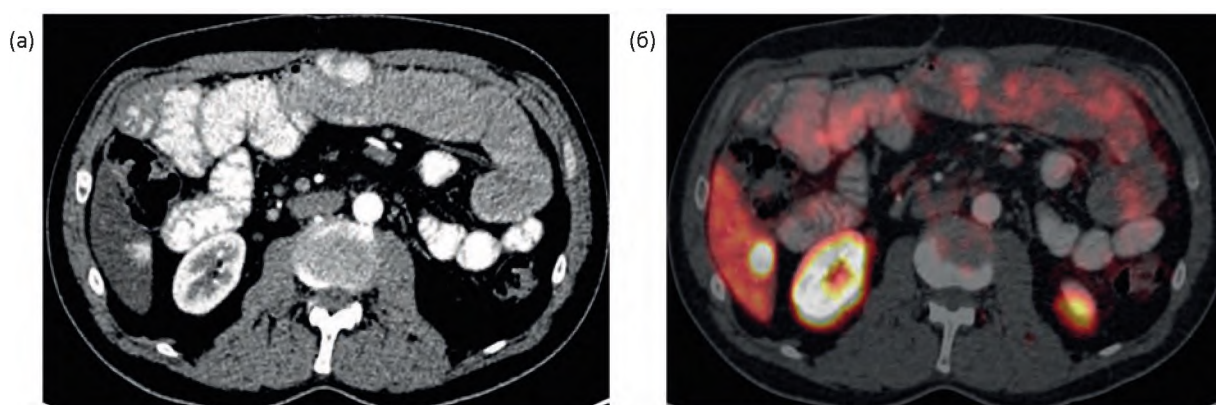


Рис. 1. Аксиальные изображения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE. (а) — КТ, выполненная в позднюю артериальную фазу; (б) — совмещённые ПЭТ/КТ изображения (fusion) на уровне нижних отделов правой доли печени. В 6 сегменте печени при КТ определяется гипervasкулярное образование, в котором на ПЭТ-изображении при совмещении изображений регистрируется повышенное накопление РФП

Fig. 1. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT axial images. (a) — CT, late arterial phase; (b) — fused PET/CT images on the level of lower part of liver right lobe. In segment 6 CT shows hypervascular lesion, accumulating radiotracer on fused images

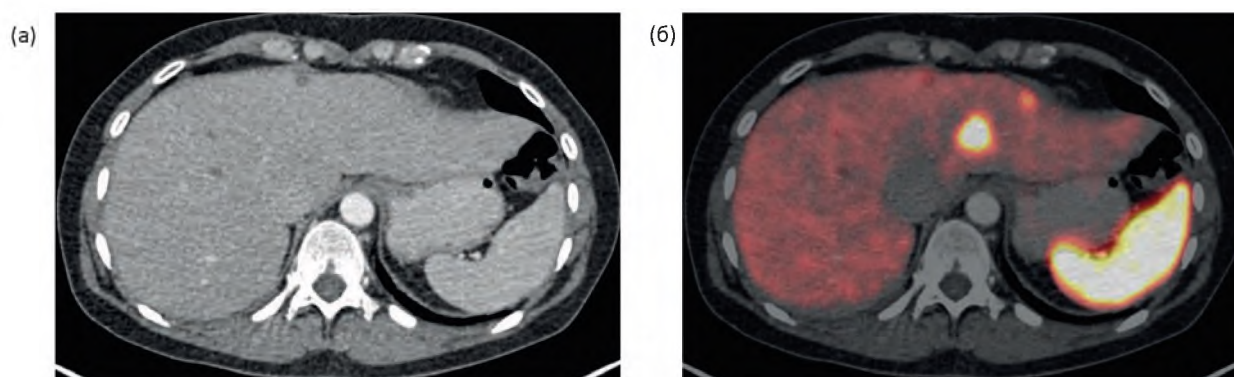


Рис. 2. Аксиальные изображения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE. (а) — КТ, выполненная в позднюю артериальную фазу; (б) — совмещённые ПЭТ и КТ изображения (fusion) на уровне печени. На КТ-изображении очаговые образования в печени не выявляются, в то время как на совмещённых ПЭТ/КТ изображениях видны два очага патологического накопления РФП в левой доле печени

Fig. 2. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT axial images. (a) — CT, late arterial phase; (b) — fused PET/CT images on the liver level. No lesions visible on CT, but two foci of high radiotracer uptake found on fused images in the left liver lobe

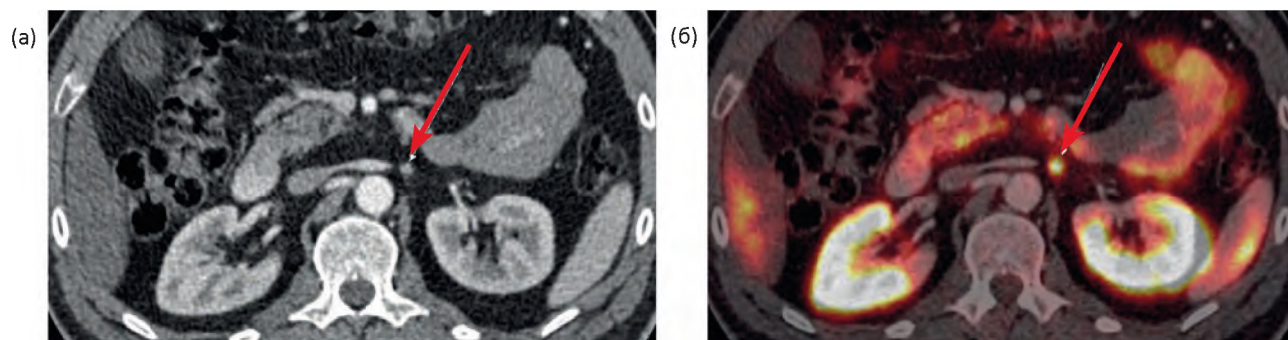


Рис. 3. Аксиальные изображения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE. (а) — КТ, выполненная в позднюю артериальную фазу; (б) — совмещённые ПЭТ/КТ изображения (fusion) на уровне почечных сосудов. На КТ-изображении виден парааортальный лимфоузел поперечником 5 мм (обозначен стрелкой). Однако на совмещённых ПЭТ/КТ-изображениях в лимфоузле выявляется патологическое накопление РФП

Fig. 3. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT axial images. (a) — CT, late arterial phase; (б) — fused PET/CT images on kidney vessels level. CT shows paraaortal lymph node, transversal size 5 mm (marked with arrow). However, fused PET/CT images demonstrate high radiotracer uptake in this lymph node

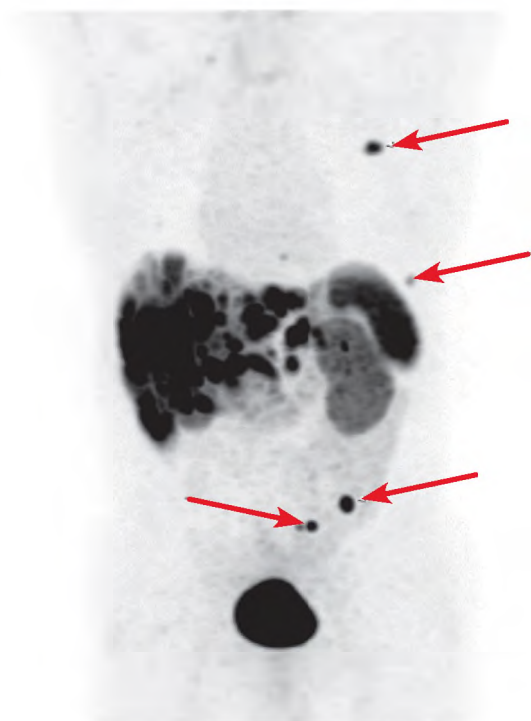


Рис. 4. 3D-изображение (проекция максимальной интенсивности) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE. Пациент с множественным вторичным поражением печени из НЭО ПЖ. Кроме очагов патологического накопления радиофармпрепарата в печени, определяются очаги в костях (отмечены стрелками). Отмечается физиологическое накопление ^{68}Ga -DOTATATE в почках, селезёнке, мочевом пузыре

Fig. 4. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT 3D-image (maximum intensity projection). Patient with multiple secondary liver lesions from pNET. Except foci in liver, foci in bones detected (marked with arrows). Physiological uptake in kidneys, spleen, bladder

По данным МСКТ и МРТ, злокачественный процесс был ограничен брюшной полостью у 34 человек. При ПЭТ/КТ подтверждена распространённость опухоли у 20 (58,8 %). Картина заболевания была скорректирована у остальных 14 пациентов (41,2 %): выявлены дополнительные очаги в печени, лимфоузлах, полости малого таза, костях.

При ПЭТ/КТ метастазы в полости малого таза отмечены у одного пациента. При МСКТ и МРТ метастазы в малый таз не выявлялись. Метастазы в лёгких выявлены на МСКТ и ПЭТ/КТ только в одном случае. Вторичное поражение костей при ПЭТ/КТ отмечено у восьми пациентов, как на рис. 4, на МСКТ и МРТ — у двух.

В некоторых случаях ($n = 4$) определялись первично-множественные нейроэндокринные опухоли других локализаций (в тонкой и толстой кишке, почке). Множественные НЭО ПЖ выявлены у 4 пациентов.

Обсуждение

В нашем исследовании проводилось сравнение диагностических возможностей рутинных методов диагностики НЭО ПЖ (МСКТ, МРТ) и нового метода функциональной визуализации опухолей ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE. Клетки НЭО ПЖ, как и многих других НЭО, экспрессируют на клеточной мембране соматостатиновые рецепторы, которые являются мишенью для накопления

РФП. Благодаря этому появляется возможность увидеть наличие опухолевых очагов при отсутствии структурных изменений, например, в печени, или в лимфоузлах поперечным размером не менее 10 мм.

В проведённом исследовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE позволила выявить больше опухолевых очагов, чем рутинные методы, таким образом, скорректировать план лечения и объемы оперативных вмешательств.

При помощи ПЭТ/КТ выявлено с опухолевыми очагами на 12 пациентов больше, чем при КТ и МРТ. Ещё у 12 человек картина заболевания была скорректирована за счет выявления дополнительных метастазов в тех же органах и анатомических зонах, поражение которых было известно ранее, либо за счет обнаружения отдаленных метастазов. Таким образом, благодаря более точной картине заболевания стало возможным изменить план лечения почти у половины включённых в исследование пациентов. Сравнение диагностической ценности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE и других методов визуализации в отношении различных НЭО проводилось во многих зарубежных публикациях. По результатам этих исследований ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина включена в европейские и российские клинические рекомендации [1, 6, 8].

Изменение тактики ведения больного после ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE оценивалось в нескольких опубликованных работах. В наиболее крупное включено 728 пациентов с подтверждёнными НЭО, а также с подозрением на этот диагноз [14]. Самыми частыми показаниями к ПЭТ/КТ являлись первичное стадирование (23,4 %) и контроль лечения (24,4 %). Чувствительность составила 97 %, специфичность — 95,1 %. У 40,9 % пациентов результаты сканирования привели к изменению врачебной тактики, в основном, за счет новых выявленных метастазов. Чаще всего эти изменения выражались в отмене хирургической тактики и переходу к системной терапии. Выявлены статистически достоверные различия между выживаемостью пациентов с НЭО G1, G2 и G3, а также между пациентами, имеющими только висцеральные метастазы и имеющими висцеральные и костные метастазы. Авторы приходят к выводу, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE — безопасное исследование, которое влияет на

выбор лечения пациентов. Прогноз выживаемости зависит от наличия висцеральных и костных метастазов [14].

Наибольшее число дополнительно выявленных метастазов определялось в лимфоузлах и костях скелета. Мелкие лимфоузлы, поражённые метастазами, до определённого времени было принято считать доброкачественными. А метастазы в костях скелета некоторое время растут, не вызывая структурных изменений, поэтому не могут быть обнаружены без радионуклидной диагностики. Подобные расхождения были отмечены и другими авторами. В одном из последних исследований изучены сканы 63 пациентов, среди которых локализацией первичного очага чаще всего являлась поджелудочная железа. У многих пациентов ($n = 21$, 33,3 %) выявлены новые метастазы, которые не визуализировались при рутинных методах визуализации [15].

Группа пациентов с НЭО Grade 3 небольшая ($n = 4$). У трёх пациентов выявлены ОПН на ПЭТ/КТ. Наибольшие уровни накопления ^{68}Ga -DOTATATE в единицах SUV у этих пациентов составили 3,7, 5,5 и 28,2. Разница SUV в группах Grade 1, 2 и группе Grade 3 при помощи статистических методов не рассчитывалась из-за малого числа наблюдений. Однако выявленная тенденция к снижению SUV с возрастанием злокачественности и степени пролиферативной активности опухоли совпадает с данными доступных публикаций.

У 7 пациентов из 55 ОПН на ПЭТ/КТ-изображениях не выявлены. Из них 6 пациентов после лечения, и у них при КТ и МРТ опухолевых очагов также не выявлено. Таким образом, подтверждена ремиссия заболевания. Один пациент ранее не получал лечения. В его анамнезе атрофический гастрит. Зафиксирован подъём уровня хромогранина-А до 181 нг/мл. По результатам МРТ выявлено два мелких образования диаметром 4 мм в теле и хвосте поджелудочной железы. Размеры образований находятся на границе разрешающей способности ПЭТ/КТ-сканера. В операционном материале по данным гистологического и иммуногистохимического исследования подтверждено наличие НЭО Grade 1.

Физиологическая гиперфиксация ^{68}Ga -DOTATATE в поджелудочной железе доволь-

но вариативна: в крючковидном отростке, как правило, имеет место очень выраженное физиологическое накопление РФП, а в других отделах железы оно может быть неравномерным и сильно отличаться у разных людей. Учитывая вышесказанное, вероятность выявить опухоль таких размеров невысока. После ПЭТ/КТ пациенту выполнена дистальная резекция поджелудочной железы.

Заключение

Чувствительность ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE в выявлении НЭО ПЖ и её метастазов превышает таковую у МСКТ и МРТ. Благодаря этому в нашем исследовании картина заболевания была скорректирована почти у половины пациентов. Метод следует назначать пациентам с НЭО ПЖ не только в процессе лечения, но и для первичного стадирования. ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTATATE позволяет выявить больше злокачественных очагов, чем МСКТ и МРТ, за счет обнаружения неувеличенных лимфоузлов, поражённых метастазами, а также определить наличие ОПН в печени и костях скелета. Практически в половине случаев выявлены множественные НЭО ПЖ или НЭО других первичных локализаций, что также влияет на тактику лечения и прогноз. Более полная картина заболевания позволяет выбрать наиболее подходящее лечение.

Список литературы / References

1. Клинические рекомендации. Нейроэндокринные опухоли. Министерство Здравоохранения РФ. 2020 г. [Clinical recommendations. Neuroendocrine tumors. Ministry of Health of the Russian Federation. 2020. (In Russian)].
2. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335-42. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.0589.
3. Коханенко НЮ, Моргошия ТШ. Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы: этиология, патогенез, диагностика, современные аспекты лечения. *Анналы хирургической гепатологии.* 2018;23(2):100-10. [Kokhanenko NYu, Morgoshiya TS. Neuroendocrine tumors of the pancreas: etiology, pathogenesis, diagnosis, current treatment. *Annals of HPB Surgery.* 2018;23(2):100-10. (In Russian)]. DOI: 10.16931/1995-5464.20182100-110.
4. Делекторская ВВ. Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы: новые аспекты морфологической классификации (Всемирная организация здравоохранения, 2017). *Успехи молекулярной онкологии.* 2017;4(3):104-8. [Delektorskaya VV. Pancreatic neuroendocrine tumors: new aspects of morphological classification (World Health Organization, 2017). *Advances in Molecular Oncology* [Internet]. Publishing House ABV Press; 2017 Jan 1;4(3):104-8. (In Russian)]. DOI: 17650/2313-805x-2017-4-3-104-108.
5. Öberg K. Management of functional neuroendocrine tumors of the pancreas. *Gland Surg.* 2018;7(1):20-7. DOI: 10.21037/gs.2017.10.08.
6. 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(2):153-71. DOI: 10.1159/000443171.
7. Scott AT, Howe JR. Evaluation and Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin North Am.* 2019;99(4):793-814. DOI: 10.1016/j.suc.2019.04.014.
8. 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;105(3):212-44. DOI: 10.1159/000471879.
9. Attili F, Capurso G, Vanella G, et al. Diagnostic and therapeutic role of endoscopy in gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Dig Liver Dis.* 2014;46(1):9-17. DOI: 10.1016/j.dld.2013.04.007.
10. Norlén O, Montan H, Hellman P, et al. Preoperative ⁶⁸Ga-DOTA-Somatostatin Analog-PET/CT Hybrid Imaging Increases Detection Rate of Intra-abdominal Small Intestinal Neuroendocrine Tumor Lesions. *World J Surg.* 2018;42(2):498-505. DOI: 10.1007/s00268-017-4364-1.
11. Ronot M, Clift AK, Baum RP, et al. Morphological and Functional Imaging for Detecting and Assessing the Resectability of Neuroendocrine Liver Metastases. *Neuroendocrinology.* 2018;106(1):74-88. DOI: 10.1159/000479293.
12. Kaewput C, Vinjamuri S. Role of Combined ⁶⁸Ga DOTA-Peptides and ¹⁸F FDG PET/CT in the Evaluation of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Diagnostics (Basel).* 2022;12(2):280. DOI: 10.3390/diagnostics12020280. PMID: 35204371
13. Bozkurt MF, 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. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2017;44(9):1588-601. DOI: 10.1007/s00259-017-3728-y.

14. 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;57(1):34-40. DOI: 10.2967/jnumed.115.166017.
15. Anderson RC, Velez EM, Desai B, Jadvar H. Management Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Neuroendocrine Tumors. *Nucl Med Mol Imaging*. 2021;55(1):31-7. DOI: 10.1007/s13139-020-00677-0.

Вклад авторов

Н.А. Носов, С.А. Попов: сбор и систематизация материала, статистическая обработка, написание текста статьи.

Е.В. Розенгауз, В.Ф. Мус: обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи.

А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко: разработка дизайна исследования.

Authors' contributions

N.A. Nosov, S.A. Popov: data collection and systematization, statistical processing, article text writing.
E.V. Rozengauz, V.F. Mus: literature review, article text writing.

A.A. Stanzhevsky, D.N. Maystrenko: development of the research design.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Informed consent. Patients signed informed consent to participate in the study.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Носов Николай Алексеевич — врач-радиолог.
AuthorID: 1105324; mr.claus93@gmail.com.

Сведения об остальных авторах статьи

Попов Сергей Александрович — заведующий отделением хирургии. к.м.н.; AuthorID: 968782; spsergey27@mail.ru.

Розенгауз Евгений Владимирович — врач-рентгенолог, главный научный сотрудник, д.м.н., профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии; AuthorID: 568607; rozengaouz@yandex.ru.

Станжевский Андрей Алексеевич — заместитель директора по научной работе. д.м.н.; AuthorID: 199418; stanzhevsky@gmail.com.

Мус Виктор Фёдорович — д.м.н., г.н.с. отдела лучевых и комбинированных методов лечения; AuthorID: 390055; vf_mus@rrcrst.ru.

Майстренко Дмитрий Николаевич — директор, д.м.н.; AuthorID: 661060; dn_maistrenko@rrcrst.ru

⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Capabilities in Diagnosing of Neuroendocrine Tumors Recurrence

N.A. Nosov¹, S.A. Popov¹, E.V. Rozengauz^{1,2}, A.A. Stanzhevskii¹, V.F. Mus¹, D.N. Maystrenko¹

¹ A.M. Granov Russian Research Center of Radiology and Surgical Technologies; st. 70, Leningradskaya str., p. Pesochnyy, St-Petersburg, Russia, 197758; mr.claus93@gmail.com

² I.I. Mechnikov North-West State Medical University; 41, Kirochnaya st., St-Petersburg, Russia 191015

Abstract

Relevance: Timely detection and assessment of the prevalence of pancreatic neuroendocrine tumors (p-NETs), visualization of the status of somatostatin receptors, along with morphological characteristics, fundamentally affects the tactics of treatment and long-term prognosis. In recent years, a highly specific diagnostic method ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT has become available in Russia.

Purpose: Evaluation of the effectiveness of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in staging and detection of p-NETs recurrence in comparison with routine visualization methods.

Material and methods: ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT was enrolled in 55 patients diagnosed with p-NETs. Information on previous treatment was studied, as well as reports and images of CT and MRI performed no earlier than 2 months before PET/CT. In all patients, we counted foci of pathological accumulation (FPA) of ⁶⁸Ga-DOTATATE, both the total number and their distribution in various organs and anatomical zones. The number of FPA on PET/CT was compared with the number of metastases on CT and MRI. Verification of FPA was carried out by follow up PET/CTs, as well as histological examination of the surgical material obtained after the resection of tumor foci after PET/CT.

Results: Out of 55 patients, FPA were detected in 48 (87.3 %). Metastases were observed on CT and MRI in 36 patients (65.5 %). ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT compared with previous CT and MRI helped to identify an additional 12 people with tumor lesions. The localization of the tumor process on PET/CT completely coincided with CT and MRI in 21 patients. In five patients, the malignant process on PET/CT was detected in the same anatomical areas or lymph nodes as on CT and MRI, but additional foci were detected in these areas. In seven patients, PET/CT revealed distant lung, small pelvis and bone metastases, which were not detected earlier. Secondary isolated liver lesions were detected on CT and MRI in 10 patients. PET/CT revealed additional metastases in lymph nodes and bones in three of them. Secondary lymph node lesions on PET/CT was registered in 24 patients. On CT and MRI in 13 (diameter ≥10 mm). According to CT and MRI, metastases were detected only in the abdomen in 34 patients. PET/CT data matched in 20 (58.8 %) of them. In 14 patients (41.2 %): additional foci were found in the liver, lymph nodes, pelvis and bones. Lung metastases were detected on CT and PET/CT only in one case. Bone lesions on PET/CT were noted in eight patients, on CT and MRI in two. In four patients, primary multiple neuroendocrine tumors of other localizations (small, large intestine, kidney) were detected. Another four patients had multiple p-NETs.

Conclusion: ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT makes a significant contribution to the assessment of the p-NETs prevalence, allows optimizing the tactics of antitumor treatment.

Key words: *neuroendocrine tumors, pancreas, PET/CT, ⁶⁸Ga-DOTATATE*

For citation: Nosov NA, Popov SA, Rozengauz EV, Stanzhevskii AA, Mus VF, Maystrenko DN. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Capabilities in Diagnosing of Neuroendocrine Tumors Recurrence. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2022;5(3):18-28. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2022-5-3-18-28

Information about the authors:

Nosov N.A., <https://orcid.org/0000-0002-2980-1982>

Popov S.A., <https://orcid.org/0000-0002-9567-3376>

Rozengauz E.V., <https://orcid.org/0000-0003-1742-7783>

Stanzhevskiy A.A., <https://orcid.org/0000-0002-1630-0564>

Mus V.F., <https://orcid.org/0000-0002-0735-3269>

Maystrenko D.N., <https://orcid.org/0000-0001-8174-7461>