

На правах рукописи



Каспшик Степан Максимович

**Комплексная лучевая диагностика в оценке рецепторного статуса у пациентов с
нейроэндокринными опухолями**

3.1.25. Лучевая диагностика

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор РАН
доктор медицинских наук

Долгушин Михаил Борисович
Артамонова Елена Владимировна

Официальные оппоненты:

Левшакова Антонина Валерьевна – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделение компьютерной и магнитно-резонансной томографии, заведующий отделением

Моисеенко Федор Владимирович – доктор медицинских наук, доцент, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) имени Н.П. Напалкова», отделение противоопухолевой лекарственной терапии №1(химиотерапевтическое), заведующий отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» декабря 2025г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.22 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119435, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д.6, стр. 1

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной учебной библиотеке ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д.37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан «___»_____2025 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Павлова Ольга Юрьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки. Наиболее частая локализация НЭО – органы пищеварительного тракта и поджелудочная железа (НЭО ЖКТ и ПЖ), на втором месте – НЭО легких (Алексеева Т.Р. 2021).

Современная онкология оперирует обобщающим термином «нейроэндокринные неоплазии» (НЭН), который охватывает две клинико-морфологические группы новообразований. К первой относятся высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО, карциноиды), характеризующиеся низкой пролиферативной активностью. Ко второй – агрессивные низкодифференцированные нейроэндокринные раки (НЭР) с высоким пролиферативным потенциалом. Ключевой причиной такой дихотомии является различие в гистогенезе, а именно в происхождении клеток-предшественников.

Недостаточная чувствительность и специфичность неинвазивных методов диагностики НЭН на данном этапе развития технологий, не позволяет исключить проведение обязательного морфологического исследования, так как чувствительность таких методов например как компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) сильно варьирует и по разным данным может падать до 30% (Carlini M. 2018; Reznik R. H. 2006) Однако, существуют случаи, при которых напротив получить морфологический материал не представляется возможным ввиду сложности расположения опухоли (например хвост поджелудочной железы), тогда в таких случаях, диагноз ставится на основании клинико-рентгенрадиологических данных.

Таким образом, существует острая практическая необходимость в разработке и внедрении в широкую клиническую практику высокоточных, доступных и минимально инвазивных методов диагностики, которые позволили бы не только выявлять НЭО на ранних стадиях, но и оценивать их биологические характеристики (такие как рецепторный статус) для персонализации терапии. Решение этой задачи напрямую повлияет на прогноз и качество жизни пациентов, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы исследования

В настоящее время диагностика нейроэндокринных опухолей (НЭО) активно развивается, однако остается комплексной и многогранной проблемой, что отражено в многочисленных отечественных и зарубежных исследованиях.

Ключевое значение в топической диагностике НЭО приобрели методы радионуклидной диагностики. Так как большинство НЭО экспрессируют рецепторы к соматостатину (чаще всего, 2-го и 5-го типов), это является показанием к выполнению соматостатин-рецепторной скintiграфии. Эта процедура используется для не инвазивной оценки рецепторного статуса опухоли и ее метастазов.

В радионуклидной диагностике используются пептиды, меченные ^{99m}Tc и ^{111}In и обладающие рядом преимуществ. Эти пептиды недорого синтезировать, а также они быстро выводятся из кровяного русла и нецелевой ткани, что приводит к благоприятным соотношениям мишени к нецелевому органу (опухоль/фон). Пептиды в меньшей степени вызывают иммунный ответ, но при этом могут также иметь высокий аффинитет к рецепторам, как и моноклональные антитела.

Неоспоримым лидером в диагностике НЭО считается рецепторная визуализация – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с DOTA конъюгатами рецепторов соматостатина. Данный метод высокочувствителен и высокоспецифичен, но высокая стоимость и низкая доступность не позволяет использовать его в качестве рутинного или поискового метода. В качестве альтернативного метода может применяться менее затратный и доступный метод – скintiграфия нейроэндокринных опухолей с мечеными аналогами соматостатина – ^{99m}Tc -Тектротид.

При положительных результатах соматостатин-рецепторной скintiграфии, независимо от локализации первичного опухолевого очага, может применяться пептидная рецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ), как при функционирующих (инсулинома, гастринома, ВИПома, глюкагонома, соматостатинома), так и при нефункционирующих НЭО (Долгушин М.Б. 2021).

Внедрение в рутинную практику скintiграфии с аналогами соматостатина (Тектротид) для диагностики НЭО может увеличить выявляемость заболеваний на ранних стадиях. Благодаря высокой специфичности метода и высокому аффинитету к рецепторам соматостатина (Рисунок 1) данная процедура в режиме одного исследования

может дать ответы сразу на несколько вопросов: наличие/отсутствие патологической ткани, распространенность процесса, наличие и плотность рецепторов соматостатина.

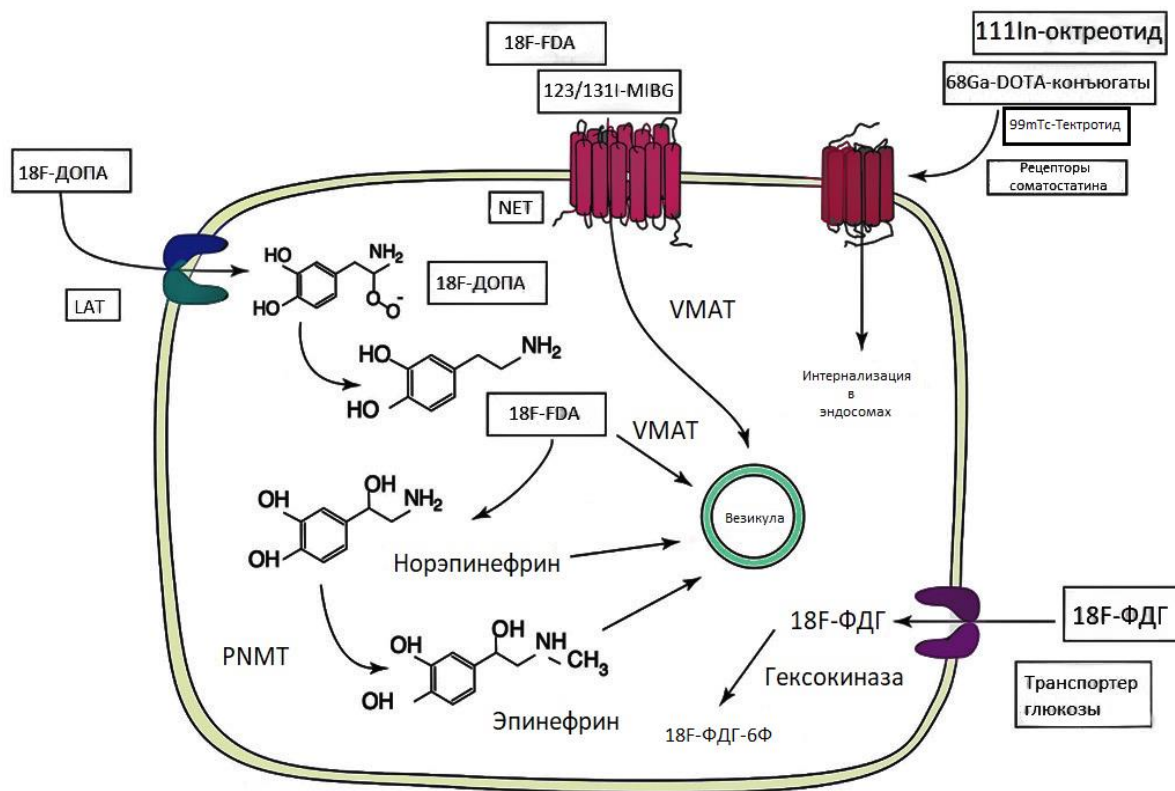


Рисунок 1 – На схеме представлены механизмы, с помощью которых различные РФЛП (Радиофармацевтический лекарственный препарат) взаимодействуют с клеткой. В зависимости от того, каким способом они взаимодействуют, определяется будут они вступать в клеточный метаболизм или нет

Методика скинтиграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом минимально инвазивна, что позволяет заниматься разработкой методов безоперационной «биопсии» («виртуальной биопсии»), в том числе, с использованием математических моделей, для пациентов, у которых невозможно получить гистологический материал.

Таким образом, изучение инновационных радиофармпрепаратов с более доступным фармсинтезом, использование нового оборудования и создание новых математических моделей для точного и глубокого анализа полученных изображений, позволит разработать и внедрить в клиническую практику современные методы диагностики НЭО, включающие в себя как выявление и оценку степени распространенности процесса, так и определение рецепторного статуса опухоли, что прямо влияет на тактику лечения пациента.

Цель и задачи исследования

Цель диссертационной работы – повышение эффективности комплексной лучевой диагностики нейроэндокринных опухолей за счет неинвазивных методов оценки рецепторного статуса.

Задачи исследования:

1. Разработать методику применения сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом при нейроэндокринных опухолях.
2. Определить комплекс рентген-радиологических признаков, характерных для нейроэндокринных опухолей и сравнить их с лабораторными показателями (биохимическими маркерами крови) и иммуногистохимическим исследованием с определением экспрессии рецепторов к соматостатину.
3. Оценить диагностическую чувствительность, специфичность, положительную и отрицательную прогностическую ценность метода сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом.
4. Оценить возможности различных лучевых методов исследования (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ, ОФЭКТ, ОФЭКТ/КТ, УЗИ) и их место в алгоритме диагностики пациентов с нейроэндокринными опухолями.

Научная новизна

В данном исследовании определены на российской популяции эффективность и диагностическая ценность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом в диагностике НЭО, с учетом распределения заболеваемости по нозологическим формам.

Апробированный метод внедрен в рутинную клиническую практику ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Оценена диагностическая значимость разработанных автором оригинальных математических моделей, потенциально позволяющих разрабатывать в дальнейшем экспертные системы и методы безоперационной «биопсии» («Виртуальной биопсии») у больных с НЭО.

Также данное исследование позволяет оптимизировать существующие алгоритмы диагностики и лечения больных НЭО.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость: Результаты работы позволили расширить и систематизировать клинко-радиологические данные пациентов с НЭО. А также

обосновать связь между клиническими проявлениями заболевания и результатами исследований.

Практическая значимость работы состоит в разработке методов для улучшения интерпретации исследований и определения тактики дальнейшего наблюдения за пациентом. Предложенные рекомендации могут использоваться врачами онкологами, радиологами, рентгенологами в медицинских учреждениях любого уровня.

Методология и методы исследования

В диссертации применен комплексный подход. В процессе работы использовались общенаучные методы: информационно-аналитический, сравнительно-описательный, статистический.

При решении поставленных задач использовались: теоретические и практические исследования, методы математического анализа, математическая статистика.

Личный вклад автора

Весь объем диссертационного исследования был выполнен автором лично. Цель работы, задачи и методология были определены и подобраны соискателем самостоятельно.

Лично автором проведен анализ и систематизация современных отечественных и зарубежных научных подходов к проблеме диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО). На основе проведенного анализа разработана и предложена современная концепция трехфазной сцинтиграфии для данной группы заболеваний.

Автором разработана, апробирована и внедрена в клиническую практику оригинальная методика сбора и обработки данных с гамма-камеры, позволяющая проводить безоперационную оценку степени злокачественности НЭО.

Экспериментальный и аналитический вклад: лично автором осуществлен полный цикл диагностических исследований, сбор и обработка первичных данных. Проведена количественная и качественная обработка результатов с использованием программного обеспечения StatTech v. 4.2.7 и Microsoft Excel. Автором лично выявлены и проанализированы закономерности между степенью злокачественности опухоли и временем накопления радиофармпрепарата.

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанные на основе комплексного анализа лабораторных, рентгенологических и радионуклидных методов исследования критерии

дифференциальной диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) повышают точность дооперационного установления диагноза.

2. Предложенные математические модели, основанные на количественных и качественных параметрах визуализации, позволяют с высокой диагностической точностью неинвазивно оценить степень дифференцировки нейроэндокринных опухолей.

3. Трехэтапный протокол сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом (динамическая сцинтиграфия, сканирование всего тела, ОФЭКТ/КТ), разработанный для диагностики НЭО, является оптимальным для оценки перфузии, распространенности процесса и точной топографической локализации очагов патологического накопления радиофармпрепарата.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Работа соответствует направлению исследований, предусмотренному пунктом 9 паспорта специальности 3.1.25. Лучевая диагностика (медицинские науки) и пунктом 3 паспорта специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия (медицинские науки).

Направление исследований паспорта специальности: «Развитие и изучение возможностей гибридных технологий (фьюжен-технологий) лучевой диагностики, основанных на одновременном применении нескольких видов излучений, для повышения диагностической информативности и своевременного выявления патологических процессов».

Соответствие работы: В основе работы лежит разработка и оптимизация гибридного метода визуализации – ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом. Исследование направлено на повышение диагностической информативности за счет синергии радионуклидного (функционального) и компьютерно-томографического (анатомического) компонентов, что полностью соответствует сути указанного направления по развитию фьюжен-технологий.

Направление исследований паспорта специальности: «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики онкологических заболеваний».

Соответствие работы: Разработанные в диссертации критерии дифференциальной диагностики и математические модели направлены на совершенствование методов ранней и точной диагностики нейроэндокринных опухолей, что напрямую

соответствует указанному направлению. Предложенный трехэтапный протокол сцинтиграфии повышает выявляемость и точность характеристики НЭО, что является ключевым элементом в диагностическом алгоритме.

Степень достоверности и апробация результатов

Обоснованность научных положений и выводов диссертации подтверждается применением комплекса взаимодополняющих методов, соответствующих поставленным цели и задачам. В исследовании собран значительный массив эмпирических данных, которые подверглись всестороннему качественному и количественному анализу с использованием корректных методик и современных инструментов статистической обработки.

Для верификации выдвинутых гипотез в рамках диссертации было организовано и проведено самостоятельное эмпирическое исследование. Полученные в его ходе результаты, визуализированные в виде графиков, диаграмм и сводных таблиц, стали основой для формулирования оригинальных выводов и научных положений.

Апробация работы. Основные положения, результаты и выводы диссертации были представлены и получили одобрение на 5 научных конференциях:

1. Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия. V Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием. Мифы о нецелесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями (Москва, 18 февраля 2022).

2. Диагностическая значимость метода ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом при исследовании пациентов с НЭО. Собственный опыт применения. XIV Всероссийский научно-образовательный форум с международным участием. Медицинская диагностика – 2022 (Москва, 26 мая 2022).

3. Актуальные вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей. Научно-практическая конференция. МОНИКИ / Радионуклидная диагностика НЭН в Российской Федерации (Москва, 3 июня 2022).

4. IX Конференция RUSSCO (Москва, 04 февраля 2023).

5. Актуальные вопросы диагностики и лечения нейроэндокринных опухолей. Региональная научно-практическая конференция (г. Хабаровск, 31 апреля 2024).

Результаты проведенного исследования используются в практической работе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский

исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также позволили включить данный метод обследования в клинические рекомендации (Министерства Здравоохранения Российской Федерации «Нейроэндокринные опухоли»).

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 2 научных статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 статья в издании, индексируемом в международной базе (Scopus), 5 иные публикации по результатам исследования, 2 монографии, 1 свидетельство о регистрации программы для ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Общий объем работы составляет 122 страницы машинописного текста и включает 60 таблиц и 67 рисунков. Список литературы содержит 58 литературных источников, из них 47 на иностранных языках. Приложения на 2 страницах содержат дополнительные методические материалы и формы протоколов исследований.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование было включено 150 пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) различных локализаций, проходивших обследование в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2019 по 2022 год. Когорта состояла из 94 женщин и 56 мужчин (соотношение 1.7:1) (Рисунок 2). Возрастной диапазон составил от 1 до 84 лет при медиане 60 лет. Все пациенты были разделены на две группы: 1) первичные пациенты центра с впервые установленным диагнозом НЭО; 2) пациенты с диагнозом НЭО, установленным в региональных медицинских учреждениях.

У всех пациентов был гистологически подтвержденный диагноз «нейроэндокринная опухоль».

Пациенты включались в исследование вне зависимости от локализации первичного очага и проведенного лечения.



Рисунок 2 – Гендерный состав

Были оценены отдельные группы НЭН ЖКТ и НЭН легких (Таблица 1; Таблица 2)

Таблица 1 – НЭН ЖКТ наблюдения

Локализация	Количество наблюдений	%
НЭН ЖКТ	85	100
НЭО Пищевода	1	1,2
НЭО желудка	11	12,9
НЭР желудка	1	1,2
НЭО кишечника	36	42,3
НЭР кишечника	1	1,2
НЭО поджелудочной железы	34	40
НЭО ЖКТ без органной принадлежности	1	1,2

Таблица 2 – НЭН Легкого наблюдения

Локализация	Количество наблюдений	%
НЭН легкого	19	100
НОЭ легкого	18	95
НЭР легкого	1	5

Как видно из таблиц 1 и 2 НЭН ЖКТ составляет более 56% всех наблюдений, что коррелирует с общемировыми тенденциями и данными о превалировании данной локализации. На втором месте НЭН легкого.

Пациенты были разделены на 3 группы по степени злокачественности (Grade) (Таблица 3)

Таблица 3 – Распределение по Grade

Степень злокачественности	N	%
G1	26	17,3
G2	81	54
G3	24	16
Ki67 не был определен	19	12,7
Итого	150	100

У 19 пациентов диагноз нейроэндокринной опухоли был верифицирован, но не был определен уровень ki67 – причиной являлось недостаточное количество материала.

Из полученных нами данных по распределению Grade в гетерогенной группе пациентов с НЭН отмечается, что наибольшая группа пациентов имела Grade 2, наиболее редко встречается Grade 3 НЭО, далее по частоте следует Grade 1 (Рисунок 3).

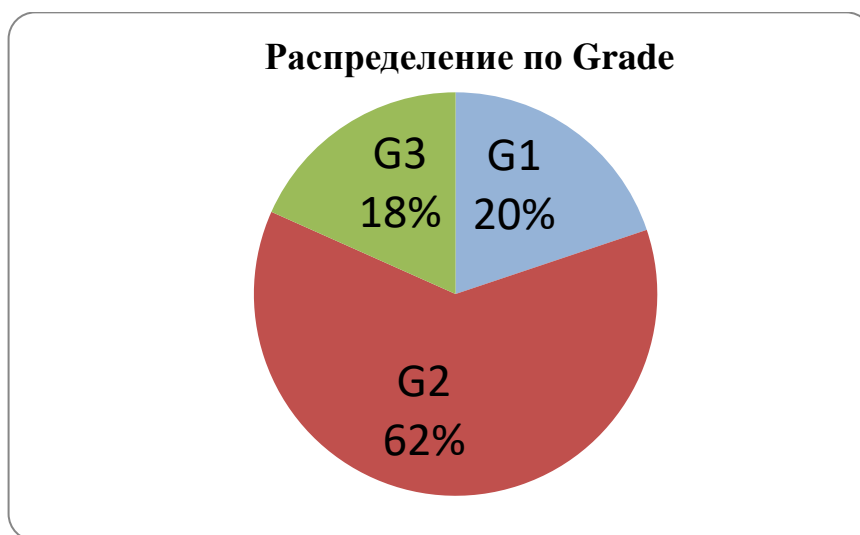


Рисунок 3 – Распределение по Grade

Методы оценки и обследования пациентов

Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей и ОФЭКТ/КТ

Для оценки эффективности метода сцинтиграфии нейроэндокринных опухолей выбирались наиболее яркие/горячие очаги и селезенка, если она не была удалена.

В результате комплексного обследования у 150 пациентов при скintiграфии были выявлены следующие области патологического накопления (Таблица 4)

Таблица 4 – Зоны патологического поражения, выявленные при скintiграфии

Орган	Количество	Частота в %
Печень	71	45,5%
Кишка	21	13,5%
л/у	19	12,2%
ПЖ	11	7,1%
Легкое	9	5,8%
Мягкие ткани	6	3,8%
Средостение	4	2,6%
ЩЖ	4	2,6%
Мозг	3	1,9%
Таз	3	1,9%
Яичники	3	1,9%
Почка	1	0,6%
Паращитовидные железы	1	0,6%

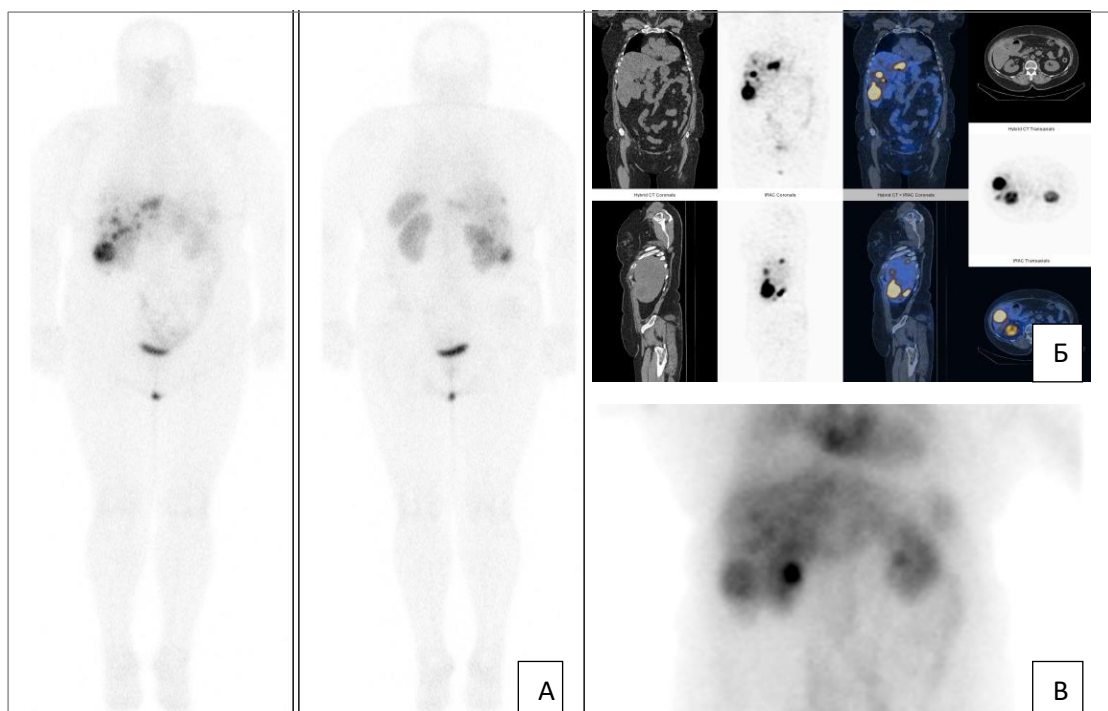
При исследовании гетерогенной группы пациентов с НЭО наиболее частой зоной метастазирования является печень (45,5% отдаленного метастазирования).

Методика скintiграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом

Технеций (^{99m}Tc) является радиоактивным элементом, который получают из радионуклидного генератора из $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, испускающего гамма-излучение с энергией 141 кэВ. Физический период полураспада ^{99m}Tc – 6,02 часа (до технеция-99). Приготовление радиофармпрепарата было выполнено непосредственно перед проведением исследования в лаборатории радионуклидной диагностики в строгом соответствии с инструкцией производителя (Национальный центр ядерных исследований, Польша). ^{99m}Tc -Тектротид вводили внутривенно струйно через пунктированную локтевую вену. Вводимая активность РФП для взрослых пациентов составила 530 МБк (данная активность является оптимальной в соответствии с инструкцией производителя). Для пациентов младше 18 лет исследование проводилось только при условии, что ожидаемая клиническая информация не превышала возможных рисков от действия ионизирующего излучения и вводимая активность рассчитывалась по формуле 5 МБк/кг. Использовался плоскопараллельный коллиматор высокого разрешения для низких энергий общего назначения.

Проведение исследования не предполагало специальной подготовки пациентов. Протокол исследования включал три последовательных этапа. На начальном этапе, непосредственно после внутривенной инъекции радиофармпрепарата, выполнялось динамическое сканирование с параметрами: 200 кадров продолжительностью 3 секунды каждый, общая длительность — 600 секунд. Второй этап осуществлялся спустя 3 часа после введения РФП и заключалась в выполнении сканирования в режиме "все тело" со скоростью сбора данных 13,0 см/мин. Третий этап (сразу после сканирования в режиме «все тело») – однофотонная эмиссионная компьютерная томография (6 градусов, 10 секунд на кадр – на аппарате SymbiaT) или однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией (6 градусов, 10 секунд на кадр – на аппарате SymbiaT; 3 градуса, 10 секунд на кадр – на аппарате Discover 670 DR). КТ-часть исследования ОФЭКТ/КТ проводилась в спиральном режиме, без контрастного усиления. Напряжение на рентгеновской трубке составляло 120 кВ, сила тока – 150 мАхс, толщина срезов 5 мм.

Пример нашего исследования представлен ниже (Рисунок 4).



А – планарная сцинтиграфия в режиме «все тело»; Б – ОФЭКТ/КТ;
В – динамическое сканирование

Рисунок 4 – Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектритидом

Анализ «вспышки» на динамическом исследовании

Был выполнен анализ «вспышки» на динамическом исследовании в зависимости от Grade (Таблица 5, Рисунок 5).

Таблица 5 – Анализ «вспышки» на динамическом исследовании в зависимости от Grade

Показатель	Категории	Grade			p
		G1	G2	G3	
Вспышка на динамике	0	7 (31,8)	39 (54,2)	17 (77,3)	0,010* p _{G1-G3} =0,007
	1	15 (68,2)	33 (45,8)	5 (22,7)	
Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).					

Статистический анализ с применением критерия χ^2 Пирсона выявил достоверные различия в «вспышки» на динамике в зависимости от степени тяжести (Grade) (p=0,010).

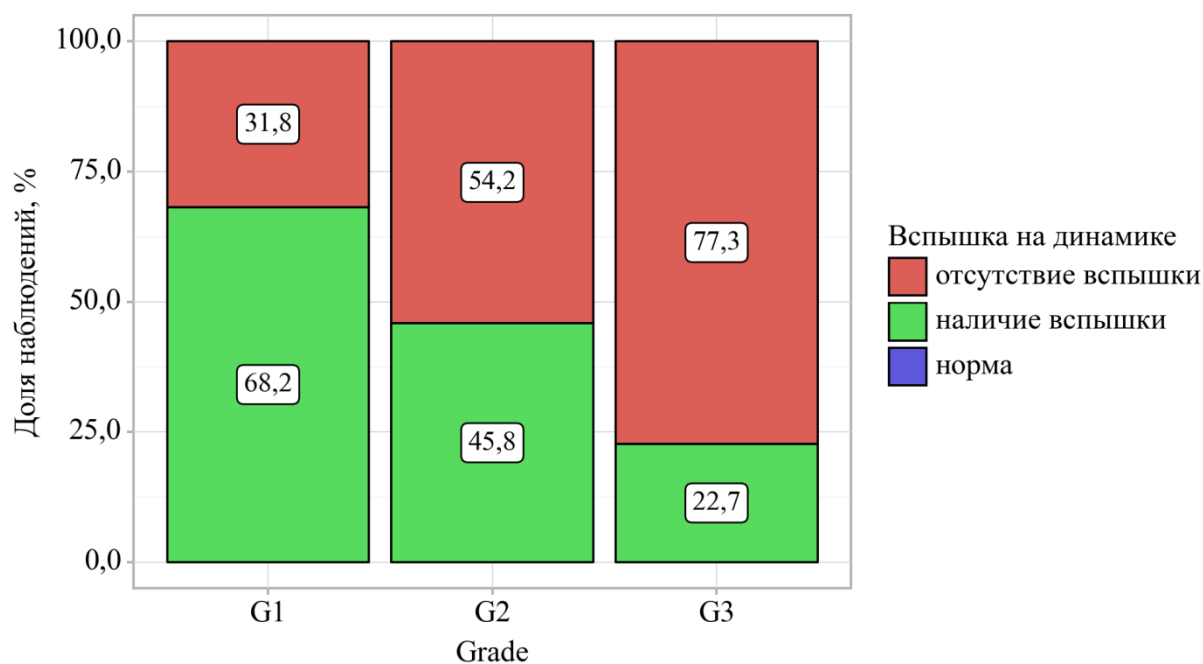


Рисунок 5 – Анализ «вспышки» на динамике в зависимости от Grade

При проведении сравнительного анализа характера визуализации на планарном исследовании (Рисунок 6) и на КТ (Рисунок 7) в зависимости от степени тяжести (Grade) статистически значимых межгрупповых различий обнаружено не было, однако определяется некоторая зависимость.

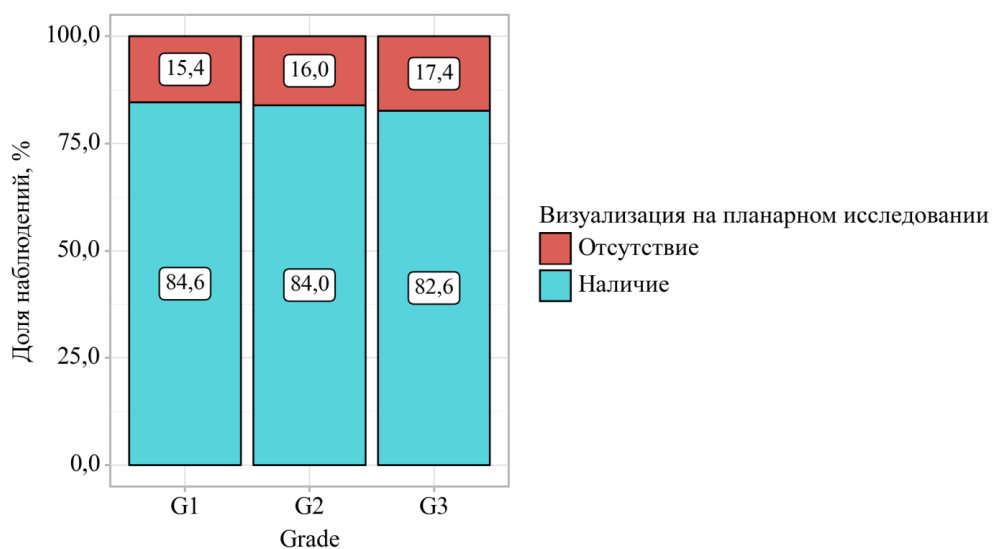


Рисунок 6 – Анализ визуализации на планарном исследовании в зависимости от Grade

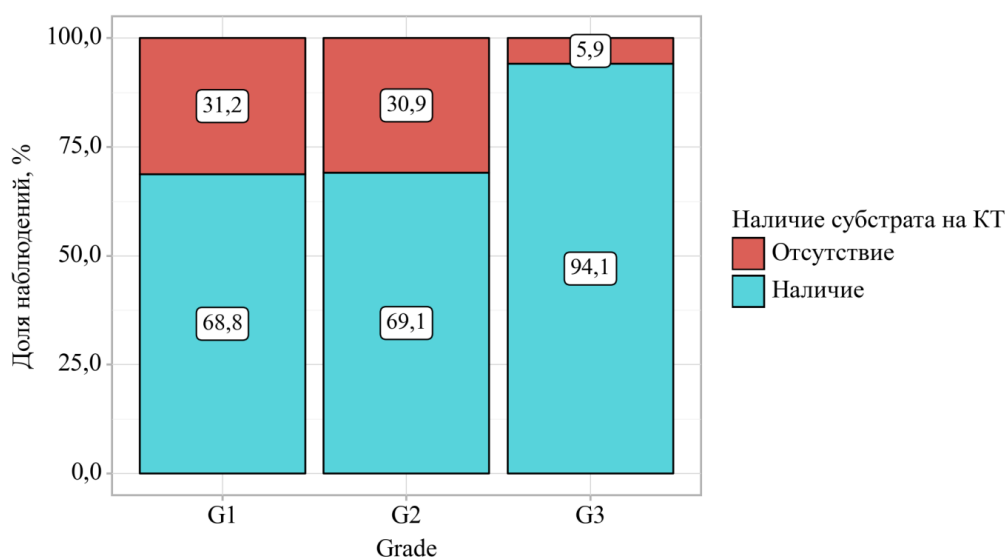


Рисунок 7 – Зависимость частоты выявления КТ-субстрата от степени злокачественности опухоли (Grade)

Результат этих математических моделей, количественного и качественного анализа позволили разработать дифференциальные рентген-радиологические признаки при НЭО различного уровня дифференцировки, которые можно представить в виде схемы (Таблица 6).

Таблица 6 – Решающие правила диагностики НЭО при скинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом

	Очаги на динамическом исследовании	Очаги на скинтиграфии в режиме «все тело»	Структурные изменения на ОФЭКТ/КТ
НЭО Grade 1 или Grade 2	+	+	+
НЭО Grade 2 или Grade 3	-	+	+
НЭО Grade 3 или НЭР	-	-	+

Анализ экспрессии рецепторов соматостатина и «вспышки»

Как видно из графиков (Рисунок 8) отсутствие «вспышки» не говорит об отсутствии экспрессии рецепторов соматостатина. В то время как появление «вспышки» на динамическом исследовании, всегда говорит об их наличии. Учитывая что, при отсутствии гистологической экспрессии рецепторов соматостатина «вспышка» не наблюдалась, можно заключить, что у феномена «вспышки» отсутствуют ложно положительные результаты. Что свидетельствует в пользу рабочей теории.

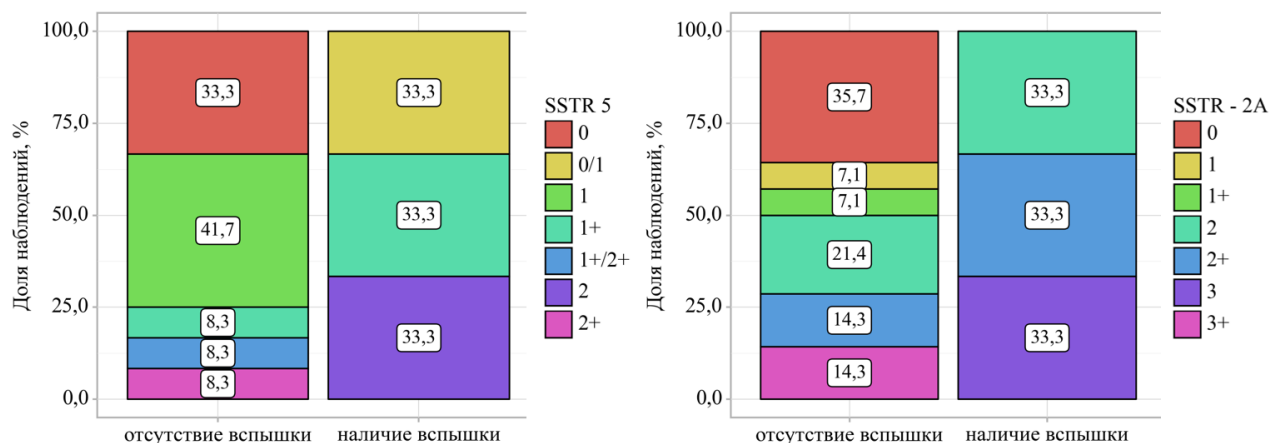


Рисунок 8 – Анализ экспрессии SSTR 5 и SSTR-2A в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Сравнение с другими методами

Также проводились анализы данных: описательный, качественный и количественный – различных методов исследования (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ, УЗИ) у пациентов с НЭО (Рисунок 9).

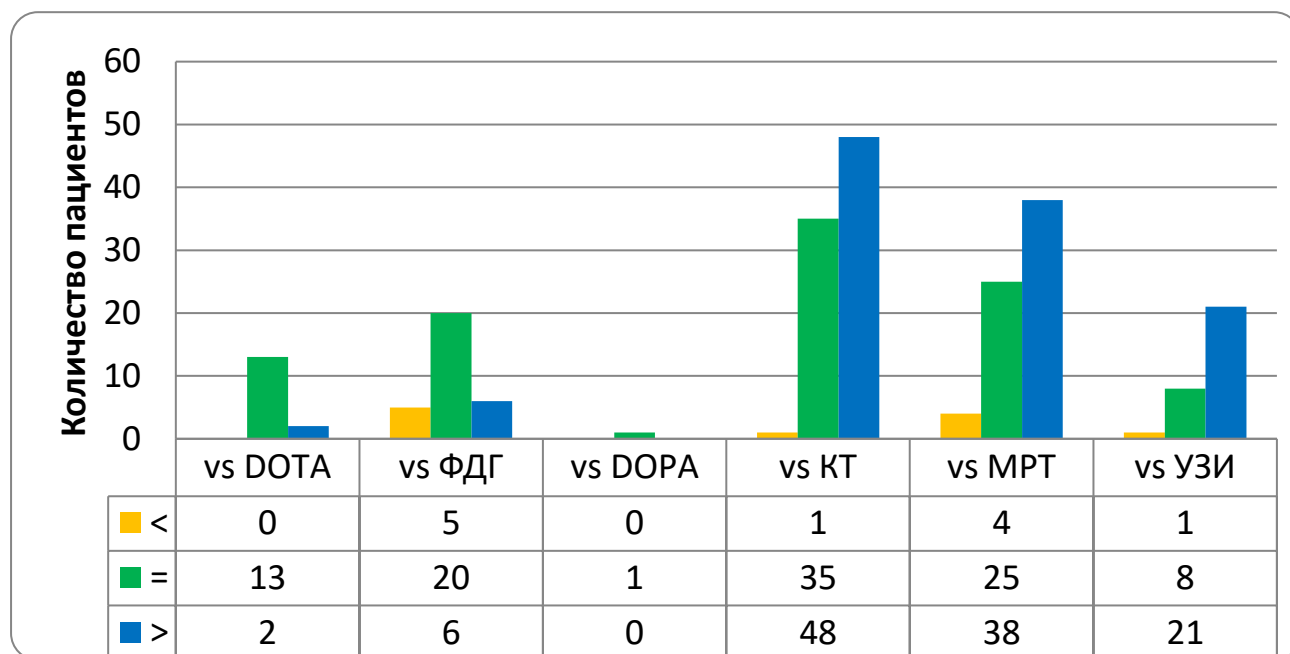


Рисунок 9 – Сравнение сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом с другими методами диагностики

Неоднородность групп сравнения объясняется хаотичностью назначения различных методов исследования. Но это не препятствует проведению различных анализов данных. Анализ показал что, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом в некоторых случаях может выявлять больше очагов, чем ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами. Так, при сцинтиграфии захватываются полностью нижние конечности, что потенциально позволяет обнаружить отдаленные метастазы в костях и мягких тканях нижних конечностей, которые будут пропущены при ПЭТ, так как исследование выполняется до середины бедра. Также отметим, что ПЭТ с ^{18}F -ФДГ является не конкурирующим методом, а взаимодополняющим. В некоторых случаях исследование с ^{99m}Tc -Тектротидом видит больше очагов ввиду возможной гистологической неоднородности патологической ткани. Проводя пациенту два исследования с ^{99m}Tc -Тектротидом и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, можно сделать вывод о гистологической неоднородности нейроэндокринной опухоли. Очаг с самым высоким SUV на ПЭТ с ^{18}F -ФДГ будет иметь самый высокий

уровень $ki67$, а накопление ^{99m}Tc -Тектротидом в очагах даст возможность назначения биотерапии. К сожалению, сравнение ПЭТ с ^{18}F -DOPA ввиду малого количества наблюдений, невозможно.

При сравнении с КТ, сцинтиграфия ^{99m}Tc -Тектротидом во многом выигрывает, особенно при проведении исследования на гибридных установках (ОФЭКТ/КТ). Гибридный метод сразу отвечает на вопросы о рецепторном статусе и распространенности процесса. Досмотр в режиме ОФЭКТ/КТ позволяет определить те зоны для исследования, которые могут быть упущены при проведении КТ отдельных зон.

МРТ – это идеальный метод выбора для динамического наблюдения пациентов с метастазами в печени и поджелудочной железе. Он позволяет выявлять очаги от 1-3 мм. Однако, этот метод дорогостоящий и не позволяет быстро оценить распространённость процесса и рецепторный статус опухоли в режиме одного исследования.

Метод УЗИ является оператор-зависимым, поэтому в диагностическом алгоритме пациентов с НЭО его место – это биопсия под контролем УЗИ и послеоперационное наблюдение.

ВЫВОДЫ

1. Применение 3-х фазной сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом позволяет установить диагноз нейроэндокринной опухоли у 46% пациентов до получения гистологического материала или при невозможности его получения.

2. Охарактеризованный комплекс рентген-радиологических критериев, характерных для нейроэндокринных опухолей, позволяет прогнозировать степень злокачественности опухоли и ее метастазов:

- «вспышка» при динамическом исследовании – Grade 1 в 68,2% случаев;
- накопление при сцинтиграфии в режиме «все тело» – Grade 1-3 в 83,9%; наличие субстрата на КТ – Grade 3 в 94,1%.

3. Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом позволяет определить статус рецепторов соматостатина наряду с их морфологической оценкой – Чувствительность 93,75%, Специфичность – 100%.

4. Планарная сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc -Тектротидом может быть скрининговым методом пациентов с нейроэндокринными опухолями. Чувствительность – 92,25%; Специфичность – 84%; ППЦ – 97%; ОПЦ – 65,63%.

5. В алгоритме обследования пациентов с нейроэндокринными опухолями сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом должна проводиться первым этапом, так как в 50,4% случаев выявляет больше зон отдалённого метастазирования, чем другие лучевые методы обследования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом + ОФЭКТ/КТ должна проводиться не только при морфологически верифицированном диагнозе, но и при подозрении на НЭО (соответствующая клиническая симптоматика, рост маркеров хромогранина А, серотонина и др.).

2. При нейроэндокринном раке (НЭР) целесообразно выполнение в первую очередь ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для определения метаболической активности опухоли, а затем выполнение сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом для оценки рецепторного статуса.

3. Положительные результаты сцинтиграфии служат основанием для инициации терапии аналогами соматостатина и оценки целесообразности проведения пептид-рецепторной радионуклидной терапии.

4. Выбор метода динамического наблюдения пациентов с нейроэндокринными опухолями зависит от локализации и проявления заболеваний. При локализации образования в печени и поджелудочной железе проводится МРТ. При локализации опухоли в легком, кишке и желудке оптимальным лучевым методом динамического наблюдения является компьютерная томография с контрастным усилением.

На основе полученных данных разработан диагностический алгоритм диагностики и динамического наблюдения пациентов с нейроэндокринными опухолями и подозрениями на них (Рисунок 10).

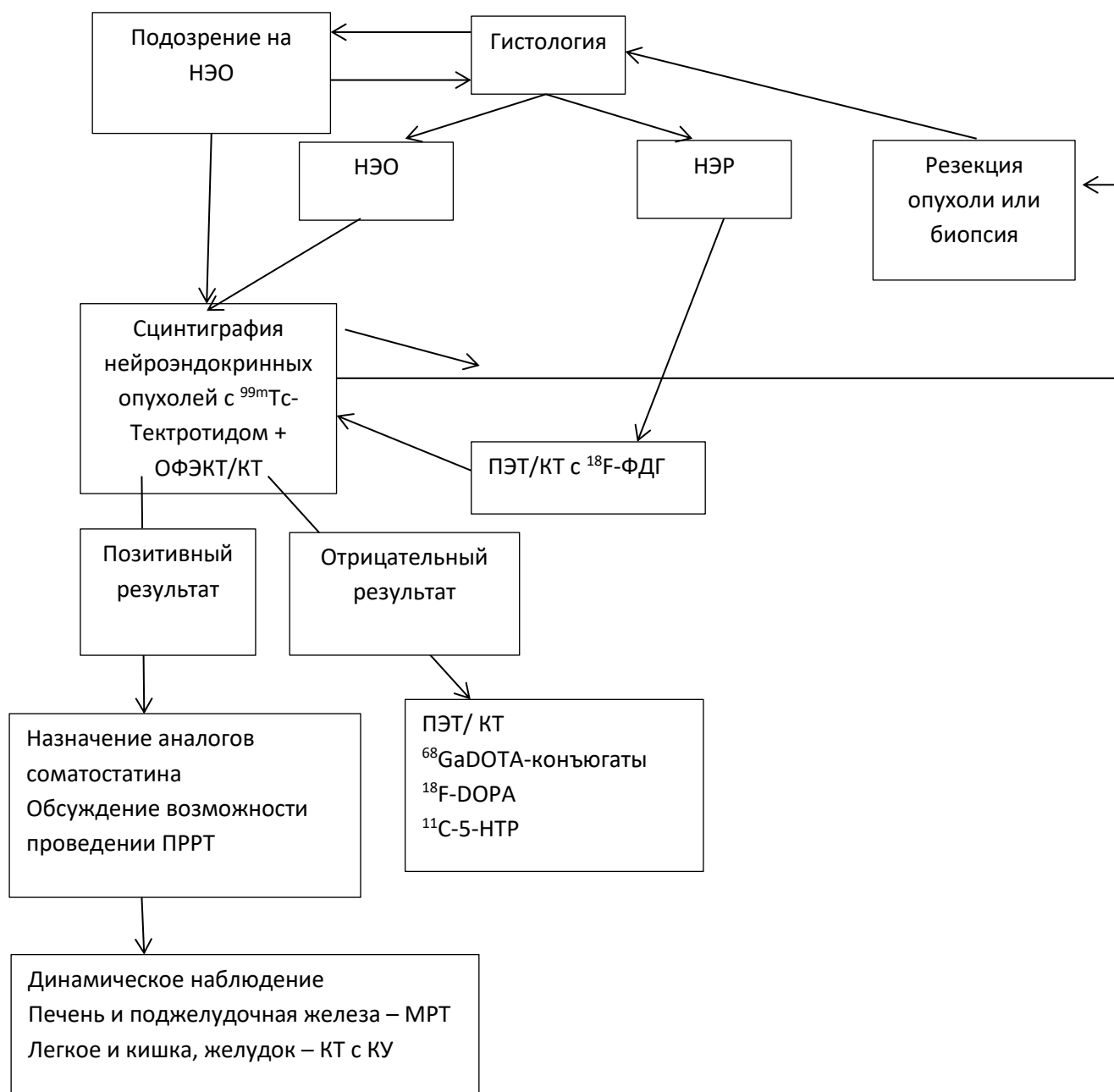


Рисунок 10 – Алгоритм обследования и наблюдения пациентов с нейроэндокринными опухолями

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Возможности однофотонной эмиссионной томографии в диагностике костных метастазов при диссеминированной медуллярной карциноме щитовидной железы (клиническое наблюдение) / Е.Е. Станякина, И.С. Романов, Крылов А.С., А.Д. Рыжков, К.Д. Илькаев, А.Б. Блудов, **С.М. Каспшик** // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 81-87. – DOI 10.17650/2222-1468-2019-9-2-81-87.

2. Клиническое применение сцинтиграфии ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc -тектротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями / **С.М. Каспшик**, М.Б. Долгушин, Е.В. Артамонова, А.А. Маркович, А.Д. Рыжков, Г.С. Емельянова, М.Е. Билик // **Медицинский алфавит**. – 2020. – № 20. – С. 42-45. – DOI 10.33667/2078-5631-2020-20-42-45.

3. Долгушин, М.Б. ПЭТ/КТ в практической онкологии / М.Б. Долгушин, И.С. Стилиди, **С.М. Каспшик**, М.Р. Плоткин – Москва – 2021. – Глава 3.15. – С. 470–483

4. Мифы о нецелесообразности проведения пептид–рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями / **С.М. Каспшик**, Е.В. Артамонова, А.А. Маркович, М.Е. Билик, Г.С. Емельянова, А.Д. Рыжков // **Медицинский алфавит**. – 2021. – № 19. – С. 18-22. – DOI 10.33667/2078-5631-2021-19-18-22.

5. Нейроэндокринные опухоли : клинические рекомендации / Е.В. Артамонова, Д.Г. Бельцевич, В.Ю. Бохян, В.А. Горбунова, В.В. Делекторская, М.Б. Долгушин, Г.С. Емельянова, А.А. Маркович, А.В. Егоров, **С.М. Каспшик** Москва – 2021. – 87 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/610_2. – Текст : электронный.

6. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство / Горбунова, Л.Е., А.А. Оджарова, **С.М. Каспшик** – Москва, – 2021. – Глава 9. – С. 211-218.

7. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство / под ред. профессора В.А. Горбуновой./ Т.Г. Золотарева, А.К. Иванова, А.Р. Калдаров, Г.Г. Кармазановский, Н.С. Карнаухов, С.М. Каспшик, О.И. Кит, Е.Н. Колесников, Л.Е. Комарова, С.А. Кондрашин, В.Ю. Косырев, А.В. Кочатков, А.Г. Кригер, Ю.А. Крупинова, Ю.П. Кувшинов, А.Е. Кузьминов, М.Г. Лаптева, В.В. Лозовая, М.В. Лысанюк, Н.В. Любимова, Н.А. Мойстренко, О.А. Малихова, Е.О. Мамедова, А.А. Маркович, М.Ю. Мещерякова, Н.Г. Мокрышева, Г.Х. Мусаев, В.В. Назарова, Е.М. Непомнящая, О.Ю. Новикова, **С.М. Каспшик**– Москва, 2021. – 600 с.

8. ПЭТ/КТ в практической онкологии / М.Б. Долгушин, И.С. Стилиди, **С.М. Каспшик**, М.Р. Плоткин – Москва, 2021. – Глава 3.15. – С. 470-483.

9. **Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024611264**, Российская Федерация. Подготовленная модель для 3D печати

«Разметчик контрольных сторожевых узлов» / автор **Каспшик Степан Максимович**; патентообладатель ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России – 202368482, заявл. 20.11.2023, **опубл.: 18.01.2024, Бюл. №1**

10. Сложности диагностики метастазов нейроэндокринной опухоли. Клинический случай / **С.М. Каспшик**, Б.М. Медведева, А.А. Маркович, А.Д. Рыжков, Е.В. Артамонова, С.Н. Прохоров, А.И. Пронин, Т.М. Гелиашвили, М.Е. Билик, А.С. Крылов // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. – Т. 7. – № 3. – С. 87-95. – DOI 10.37174/2587-7593-2024-7-3-87-95.

11. Сравнение сцинтиграфии с ¹²³I-метайодбензилгуанидином и ^{99m}Tc-тектротидом у пациентов с опухолями нейрогенной природы / Е.А. Николаева, А.С. Крылов, **С.М. Каспшик**, М.О. Гончаров, С.Н. Прохоров, А.Д. Рыжков, А.И. Пронин, А.П. Казанцев, С.Р. Варфоломеева // **Российский журнал детской гематологии и онкологии**. – 2024. – Т. 11. – № 1. – С. 36-43. – DOI 10.21682/2311-1267-2024-11-1-36-43. [Scopus]

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

КТ – компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НМИЦ – Национальный медицинский исследовательский центр

НЭН – нейроэндокринные неоплазии

НЭО – нейроэндокринные опухоли

НЭР – нейроэндокринный рак

ОПЦ – отрицательная предсказательная ценность

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография

ПЖ – поджелудочная железа

ППЦ – положительная предсказательная ценность

ПРРТ – пептидная рецепторная радионуклидная терапия

ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография

РФЛП – радиофармацевтический лекарственный препарат

РФП – радиофармпрепарат

УЗИ – ультразвуковое исследование

SSTR – Somatostatin receptor

SUV – Standardized uptake value (Стандартизированный уровень захвата)