

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ОНКОЛОГИИ ИМЕНИ Н.Н. БЛОХИНА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор РАН

Долгушин Михаил Борисович

доктор медицинских наук

Артамонова Елена Владимировна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	16
1.1. Современные сведения о нейроэндокринных опухолях	16
1.2. Диагностика нейроэндокринных опухолей	21
1.3. Радионуклидная визуализация с аналогами норэпинефрина	26
1.4. Радионуклидная визуализация с маркерами метаболизма	27
1.5. Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с ¹¹¹ In-Октреотидом	29
1.6. Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с ^{99m} Tc-Тектротидом	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Характеристика больных и перечень методов исследования.....	36
2.1.1. Группа пациентов, обследованных с целью определения роли комплексной лучевой диагностики в оценке рецепторного статуса нейроэндокринных опухолей.....	36
2.2. Методы оценки и обследования пациентов	41
2.2.1. Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей и однофотонная эмиссионная компьютерная томография.....	41
2.2.2. Другие радионуклидные методики и другие методы, которые использовались для обследования пациентов.....	42
2.2.3. Дополнительные факторы, которые оценивались	43
2.3. Методика сцинтиграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m} Tc-Тектротидом.....	44
2.4. Расчет эффективности диагностического метода.....	46
2.5. Внедрение результатов исследования.....	48
ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ И ОБРАБОТКА СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ	49
3.1. Описание методов статистического анализа.....	49
3.2. Разработка радионуклидной семиотики очаговых поражений при нейроэндокринных опухолях и критериев дифференциальной диагностики	92

3.3. Динамическое исследование.....	93
3.4. Сцинтиграфия в режиме «все тело».....	95
3.5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -тектротидом	99
3.6. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией с ^{99m}Tc -Тектротидом	99
3.7. Оценка показателей эффективности диагностического метода.....	100
3.8. Клинические наблюдения	103
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	109
ВЫВОДЫ	110
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	111
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	112
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	114
ПРИЛОЖЕНИЕ А.	121
ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований, происходящих из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки. Наиболее частая локализация НЭО – органы желудочно-кишечного тракта и поджелудочная железа (НЭО ЖКТ и ПЖ), на втором месте – НЭО легких [6].

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% [18, 50]. 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. Существующий диагностический арсенал включает в себя ряд методов визуализации, каждый из которых имеет установленные показатели эффективности.

Специфичность ультразвукового (УЗИ) и компьютерно-томографического исследований в разграничении очаговых поражений печени (таких как гемангиомы и метастазы) лимитирована большим количеством атипичных случаев. Только в 50% наблюдений обнаруживаются классические семиотические черты, позволяющие провести уверенную дифференциальную диагностику. Для второй половины случаев характерно отсутствие патогномоничных признаков, что снижает диагностическую точность методов.

Ультразвуковые исследования являются неинвазивными и широкодоступными, а также не несут лучевой нагрузки. Ограничивающим фактором применения данного метода является его относительно низкая чувствительность для локализации небольших первичных опухолей (она находится в диапазоне 20-86%) [28, 43, 57].

КТ является наиболее распространенным диагностическим методом для локализации и стадирования эндокринных опухолей. Его преимущество заключается в том, что он широко доступен и не подвержен некоторым трудностям, возникающим при УЗИ, таким как зависимость от оператора [50].

В некоторых исследованиях КТ показала относительно высокую чувствительность (78%) для обнаружения поражений [21]. Идентификация первичной опухоли напрямую связана с размером образования: опухоли размером менее 1 см не выявлялись, опухоли размером от 1 до 3 см выявлялись только в 30% случаев и при размерах опухоли более 3 см – в 95% [17, 21, 49]. Расположение новообразования также влияет на способность КТ обнаруживать поражение.

С улучшениями в технологии МРТ, произошедшими за последнее десятилетие, диагностические возможности МРТ повысились, и в некоторых исследованиях было показано, что они превышают их или равны КТ [33, 38, 40]. МРТ имеет более высокую чувствительность, чем ангиография или КТ при диссеминированном процессе [48]. Однако, ангиография остается более чувствительной, чем МРТ, для идентификации первичной опухоли. Сообщалось о чувствительности до 94% при поражении поджелудочной железы, но меньше – при внепанкреатических поражениях [38, 48]. Как и при других методах, возможность обнаружения новообразования увеличивается с её размером. Множественные опухоли, как у пациентов с синдромом МЭН 1, особенно трудно обнаружить. Также чувствительность МРТ зависит от качества получаемых изображений. При появлении артефактов движения и неудовлетворительного отношения сигнал/шум, например, у пациентов с ожирением, чувствительность метода снижается. Метод контрастной магнитно-резонансной томографии демонстрирует высокую специфичность в дифференциальной диагностике очаговых образований печени. Тем не менее, его повсеместное использование в отечественной клинической практике сдерживается высокой стоимостью аппаратуры и необходимых для исследования препаратов.

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 ДОТА 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 – сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с мечеными аналогами соматостатина – ^{99m}Tc -Тектротид. Специфичность данного метода примерно такая же, как ПЭТ с ДОТА конъюгатами рецепторов соматостатина, а чувствительность – чуть ниже или приближается к нему [18]. Она может быть увеличена за счёт применения гибридных методов диагностики, таких как ОФЭКТ/КТ (ОФЭКТ — Однофотонная эмиссионная компьютерная томография).

При положительных результатах соматостатин-рецепторной сцинтиграфии, 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 [8].

Внедрение в рутинную практику сцинтиграфии 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.

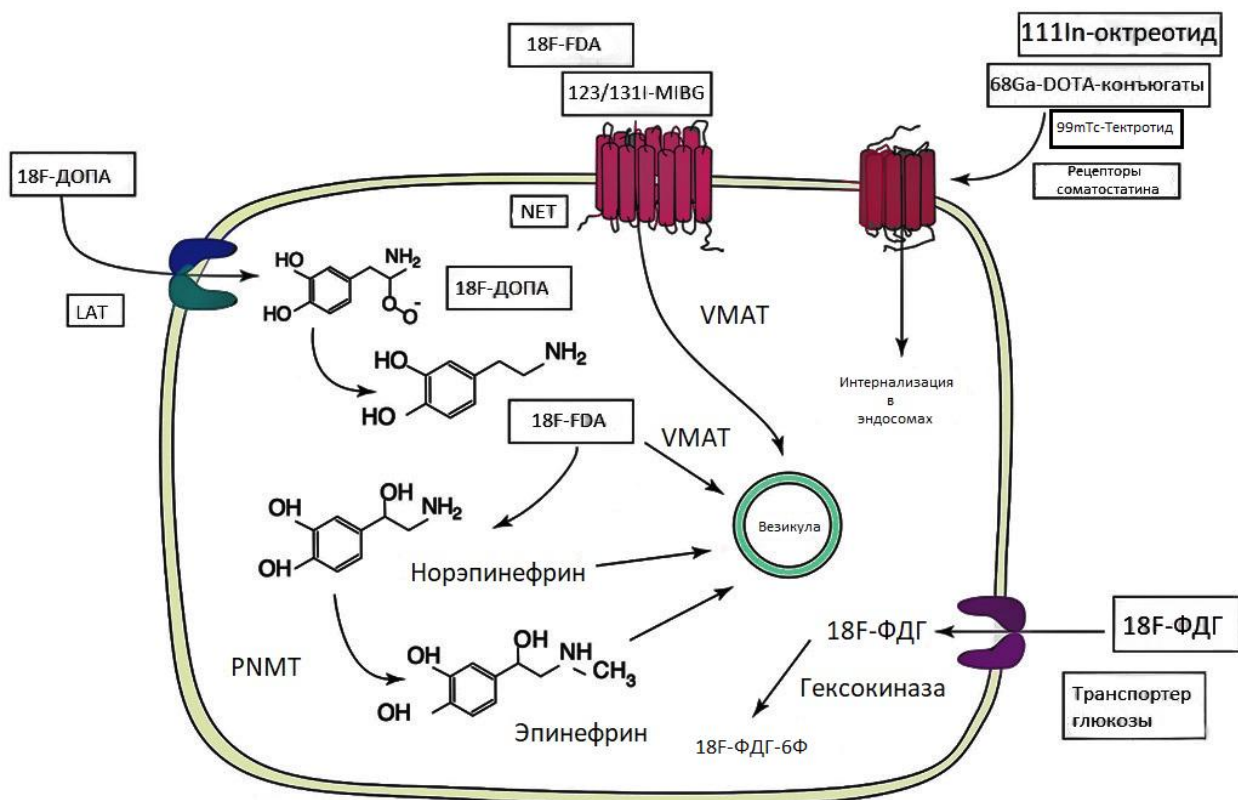


Рисунок 1 – На схеме представлены механизмы, с помощью которых различные РФЛП (Радиофармацевтический лекарственный препарат) взаимодействуют с клеткой. В зависимости от того, каким способом они взаимодействуют, определяется будут они вступать в клеточный метаболизм или нет

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 клинико-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. Научные руководители осуществляли общее руководство исследованием и предоставляли консультационную поддержку на различных этапах проекта.

Личный вклад автора является определяющим и заключается в следующем:

Теоретический вклад: 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.

Методический вклад: 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.

Вклад автора в получение основных научных результатов, отраженных в диссертации и опубликованных работах, является определяющим и ключевым.

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.

Степень достоверности научных положений, результатов и выводов диссертационного исследования обеспечена:

- репрезентативным объемом выборки и ретроспективным анализом значительного клинического материала;
- применением комплекса современных диагностических методик, адекватных поставленным целям и задачам;

- корректной организацией исследования с использованием методов, минимизирующих систематические ошибки;
- всесторонним качественным и количественным анализом данных с применением современных статистических методов обработки с использованием лицензионного программного обеспечения (StatTech v. 4.2.7, Microsoft Excel). Статистическая значимость различий подтверждена расчетом соответствующих критериев ($p\text{-value} < 0,05$);
- экспериментальным подтверждением теоретических положений работы и клинической валидацией разработанных алгоритмов и критериев;
- соответствием основных выводов результатам, опубликованным в ведущих рецензируемых отечественных и зарубежных изданиях.

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).

И в 11 научных публикациях автора по теме диссертации, в том числе в 2 статьях в журналах из перечня ВАК, 1 статье в журнале, индексируемом в международной базе данных (Scopus), а также в монографиях и патенте.

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 монографий, 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.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Современные сведения о нейроэндокринных опухолях

История открытия нейроэндокринных опухолей (НЭО) напрямую связана с ролью патологической анатомии в медицине. Исторически можно выделить периоды развития: 1) появление термина «карциноид» – «Дооберндорферский период»; 2) введение термина «карциноид» – «Оберндорферский период» [7].

Современные научные представления связывают возникновение нейроэндокринных новообразований с клетками APUD-системы, относящейся к диффузной эндокринной системе. Данная система объединяет клетки общего эмбрионального происхождения, характеризующиеся способностью к синтезу, накоплению и секреции биогенных аминов и пептидных гормонов. Расшифровка акронима APUD отражает ключевые биохимические процессы: А – amines (амины), Р – precursor (предшественник), U – uptake (поглощение), D – decarboxylation (декарбоксилирование). К настоящему моменту идентифицировано порядка шестидесяти типов APUD-клеток (апудоцитов), которые отличаются широкой распространенностью в организме человека. Их локализация включает, но не ограничивается следующими отделами: гипоталамус, мозжечок, симпатические ганглии, аденогипофиз, шишковидное тело, щитовидная железа, островки поджелудочной железы, надпочечники, яичники, желудочно-кишечный тракт, эпителий дыхательных путей и легких, почки, кожа, тимус, мочевые пути, плацента и др. [39].

Анализ базы данных SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) (Рисунок 2) показал 6,4-кратный рост заболеваемости нейроэндокринными опухолями в США в период с 1973 по 2012 год, 3,8-4,8-кратный рост – в Великобритании в период с 1973 по 2007 год [32, 56]. Связано это с улучшением диагностики бессимптомных заболеваний на ранней стадии: с 0,21 до 3,15 на 100 000 человек в период с 1973 по 2012 год [41, 56].

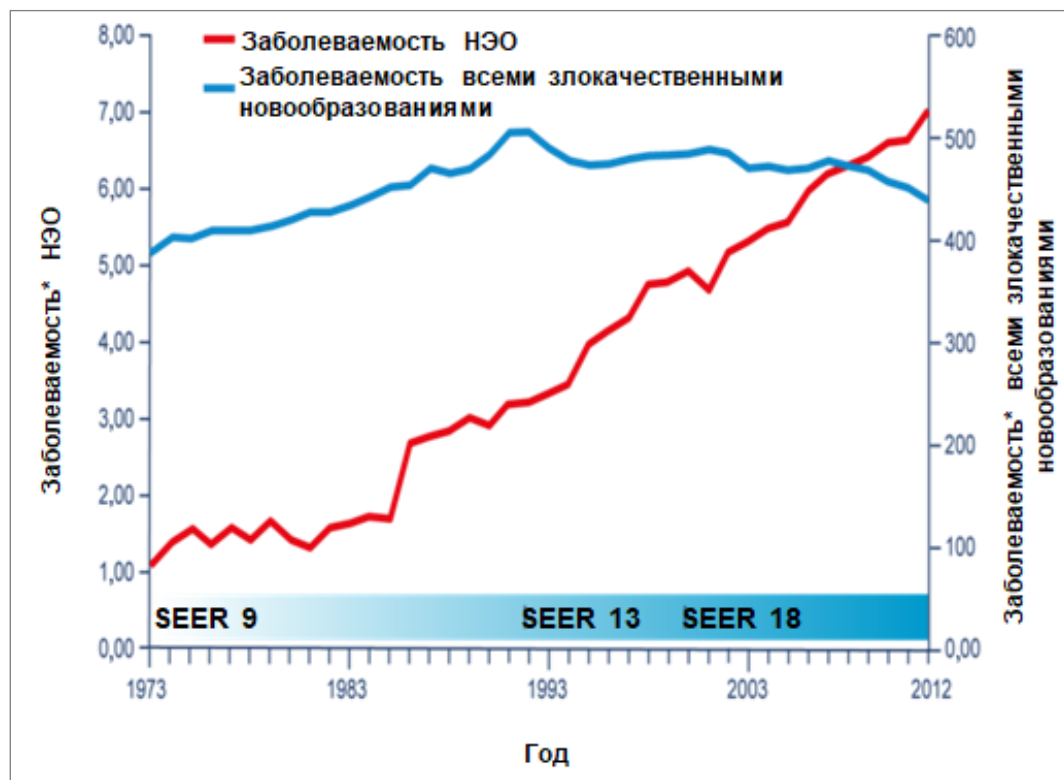


Рисунок 2 – Анализ базы данных SEER

Ключевой проблемой в области изучения нейроэндокринных опухолей (НЭО) в России остается отсутствие общенационального регистра заболеваемости. Данное обстоятельство существенно ограничивает возможности как для анализа отдаленных результатов лечения, так и для разработки доказательных клинических рекомендаций по диагностике [5]. Большинство нейроэндокринных опухолей проявляются спорадически. Кроме того, нейроэндокринные опухоли также могут возникать в связи с наследственным генетическими синдромами, например множественные эндокринные неоплазии (МЭН 1 и МЭН 2). Нейроэндокринные опухоли также связаны болезнью фон Гиппеля-Линдау [39].

Успехи достигнутые в лечении и диагностике НЭО, предоставили необходимую информацию для создания новой классификации эндокринных и нейроэндокринных новообразований. Классификация эндокринных и

нейроэндокринных опухолей ВОЗ, определяет новые стандарты, которые необходимы для развития клинической и исследовательской практики [37, 47].

Многообразие клинических проявлений нейроэндокринных опухолей детерминировано, главным образом, их локализацией и функциональным статусом. В случае гормонально-активных новообразований избыточная секреция биологически активных веществ становится причиной развития специфических синдромов, в частности, карциноидного. Полиморфизм клинической картины обуславливает трудности дифференциальной диагностики, поскольку заболевание может симулировать другие нозологические формы. При нефункционирующих опухолях симптоматика часто длительно отсутствует. Данные образования, выявляемые преимущественно как инциденталомы во время профилактических осмотров, могут либо не иметь клинических проявлений, либо сопровождаться неспецифическими симптомами. Клинические проявления напрямую зависят от стадии заболевания (локальная, местно-распространенная или диссеминированная) и анатомического расположения опухоли. Наиболее распространенными симптомами служат диарея, гиперемия кожи и приливы; реже наблюдаются бронхоспазмы. Крайне нехарактерными для данной патологии являются отечный синдром, цианоз, кишечные колики, телеангиэктазии, а также миалгии, миопатии и артропатии. К высокочастотным неспецифическим признакам заболевания относят кожные проявления (крапивница, зуд, ангиоотек, сухость кожи и слизистых), гипергидроз, слезотечение, головную боль различного генеза, включая мигрень, парестезии, а также эмоциональные расстройства: лабильность настроения, повышенную возбудимость, плаксивость, депрессию, бессонницу и чувство страха смерти. При отсутствии терапевтического вмешательства в клинической картине доминирует персистирующая диарея, нередко сопровождающаяся тошнотой, рвотой и рецидивирующими абдоминальными болями. Хроническая потеря жидкости провоцирует развитие дегидратации и прогрессирующее ухудшение состояния пациента. Указанные нарушения являются причиной значительного снижения качества жизни и последующей инвалидизации.

Классификация нейроэндокринных новообразований отличается значительным разнообразием и определяется двумя ключевыми параметрами: топикой (локализацией) первичной опухоли и ее гормональной активностью. Более того, внутри одной локализации может быть несколько классификаций.

Разработанная новая классификация нейроэндокринных неоплазий (Таблица 1) отличается от международной, однако отечественные коллеги допускают использование данной классификации для оценки НЭН легких.

Таблица 1 – Классификация нейроэндокринных неоплазий

Классификация ВОЗ	Нейроэндокринные неоплазии легкого					
	Нейроэндокринные опухоли легкого (карциноиды)			Нейроэндокринные карциномы легкого (раки)		
Морфологический подтип						
Дифференцировка	Высокодифференцированные			Низкодифференцированные		
Подтип	ТК	АК	G3	Супра	Крупноклеточный рак	Мелкоклеточный рак
Митозы/2 мм ²	<10 (0-2)	<10 (2-10)	>10		>10	
Ki-67	<2%	3-20%	>20%		>20%	
Некроз	Отсутствует/фокальный			Крупные зоны		
<ul style="list-style-type: none"> Смешанные нейроэндокринные-не-нейроэндокринные неоплазии (Mixed, MINEN-Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm) с немелкоклеточным компонентом. 						

Также существуют отдельные классификации в зависимости от локализации НЭН (Таблицы 2, 3).

Таблица 2 – Классификации нейроэндокринных опухолей желудочно-кишечного тракта (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2010 г.)

Гистологический подтип	Митотический индекс (количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения)	Индекс Ki-67, %
Нейроэндокринная опухоль G1	<2	<2
Нейроэндокринная опухоль G2	2-20	3-20
Нейроэндокринная опухоль G3 <ul style="list-style-type: none"> мелкоклеточный рак крупноклеточный рак 	>20	>20
Смешанная аденонейроэндокринная карцинома		
Гиперпластические и предопухолевые процессы		

Таблица 3 – Классификация нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы (ВОЗ, 2017 г.)

Тип опухоли	Митотический индекс (количество митозов в 10 репрезентативных полях зрения)	Индекс Ki-67, %
Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли		
НЭО G1	<2	<2
НЭО G2	2-20	3-20
НЭО G3	>20	>20
Низкодифференцированные нейроэндокринные опухоли		
Нейроэндокринный рак G3		
<ul style="list-style-type: none"> • мелкоклеточный рак • крупноклеточный рак 		
Смешанные нейроэндокринные/не нейроэндокринные неоплазии		

Программа терапевтических вмешательств при нейроэндокринных опухолях (НЭО) подразумевает несколько направлений. Радикальным методом является хирургическое вмешательство, которое показано при резектабельном характере новообразования. В случаях неоперабельных опухолей терапией выбора служит биотерапия аналогами соматостатина, в особенности у пациентов с высокодифференцированными формами НЭО. Эта терапия также возможна при умеренодифференцированных и низкодифференцированных опухолях и даже при нейроэндокринных раках, но при положительном рецепторном статусе. Кроме того, могут применяться таргетные препараты и различные схемы химиотерапии [2]. Подход к лечению пациентов с НЭО должен быть индивидуален и в идеальных условиях должен обсуждаться и приниматься междисциплинарным консилиумом (терапевтом, онкологом, хирургом, лучевым диагностом).

Кроме того, НЭО являются уникальной тераностической моделью. Смысл тераностики состоит в том, что один и тот же туморотропный вектор (в случае НЭО – это аналоги соматостатина) метится последовательно: вначале диагностическим радионуклидом, пригодным для ПЭТ или сцинтиграфии и ОФЭКТ сканирования, а затем – терапевтическим. На первом, диагностическом этапе осуществляется прогнозирование биораспределения терапевтического радиофармпрепарата (РФП) и расчет его оптимальной удельной активности для последующей терапии [2]. Для тераностического подхода при нейроэндокринных

опухолях (НЭО) в настоящее время доступны несколько пар радиофармпрепаратов, объединяющих диагностический и терапевтический лиганды. Наиболее изученной и проверенной парой для тераностики нейроэндокринных опухолей считается ^{68}Ga и $^{99\text{m}}\text{Tc}/^{177}\text{Lu}$.

1.2. Диагностика нейроэндокринных опухолей

Существует множество тестов, используемых для диагностики НЭО. Учитываются следующие факторы при выборе диагностического теста: морфологический тип НЭО, признаки и симптомы, возраст и общее состояние здоровья, результаты ранее проведенных медицинских анализов [16].

Большинство НЭО обнаруживается случайно, когда людям выполняют рентгенографию или другую диагностическую процедуру по причинам, не связанным с опухолью. Если врач подозревает НЭО, он попросит предоставить полный медицинский и семейный анамнез, и проведет тщательный медицинский осмотр. Кроме того, для диагностики НЭО можно использовать следующие методы исследования:

Биопсия – представляет собой забор небольшого количества ткани для исследования под микроскопом и требуется для постановки диагноза НЭО. Следует отметить, что при подозрении на феохромоцитому не следует проводить биопсию, за исключением случаев, когда это абсолютно необходимо для подтверждения диагноза. Биопсия этих опухолей может быть опасной для жизни [16].

Анализ крови/мочи. Врачу могут потребоваться образцы крови и мочи, чтобы проверить наличие аномальных уровней гормонов и других веществ. Анализ мочи проверяют на количество 5-гидроксииндолуксусной кислоты, продукта распада серотонина, который вырабатывается некоторыми НЭО. Также могут быть проведены измерения уровня серотонина в крови, однако, они менее надежны из-за колебаний. Также в крови может быть повышенный уровень хромогранина А – белка, вырабатываемого опухолевыми клетками; иногда этот

анализ проводится до и после постановки диагноза, чтобы оценить ответ опухоли на лечение.

Генетическое тестирование опухоли. Тестирование нейроэндокринных опухолей (НЭО) направлено на выявление наследственных состояний и синдромов, которые могут увеличить риск развития нейроэндокринных опухолей у пациента. Если у пациента отягощенный наследственный анамнез, то необходимо проводить генетическое тестирование. Например таких наследственных синдромов, как МЭН или болезнь Гиппеля-Линдау.

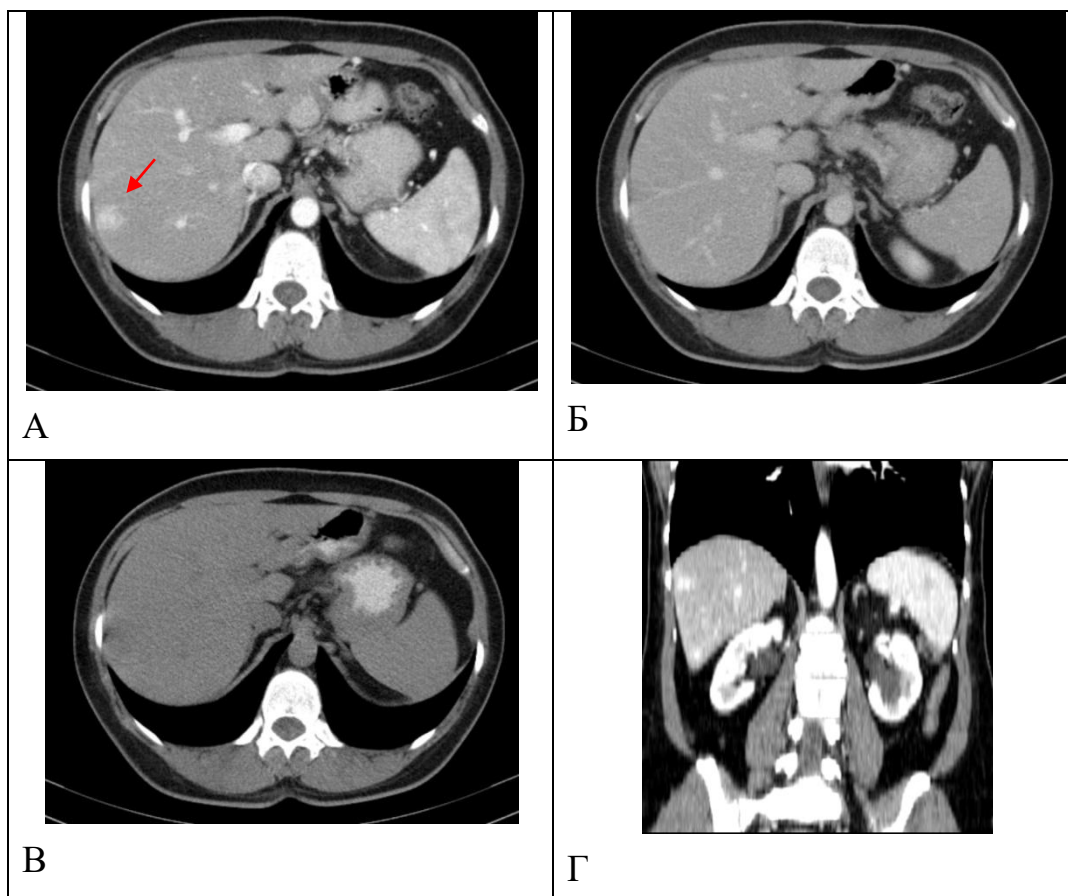
Эндоскопия. Это метод диагностики особенно важен при локализациях НЭО в желудочно-кишечном тракте, но также успешно используется при локализациях НЭО в легких. Эндоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта обязательна для выявления нейроэндокринных неоплазий (НЭН) вплоть до угла Трейца (пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки). Илеоколоноскопия позволяет оценить и диагностировать ректальные, толстокишечные и очень редко – дистальные поражения подвздошной кишки. Эндоскопическая оценка является основой для диагностики НЭО желудка, связанных с гипергастринемией, а также для выявления и диагностики дуоденальных НЭН (как функциональных, так и нефункциональных) и ампулярных НЭН. Поскольку количество ректальных НЭН увеличивается, стандартная колоноскопия (часто в сочетании с эндоректальным – эндоУЗИ) может быть полезна для выявления и лечения небольших резектабельных НЭН. ЭндоУЗИ является методом выбора для диагностики НЭН поджелудочной железы, пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки и прямой кишки [44].

УЗИ. УЗИ часто является первой диагностической процедурой визуализации НЭН. Возможность точного стадирования заболевания с помощью трансабдоминального УЗИ ограничена рядом факторов (технические аспекты процедуры, малые размеры опухоли и зачастую – неблагоприятное расположение, недоступное для трансабдоминального УЗИ). У пациентов с НЭН наблюдаются большие расхождения между клинической картиной и фактической

стадий заболевания. Из-за атипичных симптомов и медленного роста большинство НЭН диагностируют с задержкой в несколько лет, как правило, на поздней стадии. Иногда при бессимптомном течении заболевания у больных, которым проводится ультразвуковое исследование по поводу неспецифических болей в животе или диспансерный скрининг, первичный очаг обнаруживают в поджелудочной железе, реже – в желудке, двенадцатиперстной кишке или забрюшинном пространстве. Также могут быть обнаружены метастатические очаги в печени или лимфатических узлах. Поиск первичного очага у пациента с метастатическим НЭН неизвестного происхождения может быть особенно трудным, поскольку первичные очаги часто бывают небольшими [58]. В некоторых случаях во время ультразвукового исследования может быть сделана биопсия.

Рентген. Доступный, но не эффективный способ диагностики НЭО. При малых размерах опухоли или определенном местоположении могут требоваться дополнительные досмотры, в том числе, может быть проведена рентгенография с барием.

Компьютерная томография (КТ). КТ является наиболее распространенным методом диагностики нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы. Преимущество его состоит в том, что он широко доступен [50]. Недостатки данного метода заключаются в его низкой чувствительности при мелких очагах в печени и высокой лучевой нагрузке – при длительном динамическом наблюдении. Метастазы НЭО достаточно хорошо визуализируются на фоне паренхимы печени после внутривенного введения контрастного вещества. Метастазы НЭО в печени хорошо визуализируются в артериальную фазу (Рисунок 3), относительно плохо различимы – в венозную [2].

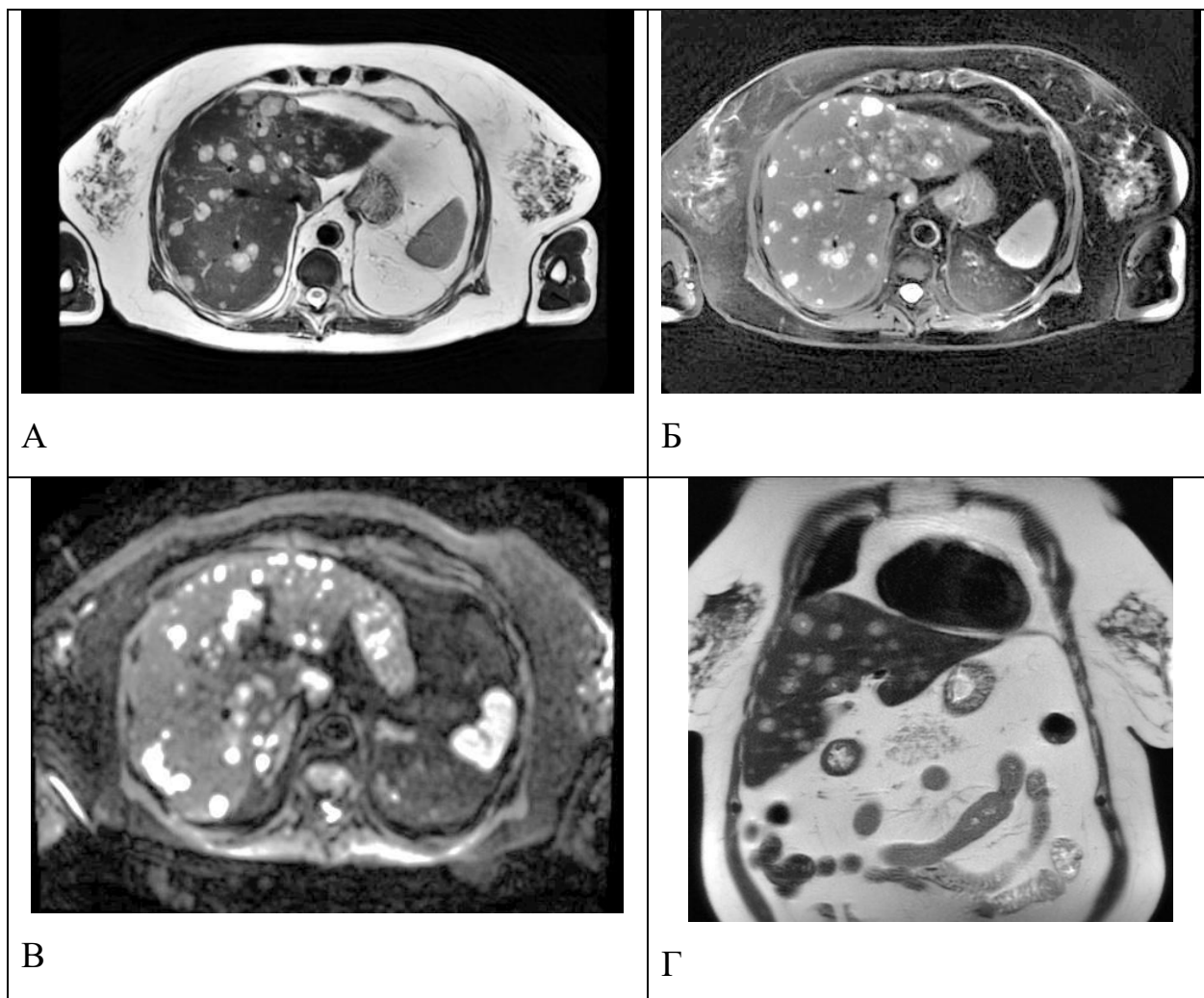


А – аксиальный срез (артериальная фаза): определяется метастаз НЭО в печени на границе S7/8 (красная стрелка); Б – аксиальный срез (венозная фаза); В – аксиальный срез (нативная фаза); Г – реконструкция коронарных срезов (артериальная фаза).

Рисунок 3 – КТ органов брюшной полости. Метастазы НЭО в печени

Магнитно-резонансная томография (МРТ). В ранних исследованиях сообщалось о более низкой чувствительности, чем КТ для обнаружения как первичной опухоли, так и метастатического заболевания. За последнее десятилетие диагностическая эффективность МРТ улучшилась, и в нескольких исследованиях было показано, что результаты превышают или равны КТ. МРТ имеет более высокую чувствительность, чем ангиография или КТ для метастатического заболевания. Также МРТ – это один из наилучших методов диагностики, особенно в отношении метастазов в печени. Метастазы в печени при МРТ четко визуализируются, особенно после введения контрастного вещества (за счет хорошего кровоснабжения). Использование дополнительных последовательностей на МРТ, таких как диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ), позволяет определить очаги размерами менее 1 см (Рисунок 4). Кроме

того, использование гепатоспецифичных контрастных препаратов (например «Примависта»), позволяет рассмотреть опухоль в деталях и точно измерить размеры очагов. Особенно это важно для пациентов, которым планируется проведение резекции печени [2].



А – аксиальный срез МРТ в режиме T₂;
 Б – аксиальный срез МРТ в режиме T₂FS;
 В – МРТ в режиме DWI;

Г – коронарный срез в режиме T₂ (SSFSE BH).

На всех изображениях определяется множественное билобарное поражение печени.

Рисунок 4 – МРТ печени. Множественные метастазы НЭО в печени

Ядерная медицина. Ядерная медицина играет ключевую роль в визуализации и лечении нейроэндокринных опухолей (НЭО). Сцинтиграфия рецепторов соматостатина с [¹¹¹In] октреотидом исторически доказала свою роль в диагностике и стадировании. Новые методы визуализации соматостатиновых

рецепторов (ПЭТ/КТ и сцинтиграфия) включают в себя использование различных радиоактивно меченных аналогов соматостатина с более высоким сродством и с различными профилями сродства к подтипам соматостатиновых рецепторов. Большинство этих аналогов также могут быть помечены позитронно-излучающими радионуклидами, которые используются в позитронно-эмиссионной томографии. Гибридный метод визуализации, особенно в сочетании с компьютерной томографией, представляет интерес из-за обнадеживающих результатов с точки зрения улучшения качества визуализации и возможностей обнаружения. Значительные успехи были достигнуты в визуализации НЭО, но конечной целью исследований остается поиск идеального метода визуализации с повышенной чувствительностью и лучшей топографической локализацией первичного и метастатического заболевания. Преимущество сцинтиграфии рецепторов соматостатина по сравнению с другими методами визуализации заключается в том, что его можно использовать для отбора пациентов с целью лечения мечеными ^{177}Lu аналогами соматостатина. Пептидорецепторная радионуклидная терапия (ПРРТ) является многообещающим новым инструментом в лечении пациентов с неоперабельными или метастазирующими НЭО, поскольку она может вызывать симптоматическое улучшение, а также обнадеживает с точки зрения объективных ответов опухоли и документально подтвержденным увеличением времени до прогрессирования [36]. Кроме того, существуют диагностические препараты для специфической визуализации и для неспецифической визуализации.

При выборе диагностического радиофармпрепарата (РФП) нужно принимать во внимание все аспекты развития и течения нейроэндокринных опухолей.

1.3. Радионуклидная визуализация с аналогами норэпинефрина

Надо отметить, что в России не зарегистрированы РФП для специфической визуализации с помощью ПЭТ/КТ (^{18}F -FDA(6-[^{18}F] флюородопамин) и ^{11}C -5НТР (гидрокситриптофан), предшественник серотонина). Единственным препаратом

для специфической визуализации является ^{123}I -MIBG (метайодбензилгуанидин) (используется для сцинтиграфии) (Рисунок 5) и его тераностическая пара ^{131}I -MIBG [11, 26].

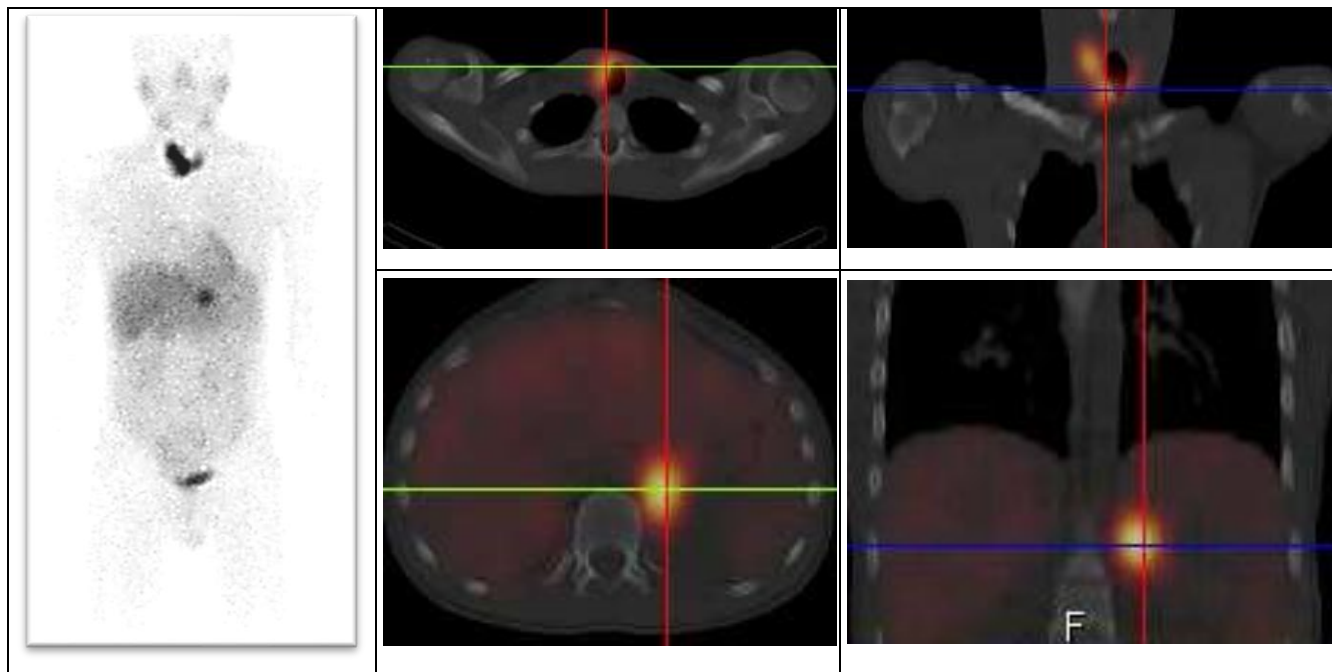


Рисунок 5 – Синдром МЭН 2. Медуллярный рак щитовидной железы и феохромоцитома левого надпочечника

1.4. Радионуклидная визуализация с маркерами метаболизма

Для неспецифической/метаболической визуализации наиболее широкое применение получили два РФП – это ^{18}F -ФДГ и ^{18}F -ДОПА.

^{18}F -L-ДОПА (дигидроксифенилаланин) – это меченый предшественник дофамина, который одинаково эффективен для диагностики медуллярного рака щитовидной железы, НЭО, параганглиомы и феохромоцитомы, но менее эффективен при метастатической параганглиоме с мутацией SDHB (Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit B) [26, 46]. РФП проникает в клетку с помощью транспортера аминокислот и декарбоксилируется, а затем он сохраняется внутри клетки. Наибольшую ценность ^{18}F -ДОПА представляет для диагностики феохромоцитом и параганглиом, наследственных МЭН синдромов и парасимпатических параганглиом [15]. Также рекомендуется проведение

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОПА при отрицательных результатах сцинтиграфии НЭО с мечеными аналогами соматостатина. А также выявление рецидивов или остаточной болезни: при феохромоцитомах и парагангиомах, медуллярном раке щитовидной железы с повышенным уровнем кальцитонина (Рисунок 6).

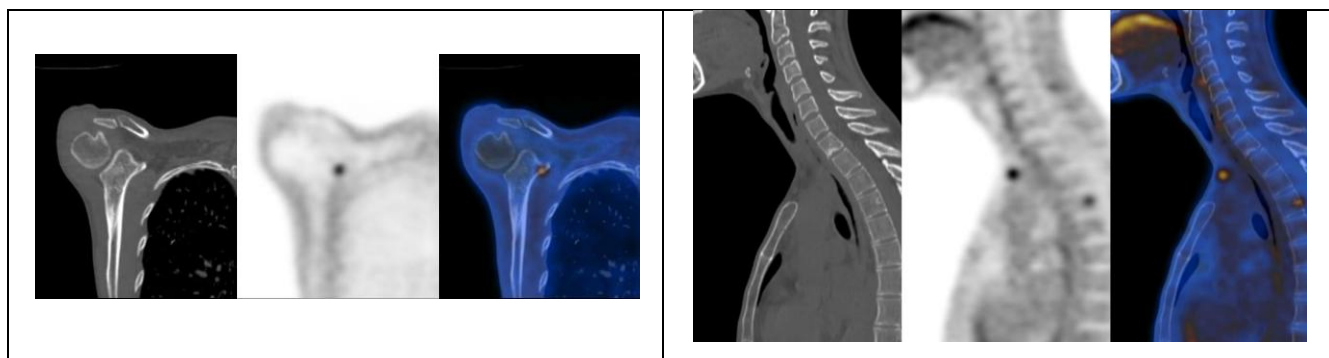


Рисунок 6 – Метастазы медуллярного рака щитовидной железы в костях и лимфатических узлах

^{18}F -ФДГ (фтордезоксиглюкоза) отображает гликолитическую активность опухоли. Диагностическая эффективность данного радиофармпрепарата (РФП) варьирует в зависимости от типа опухоли. В то время как его применение при высокодифференцированных нейроэндокринных опухолях (НЭО) малорезультативно, он демонстрирует значительную эффективность в визуализации низкодифференцированных НЭО и нейроэндокринных раков (НЭР) (Рисунок 7). Кроме того, РФП успешно применяется для диагностики диссеминированных форм нейробластомы, феохромоцитомы, а также злокачественных параганглиом, в особенности ассоциированных с мутацией гена SDHB. ^{18}F -ФДГ попадает в клетку через транспортер глюкозы (GLUT) и отображает уровень метаболизма глюкозы клеткой. Также исследование с ^{18}F -ФДГ может быть использовано для получения прогностического фактора в отношении пациентов с высоким уровнем Ki67 и может быть применено в рамках двух-индикаторных исследований (например ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{18}F -ФДГ). Таким образом, врач получает информацию о рецепторном статусе опухоли/метастазов и их гликолитической активности, причем высокий уровень метаболизма глюкозы является прогностически неблагоприятным фактором [46, 54].

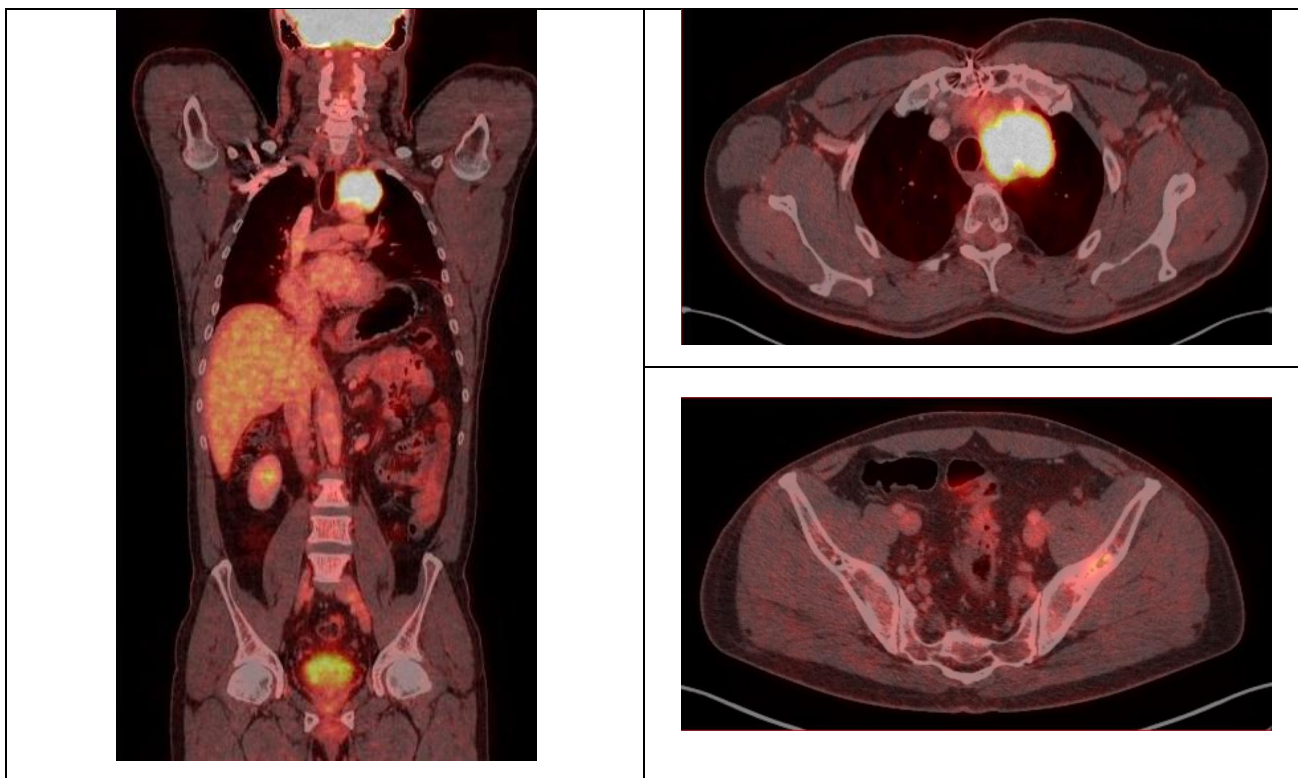


Рисунок 7 – Нейроэндокринный рак верхнего средостения. Очаги с повышенным гиперметаболизмом ФДГ в опухоли верхнего средостения и метастазах в костях таза

1.5. Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с ^{111}In -Октреотидом

Октреотид, синтетический 14-аминокислотный пептид, имитирует эффекты эндогенного соматостатина. Ключевыми фармакодинамическими свойствами последнего являются способность ингибировать высвобождение множества пептидных гормонов (включая гормон роста, инсулин, глюкагон и гастрин), а также опосредовать антипролиферативные и антиангиогенные эффекты на опухолевые клетки [19]. Эффекты соматостатина реализуются через связывание со специфическими рецепторами. Высокая плотность этих рецепторов на мембранах клеток высокодифференцированных карциноидных опухолей является мишенью для их диагностики и лечения. Из пяти существующих подтипов рецепторов соматостатина наибольшее аффинность к данному пептиду и его аналогам наблюдается у подтипов 2 и 5. Иммуногистохимический анализ подтверждает их значимость, демонстрируя интенсивную экспрессию в метастазах НЭО тонкокишечного и панкреатического происхождения [55].

Синтетический пептид октреотид, являющийся аналогом соматостатина, был создан с целью терапии карциноидного синдрома. Впоследствии его молекула стала платформой для синтеза радиофармпрепаратов путем включения в ее структуру различных радионуклидов, что позволило использовать его для визуализации и радионуклидной терапии НЭО [51]. Среди всех созданных и исследованных меченых аналогов соматостатина именно соединение с индием-111 (^{111}In -октреотид) приобрело наибольшую популярность и стало стандартом в диагностической визуализации нейроэндокринных опухолей [13]. Важным диагностическим преимуществом ^{111}In -октреотида является возможность проведения ОФЭКТ, которая обеспечивает более высокую информативность по сравнению с планарной сцинтиграфией, особенно при выявлении абдоминальных карциноидов [29]. Сравнительный анализ диагностической эффективности методов визуализации, проведенный зарубежными исследователями у 149 пациентов с ГЭП (гастроэнтеропанкреатические)-НЭО, показал, что ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом обладает сравнимой с КТ и МРТ чувствительностью (92.3%), но превышает их по специфичности (100% против 85,7%) в детекции печеночных метастазов. В исследовании участвовали 62 пациента с карциноидными опухолями [30]. Внедрение сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом, несомненно, изменило стандарты визуализации НЭО, однако в клинической практике сохраняется необходимость использования методов анатомической визуализации для точной пространственной привязки сцинтиграфических данных [27]. Проведенный анализ выявил значительную зависимость чувствительности ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом от размеров метастазов в печени. Была установлена следующая градация чувствительности метода: 22% для очагов менее 7 мм, 35% для размеров 8-14 мм и 64% для образований более 15 мм. В отличие от размерного фактора, функциональная активность метастазов не оказывала значимого влияния на информативность исследования [31]. В исследовании Lebtahi et al. (1997), включившем 160 пациентов с гастроэнтеропанкреатическими нейроэндокринными опухолями (ГЭП-НЭО), среди которых 38 случаев составляли карциноиды, были проанализированы результаты сцинтиграфии

с ^{111}In -октреотидом. У 24% пациентов радионуклидный метод визуализации позволил выявить большую распространенность опухолевого процесса, что потребовало изменения стадирования заболевания. Это привело к отмене запланированного хирургического лечения печеночных метастазов у 25% больных. На основании полученных результатов авторы заключили, что сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом может применяться для отбора пациентов с изолированным метастатическим поражением печени [22]. Согласно данным научных публикаций, существует корреляция между степенью экспрессии соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток карциноидных опухолей и концентрацией специфических онкомаркеров. Показано, что сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом демонстрирует наибольшую диагностическую эффективность у пациентов с карциноидами, характеризующимися повышенным содержанием 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ГИУК) в суточной моче и высоким уровнем хромогранина А в плазме крови [25]. Проведенные исследования показывают, что одновременное применение терапевтических аналогов соматостатина не нарушает эффективность сцинтиграфии с ^{111}In -октреотидом, а в отдельных случаях может улучшать качество визуализации.

1.6. Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротидом

Как было сказано выше, радионуклидная диагностика является одним из ведущих методов исследования НЭН. Золотым стандартом сейчас является позитронно-эмиссионная томография с DOTA-конъюгатами мечеными изотопом ^{68}Ga . Но высокая стоимость исследования, низкая доступность генераторов ^{68}Ga , не позволяют выбрать данное исследование как скрининговый метод. Это стимулировало разработку новых диагностических подходов для повышения доступности.

Первое исследование радиомеченных пептидов на людях было опубликовано Krenning et al. в 1989 году [36]. Данное соединение представляло собой аналог соматостатина с радиоизотопной меткой йода-123. И до настоящего

времени исследования с мечеными аналогами соматостатина наиболее актуальны. Такое исследование позволяет дать ответы о рецепторном статусе опухоли, распространенности процесса. В случае накопления РФП (позитивного результата), возможно назначение биотерапии (октреотидом) и решение вопроса о пептидной рецепторной радионуклидной терапии (ПРРТ) [3, 4]. Долгое время золотым стандартом являлось исследование с ^{111}In -Октреотидом [14].

С развитием таких технологий, как ПЭТ/КТ и появление новых РФП – аналогов соматостатина (ДОТА-конъюгаты), меченых ^{68}Ga , и ^{64}Cu -SARTATE, появилась возможность более четкой диагностики. Это стало возможно, благодаря более высокой разрешающей способности ПЭТ/КТ перед стандартной сцинтиграфией [52]. Чувствительность метода ПЭТ/КТ с ДОТА-конъюгатами для детекции НЭО по данным разной литературы может достигать 90% [24]. Данный метод применяется для детекции НЭО [20] и их стадирования.

Современная научная литература все чаще освещает вопросы разработки диагностических алгоритмов для комплексной лучевой диагностики нейроэндокринных новообразований (НЭН). Однако существующие протоколы преимущественно базируются на данных анатомо-топографических методов визуализации, практически игнорируя потенциал функциональных исследований, которые предоставляют уникальную диагностическую информацию. Внедрение интегративного подхода, сочетающего данные различных модальностей, способно кардинально повысить диагностическую ценность лучевых методов. Таким образом, сфера лучевой диагностики НЭН находится в стадии активной трансформации, обусловленной появлением новых технологий визуализации. Особые перспективы в этом направлении связывают с радиоизотопными методами, характеризующимися неинвазивностью и высокой экономической эффективностью. Появление еще одного аналога соматостатина, меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (тектротид) [12], позволяет в регионах, где ограничено применение ПЭТ/КТ, проводить это диагностически необходимое исследование. На сегодняшний день, ПЭТ/КТ и ОФЭКТ/КТ с мечеными аналогами соматостатина практически вытеснили ранее применявшийся метод – сцинтиграфию с ^{111}In [47]. Ключевым

преимуществом радионуклидной визуализации с использованием лигандов соматостатиновых рецепторов служит возможность оценки рецепторного статуса нейроэндокринных опухолей, что имеет критическое значение для отбора пациентов на пептид-рецепторную радионуклидную терапию (ПРРТ). Предложенная Krenning et al. [34] система визуальной градации экспрессии рецепторов (по шкале от 1 до 4) обеспечивает стандартизированный подход к отбору кандидатов для данного вида лечения (Таблица 4).

Таблица 4 – Krenningscore (Шкала Креннинга)

Grade 1	накопление	<	нормальной ткани печени
Grade 2	накопление	=	нормальной ткани печени
Grade 3	накопление	>	нормальной ткани печени
Grade 4	накопление	>	селезенке или почках

Фармацевтическая компания Polatom разработала набор Tektrotyd для меченя технецием-99m с целью создания доступной альтернативы для сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов. С 2005 года соединение ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-Tyr³-Octreotide успешно применяется в европейских странах для визуализации нейроэндокринных опухолей, продолжая вносить значительный вклад в тактику ведения таких пациентов [35].

Данный радиофармпрепарат представляет собой ценную альтернативу пептидам, меченым галлием-68, в диагностике и терапии гастроэнтеропанкреатических нейроэндокринных новообразований. Учитывая постоянное развитие ОФЭКТ/КТ и программного обеспечения, используемого для анализа полученных данных, ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC СРС открывает перспективы для лечения и мониторинга пациентов. Также он представляет более дешевый и доступный метод оценки динамики заболевания и выздоровления. Чувствительность метода составила 90,5%, специфичность 71,9% и точность 84,3% с положительной прогностической ценностью 86,7% и отрицательная прогностическая ценность 78,8% [53].

Также высокая доступность генераторов технеция в России, делает этот метод более предпочтительным. 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).

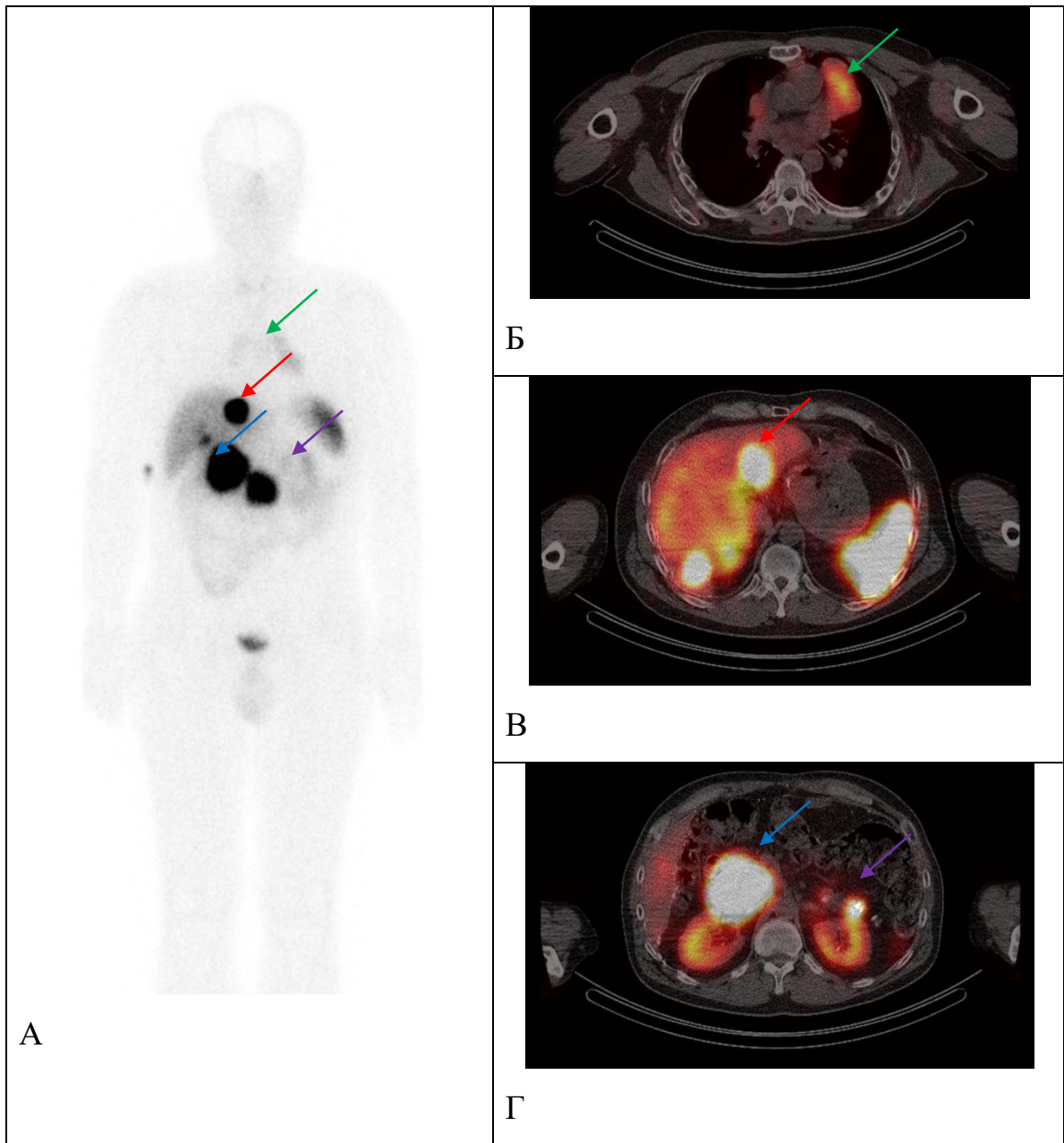
В нашем исследовании, препарат готовился непосредственно перед сканированием в условиях лаборатории РИД (Радиоизотопная диагностика), согласно предписанию производителя (Национальный центр ядерных исследований Narodowe Centrum Badań Jądrowych). ^{99m}Tc -Тектротид вводили внутривенно (в локтевую вену, струйно). 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. В ходе работы применялся универсальный низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения плоскопараллельного типа. Процедура не предполагала специальной подготовки пациента. Визуализация осуществлялась в 3 последовательные фазы.

I этап (непосредственно после внутривенного введения РФП) – динамическое сканирование (200 кадров по 3 секунды, всего 600 секунд).

II этап (через 3 часа после введения) – сканирование в режиме «все тело» (скорость сбора информации 13,0 см/мин).

III 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 мА×с, толщина срезов 5 мм.

Пример сцинтиграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом
(Рисунок 8).



А – сцинтиграфия в режиме «все тело»; Б – ОФЭКТ/КТ грудной клетки аксиальный срез; В, Г – ОФЭКТ/КТ брюшной полости аксиальные срезы. Опухолевое образование в грудной клетке (зеленые стрелки). Метастаз НЭО в печени (красные стрелки). Метастазы в л/у брыжейки (синие стрелки). Образование в области хвоста поджелудочной железы (вероятнее всего, первичный очаг) (фиолетовые стрелки).

Рисунок 8 – Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом. метастаз НЭО из НПО (невыявленного первичного очага)

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика больных и перечень методов исследования

2.1.1. Группа пациентов, обследованных с целью определения роли комплексной лучевой диагностики в оценке рецепторного статуса нейроэндокринных опухолей

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 9). 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.



Рисунок 9 – Гендерный состав

Во всех случаях диагноз «нейроэндокринная опухоль» был верифицирован гистологически (Таблица 5). Пациенты включались в исследование вне зависимости от локализации первичного очага и проведенного лечения.

Таблица 5 – Распределение онкологических больных, с диагностированной нейроэндокринной опухолью по локализациям

МКБ-10	Количество наблюдений	%
C15.5 Злокачественное новообразование: нижней трети пищевода	1	0,006667
C16.2 Злокачественное новообразование: тела желудка	4	0,026667
C16.3 Злокачественное новообразование: преддверия привратника	1	0,006667
C16.8 Злокачественное новообразование: поражение желудка, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	7	0,046667
C17.1 Злокачественное новообразование: тощей кишки	1	0,006667
C17.2 Злокачественное новообразование: подвздошной кишки	4	0,026667
C17.8 Злокачественное новообразование: поражение тонкого кишечника, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	15	0,1
C17.9 Злокачественное новообразование: тонкого кишечника неуточненной локализации	8	0,053333
C18.0 Злокачественное новообразование: слепой кишки	4	0,026667
C18.1 Злокачественное новообразование: червеобразного отростка	1	0,006667
C18.8 Злокачественное новообразование: поражение ободочной кишки, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	0,006667
C20 Злокачественное новообразование прямой кишки	3	0,02
C25.0 Злокачественное новообразование: головки поджелудочной железы	9	0,06
C25.1 Злокачественное новообразование: тела поджелудочной железы	5	0,033333
C25.2 Злокачественное новообразование: хвоста поджелудочной железы	9	0,06
C25.8 Злокачественное новообразование: поражение поджелудочной железы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	10	0,066667
C25.9 Неуточненное ЗНО поджелудочной железы	1	0,006667
C26.8 Злокачественное новообразование: поражение органов пищеварения, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	0,006667

Продолжение таблицы 5

МКБ-10	Количество наблюдений	%
С34.0 Злокачественное новообразование: главных бронхов	1	0,006667
С34.1 Злокачественное новообразование: верхней доли, бронхов или легкого	3	0,02
С34.2 Злокачественное новообразование: средней доли, бронхов или легкого	1	0,006667
С34.3 Злокачественное новообразование: нижней доли, бронхов или легкого	2	0,013333
С34.8 Злокачественное новообразование: поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	10	0,066667
С34.9 Злокачественное новообразование: бронхов или легкого неуточненной локализации	2	0,013333
С37 Злокачественное новообразование вилочковой железы	2	0,013333
С38.1 Злокачественное новообразование: переднего средостения	1	0,006667
С48.0 Злокачественное новообразование: забрюшинного пространства	2	0,013333
С48.8 Злокачественное новообразование: поражение забрюшинного пространства и брюшины, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	0,006667
С49.1 Злокачественное новообразование: соединительной и мягких тканей верхней конечности, включая область плечевого пояса	1	0,006667
С49.3 Злокачественное новообразование: соединительной и мягких тканей грудной клетки	1	0,006667
С50.4 Злокачественное новообразование: верхненаружного квадранта молочной железы	2	0,013333
С50.9 Злокачественное новообразование: поражение молочной железы неуточненной части	1	0,006667
С56 Злокачественное новообразование яичника	1	0,006667
С64 Злокачественное новообразование почки, кроме почечной лоханки	3	0,02
С72.8 Поражение головного мозга и других отделов центральной нервной системы, выходящее за пределы одной и более вышеуказанных локализаций	1	0,006667
С73 Злокачественное новообразование щитовидной железы	4	0,026667
С77.2 Вторичное и неуточненное злокачественное новообразование: внутрибрюшных лимфатических узлов	1	0,006667
С78.6 Вторичное злокачественное новообразование забрюшинного пространства и брюшины	1	0,006667
С80 Злокачественное новообразование без уточнения локализации	12	0,08

Продолжение таблицы 5

МКБ-10	Количество наблюдений	%
C97 Злокачественные новообразования самостоятельных (первичных) множественных локализаций	2	0,013333
D13.6 Доброкачественное новообразование: поджелудочной железы	2	0,013333
C17.0 Злокачественное новообразование: двенадцатиперстной кишки	1	0,006667
C22.1 Рак внутриспеченочного желчного протока	1	0,006667
C22.9 Злокачественное новообразование печени неуточненное	1	0,006667
C31.3 Злокачественное новообразование: клиновидной пазухи	1	0,006667
C48.2 Брюшины неуточненной части	1	0,006667
C80.0 Злокачественное новообразование, первичная локализация неизвестна	3	0,02
Всего	150	100

Были оценены отдельные группы НЭН ЖКТ и НЭН легких (Таблицы 6, 7).

Таблица 6 – 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 7 – НЭН Легкого наблюдения

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

Как видно из таблиц 6, 7 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 8).

Таблица 8 – 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 (Таблица 8, Рисунок 10).

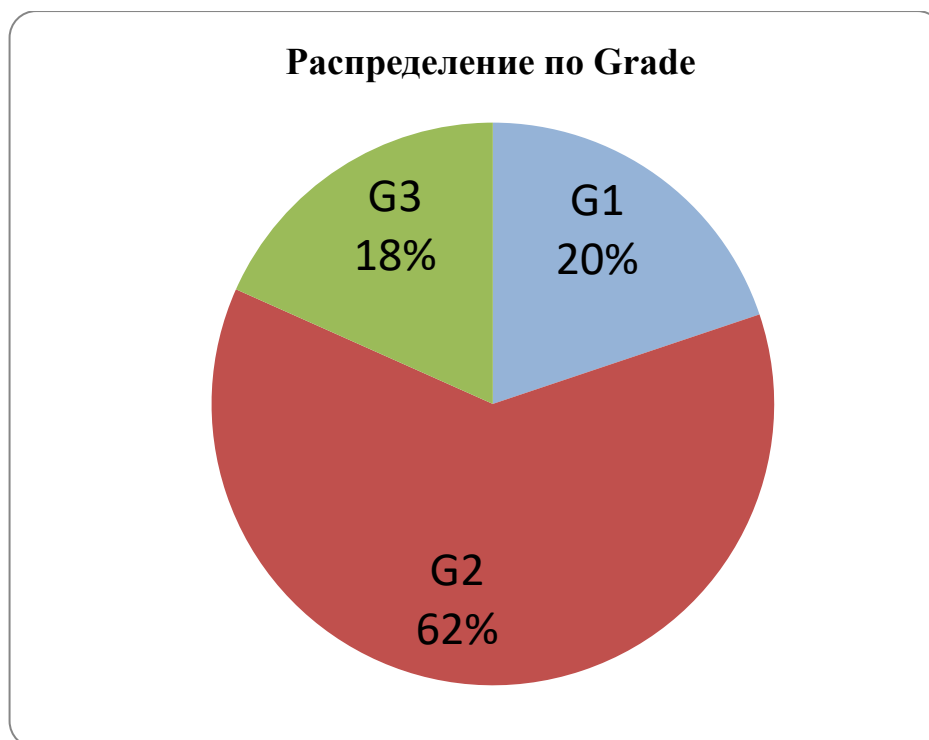


Рисунок 10 – Распределение по Grade

Также было оценено распределение Grade отдельно внутри групп мужского и женского пола (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов по показателю G и полу

Показатель	Категории	Пол		p
		женский	мужской	
Grade	G1	17 (20,5)	9 (19,1)	0,723
	G2	53 (63,9)	28 (59,6)	
	G3	13 (15,7)	10 (21,3)	

2.2. Методы оценки и обследования пациентов

2.2.1. Сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей и однофотонная эмиссионная компьютерная томография

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 сцинтиграфии были выявлены следующие области патологического накопления (Таблица 10).

Таблица 10 – Зоны патологического поражения, выявленные при сцинтиграфии

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%

Из таблицы 10 следует, что при исследовании гетерогенной группы пациентов с НЭО наиболее частой зоной метастазирования является печень (45,5% отдаленного метастазирования).

При сцинтиграфии оценивались следующие параметры распределения РФП: минимальное накопление, максимальное накопление, среднее накопление, среднее отклонение, средний счёт (в counts), общий счёт, дисперсия.

При ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ оценивались аналогичные показатели и дополнительно наличие структурных изменений при КТ (Таблица 11).

Также выбирались патологические очаги при ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ.

Таблица 11 – Зоны наиболее частого патологического поражения, выявленные при ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ

Локализация очагов	Количество	%
Поджелудочная железа	13	8,0
Кости	9	5,5
Кишка	15	9,2
Конгломерат в брюшной полости	6	3,7
Легкое	5	3,1
Лимфатические узлы	26	15,9
Мягкие ткани	8	4,9
Печень	77	47,2
Щитовидная железа	4	2,5

2.2.2. Другие радионуклидные методики и другие методы, которые использовались для обследования пациентов

У 150 пациентов с НЭО дополнительно были выполнены другие методы исследования (Таблица 12).

Таблица 12 – Дополнительные методы оценки пациентов с НЭО

Вид исследования	Количество исследований
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE	15
ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC	5
ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ	32
ПЭТ/КТ с ^{18}F -DOPA	1

Продолжение таблицы 12

Вид исследования	Количество исследований
КТ	91
УЗИ	57
МРТ	69

Из таблицы 12 видно, что наиболее частым дополнительным методом обследования пациентов с НЭН является КТ.

2.2.3. Дополнительные факторы, которые оценивались

Всем пациентам была выполнена ИГХ (иммуногистохимическое исследование) для верификации диагноза, также выполнялась оценка уровня ki67 (Таблица 13), некоторым пациентам выполнялась оценка экспрессии рецепторов соматостатина (Таблица 14). Также в кодификатор вводились данные о маркерах крови (серотонин, хромогранин А, 5-ОИУК, гастрин, НСЕ (Нейронспецифическая энолаза)). Оценивался факт наличия и отсутствие хирургического лечения, а также количество дней до исследования после введения длительных аналогов соматостатина и доза препарата.

Таблица 13 – Распределение по ki67

Распределение по ki67 в %	Количество пациентов
0-1	2
1	10
1-2	2
2	10
2,2	1
3	11
4	12
4,1	1
4,6	1
<5	5
5	12
6	3
7	7
8	3

Продолжение таблицы 13

Распределение по кi67 в %	Количество пациентов
9	1
9,1	1
10	9
11	2
12	2
13	2
14	1
15	4
16	1
20	5
8-20	1
25	4
20-25	1
30	1
35	1
36	1
50	1
<50	1
20-50	1
55	2
60	3
65	1
70	2
80	2
40-80	1

Таблица 14 – ИГХ с определением экспрессии рецепторов соматостатина

Подтип рецепторов	Количество пациентов
2 подтип рецепторов	17
5 подтип рецепторов	15

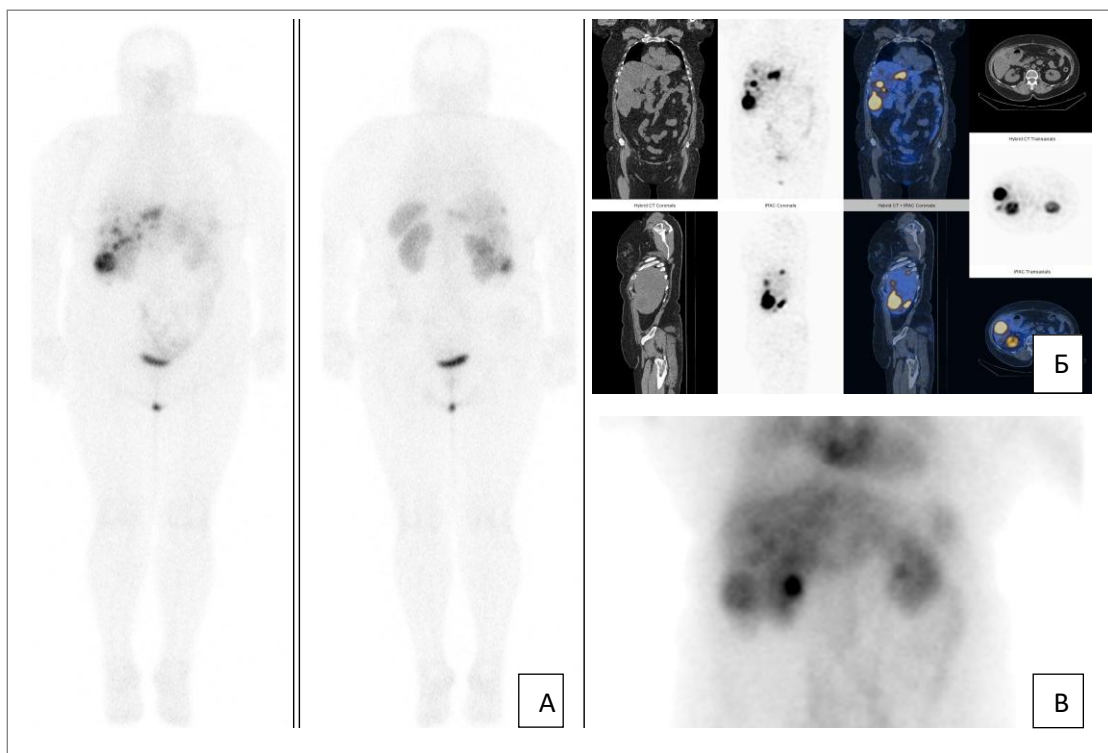
2.3. Методика сцинтиграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc-Тектротидом

Технеций (^{99m}Tc) является радиоактивным элементом, который получают из радионуклидного генератора из ⁹⁹Mo/^{99m}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 мА×с, толщина срезов 5 мм.

Пример нашего исследования представлен ниже (Рисунок 11).



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

Рисунок 11 – Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом

2.4. Расчет эффективности диагностического метода

Чувствительность и специфичность метода определялись по стандартной схеме путем распределения всех результатов на четыре группы в зависимости от их соответствия референсным методам (клинико-морфологическое исследование и клиническое наблюдение): истинно положительные (ИП), истинно отрицательные (ИО), ложно положительные (ЛП), ложно отрицательные (ЛО).

Применительно к сцинтиграфии нейроэндокринных опухолей с ^{99m}Tc -Тектротидом критерии интерпретации были следующими: истинно положительный результат (ИП): регистрация очагов гиперфиксации радиофармпрепарата в зонах фактического наличия опухолевых поражений; истинно отрицательный результат (ИО): характеризуется отсутствием значимого захвата РФП в зонах, где по данным референсных методов опухолевый процесс объективно отсутствует; ложно положительный результат (ЛП): регистрируется при визуализации очага патологического накопления РФП в участке, где

гистологическое исследование не подтверждает наличие опухолевой ткани; ложно отрицательный результат (ЛО): отсутствие визуализации очагов на скинтиграммах при наличии верифицированных опухолевых образований.

Для ОФЭКТ-исследования критерии оценки были аналогичными: ИП: наличие патологического накопления ^{99m}Tc -Тектротида в ткани нейроэндокринной опухоли; ИО: отсутствие значимой концентрации радиоиндикатора в исследуемой области при подтвержденном отсутствии там опухоли; ЛП: накопление РФП в структурах, не связанных с нейроэндокринными новообразованиями (например, воспалительные очаги); ЛО: отсутствие визуализации опухоли или ее метастазов при помощи ОФЭКТ, несмотря на их подтвержденное наличие.

На заключительном этапе исследования был осуществлен расчет основных показателей диагностической эффективности. Определялись следующие параметры: диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), общая точность метода (ДТ), а также положительное (ППЦ) и отрицательное (ОПЦ) прогностические значения. Расчет проводился с использованием формул (Таблице 15).

Положительное прогностическое значение (ППЦ) количественно определяет вероятность того, что положительный результат исследования является истинно положительным и свидетельствует о наличии заболевания. Отрицательное прогностическое значение (ОПЦ), соответственно, отражает вероятность того, что отрицательный результат теста является истинно отрицательным и исключает патологию.

Анализируемые метрики тесно взаимосвязаны: высокая чувствительность обуславливает высокое отрицательное прогностическое значение, что делает отрицательный результат надежным инструментом для исключения патологии. Обратная зависимость наблюдается для специфичности: ее высокий уровень определяет высокое положительное прогностическое значение, тем самым повышая доверие к положительному результату в плане верификации диагноза.

Таблица 15 – Принципы расчета эффективности диагностической методики

		Морфологический диагноз (истина)		
		болен	здоров	
Диагностический метод	Болен (положительный результат)	Совпадение заключений о наличии болезней (истинно положительный результат (ИП)) <i>a</i>	Гипер-диагностика (ложно положительный результат (ЛП)) <i>b</i>	$\text{ППЦ} = a / (a + b) \times 100\%$
	Здоров (отрицательный результат)	Гиподиагностика (ложно отрицательный результат (ЛО)) <i>c</i>	Совпадение заключений об отсутствии болезни (истинно отрицательный результат (ИО)) <i>d</i>	$\text{ОПЦ} = d / (c + d) \times 100\%$
		$\text{ДЧ} = a / (a + c) \times 100\%$	$\text{ДС} = d / (b + d) \times 100\%$	

2.5. Внедрение результатов исследования

Результаты, полученные в ходе настоящего исследования, внедрены в клиническую практику и применяются в 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»).

По результатам работы также получен патент на программу для ЭВМ – «ПОДГОТОВЛЕННАЯ МОДЕЛЬ ДЛЯ 3D ПЕЧАТИ «РАЗМЕТЧИК КОНТРОЛЬНЫХ СТОРОЖЕВЫХ УЗЛОВ» [9].

ГЛАВА 3. ПОЛУЧЕНИЕ И ОБРАБОТКА СОБСТВЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Описание методов статистического анализа

Для проведения статистического анализа был задействован программный комплекс StatTech v. 4.2.7 (ООО «Статтех», Россия) в сочетании с пакетом Microsoft Excel.

Оценка нормальности распределения количественных переменных осуществлялась в зависимости от объема выборки: для групп численностью менее 50 наблюдений применялся критерий Шапиро-Уилка, а для групп свыше 50 наблюдений – критерий Колмогорова-Смирнова.

Показатели, распределение которых соответствовало нормальному закону, были представлены в формате "среднее арифметическое \pm стандартное отклонение" ($M \pm SD$) с расчетом 95% доверительного интервала (95% ДИ).

В ситуации, когда распределение количественных данных отклонялось от нормального, для их описания применялись медиана и значения квартилей (Me , $Q1$ - $Q3$). Категориальные переменные суммированы как количество наблюдений и процент от общего числа. Доверительные интервалы 95% для пропорций определялись с помощью точного метода Клоппера-Пирсона.

Для сравнительного анализа двух независимых групп по количественным признакам, не подчиняющимся нормальному распределению, использовался непараметрический критерий Манна-Уитни.

Для анализа различий между тремя и более группами по количественным показателям с ненормальным распределением использовали критерий Краскела-Уоллиса с последующим апостериорным анализом (попарные сравнения по методу Данна с поправкой Холма).

Для сравнения процентных соотношений в многопольных таблицах сопряженности был применен критерий χ^2 (хи-квадрат) Пирсона. Последующие апостериорные попарные сравнения проводились с использованием того же

критерия с поправкой Холма для коррекции уровня значимости при множественных сравнениях.

Анализ направленности и силы корреляционной связи между двумя количественными переменными, не подчиняющимися нормальному закону распределения, осуществлялся посредством расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Построение прогностической модели, описывающей зависимость количественного признака от ряда предикторов, выполнялось с использованием метода линейного регрессионного анализа.

Прогностическая способность количественных параметров в отношении дихотомического исхода изучалась путем построения ROC-кривых (Receiver Operating Characteristic). Выбор оптимального порога разделения осуществлялся в соответствии с критерием максимального индекса Юдена.

Во всех видах анализа статистическая значимость различий устанавливалась при достижении уровня $p < 0,05$.

Описательная статистика количественных и категориальных переменных приведена ниже (Таблицы 16, 17).

Таблица 16 – Результаты дескриптивного анализа числовых величин

Показатели	M \pm SD / Me	95% ДИ / Q ₁ -Q ₃	n	min	max
Рост, Me	168,00	160,00-176,00	103	152,00	195,00
Вес, Me	72,50	59,75-82,25	144	33,00	128,00
ki67, Me	6,00	3,00-14,75	122	0,00	80,00
Дней после биотерапии, Me	23,00	9,00-44154,00	141	-11,00	44524,00
Доза лекарственного отреотида, Me	40,00	30,00-40,00	88	0,10	120,00
Уровень Серотонина крови в нг/мл, Me	292,50	130,03-987,02	94	0,00	21037,00
Хромогранин а , Me	173,10	77,12-514,30	99	0,00	141866,30
5 ОИУК мочи, M \pm SD	44,34 \pm 29,92	19,33-69,35	8	3,43	87,00
Гастрин, Me	409,00	328,00-2240,00	9	168,00	2470,00
НСЕ, Me	16,40	14,31-34,09	7	12,20	353,10

Таблица 17 – Описательная статистика категориальных переменных

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Пол	Женский	94	62,7	54,4-70,4
	Мужской	56	37,3	29,6-45,6
Grade	G1	26	20,0	13,5-27,9
	G2	81	62,3	53,4-70,7
	G3	23	17,7	11,6-25,4
Наличие операции	Отсутствие	55	43,0	34,3-52,0
	Наличие	73	57,0	48,0-65,7
SSTR (Somatostatin receptor)-2A	0	5	29,4	10,3-56,0
	1	1	5,9	0,1-28,7
	1+	1	5,9	0,1-28,7
	2	4	23,5	6,8-49,9
	2+	3	17,6	3,8-43,4
	3	1	5,9	0,1-28,7
	3+	2	11,8	1,5-36,4
SSTR 5	0	4	26,7	7,8-55,1
	0/1	1	6,7	0,2-31,9
	1	5	33,3	11,8-61,6
	1+	2	13,3	1,7-40,5
	1+/2+	1	6,7	0,2-31,9
	2	1	6,7	0,2-31,9
	2+	1	6,7	0,2-31,9
Вспышка на динамике	0	77	57,5	48,6-66,0
	1	56	41,8	33,3-50,6
	норма	1	0,7	0,0-4,1
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	30	20,0	13,9-27,3
	Наличие	120	80,0	72,7-86,1
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	26	26,0	17,7-35,7
	Наличие	74	74,0	64,3-82,3

Был проведен анализ Grade в зависимости от пола (Таблица 18).

Таблица 18 – Анализ Grade в зависимости от пола

Показатель	Категории	Пол		p
		женский	мужской	
Grade	G1	17 (20,5)	9 (19,1)	0,723
	G2	53 (63,9)	28 (59,6)	
	G3	13 (15,7)	10 (21,3)	

Для оценки взаимосвязи между полом и значением Grade был использован критерий хи-квадрат Пирсона. Результаты анализа показали отсутствие статистически значимых различий при $p=0,723$ (Рисунок 12).

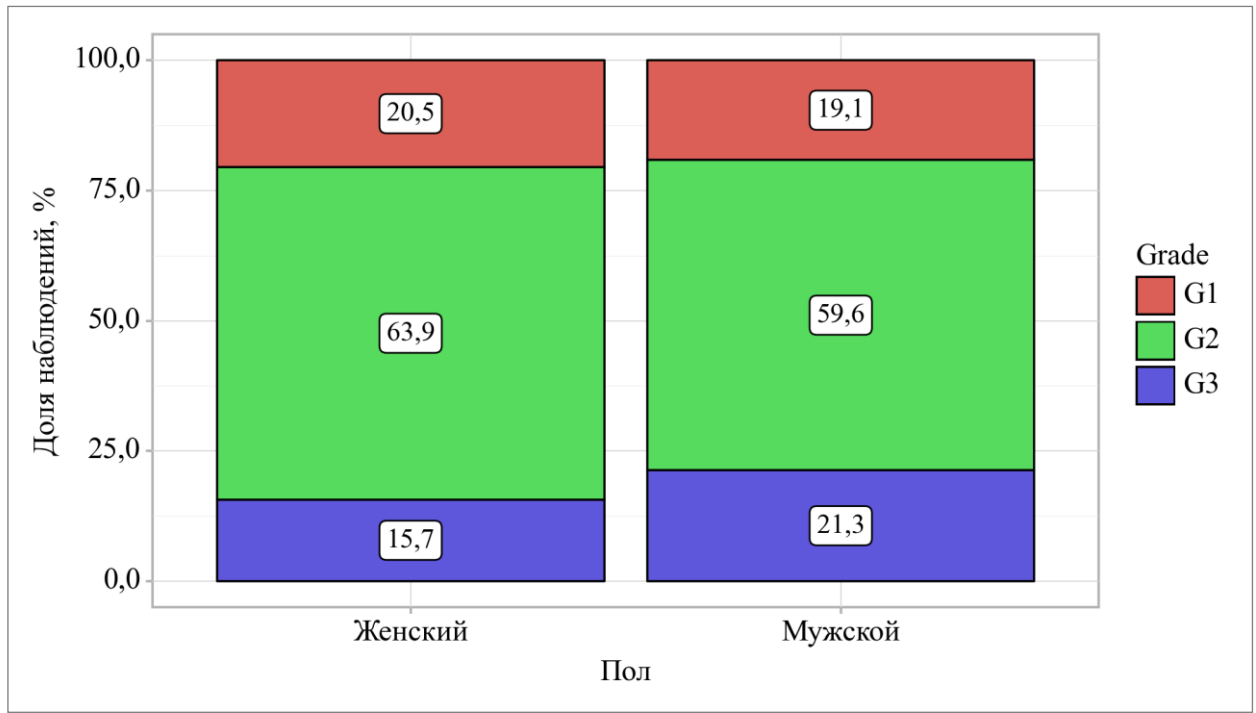


Рисунок 12 – Анализ grade в зависимости от пола

Для оценки взаимосвязи между показателями роста и уровня экспрессии Ki-67 был выполнен корреляционный анализ (Таблица 19).

Таблица 19 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи роста и ki67

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Рост – ki67	-0,025	Нет связи	0,822

Статистический анализ не выявил достоверной корреляционной связи между уровнем экспрессии маркера ki-67 и исследуемыми показателями роста.

Однако для визуализации потенциальной тенденции было построено уравнение парной линейной регрессии, описывающее наблюдаемую зависимость:

$$Y_{ki67} = 0,329 \times X_{Рост} - 40,297$$

где Y – прогнозируемый уровень Ki-67;

где X – значение роста.

Согласно данной модели, увеличение роста на 1 см ассоциировано с приростом уровня Ki-67 на 0,329%. Несмотря на статистическую незначимость, модель объясняет 2,5% общей дисперсии значений Ki-67 (Рисунок 13).

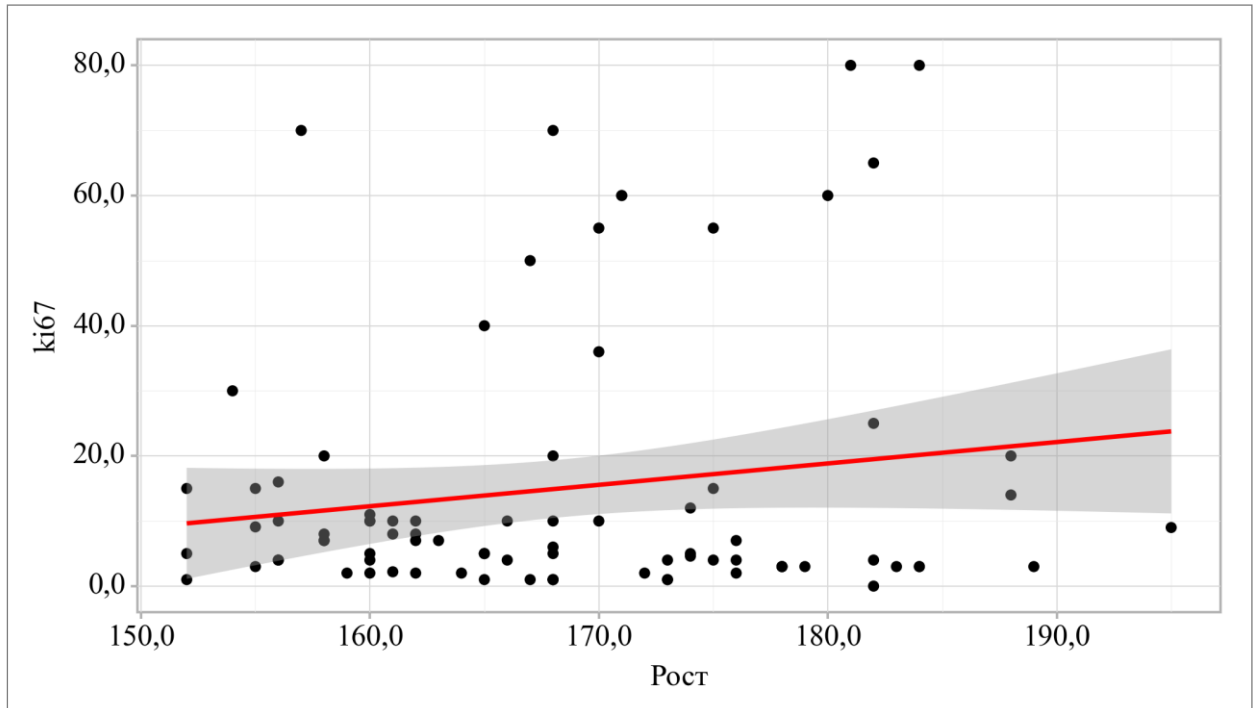


Рисунок 13 – График регрессионной функции, характеризующий зависимость ki67 от роста

Для оценки взаимосвязи между показателями веса и уровня экспрессии Ki-67 был выполнен корреляционный анализ (Таблица 20).

Таблица 20 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи веса и ki67

Показатель	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
Вес – ki67	-0,122	Слабая	0,191

Корреляционный анализ выявил обратную зависимость слабой силы между массой тела и уровнем экспрессии Ki-67.

Статистически значимая линейная зависимость была аппроксимирована уравнением регрессии:

$$Y_{ki67} = 0,145 \times X_{\text{Вес}} + 2,845$$

Согласно построенной модели, увеличение веса на 1 единицу ассоциировано с приростом уровня ki-67 на 0,145 единицы. Данная регрессионная модель объясняет 2,3% вариабельности показателя ki-67 (Рисунок 14).

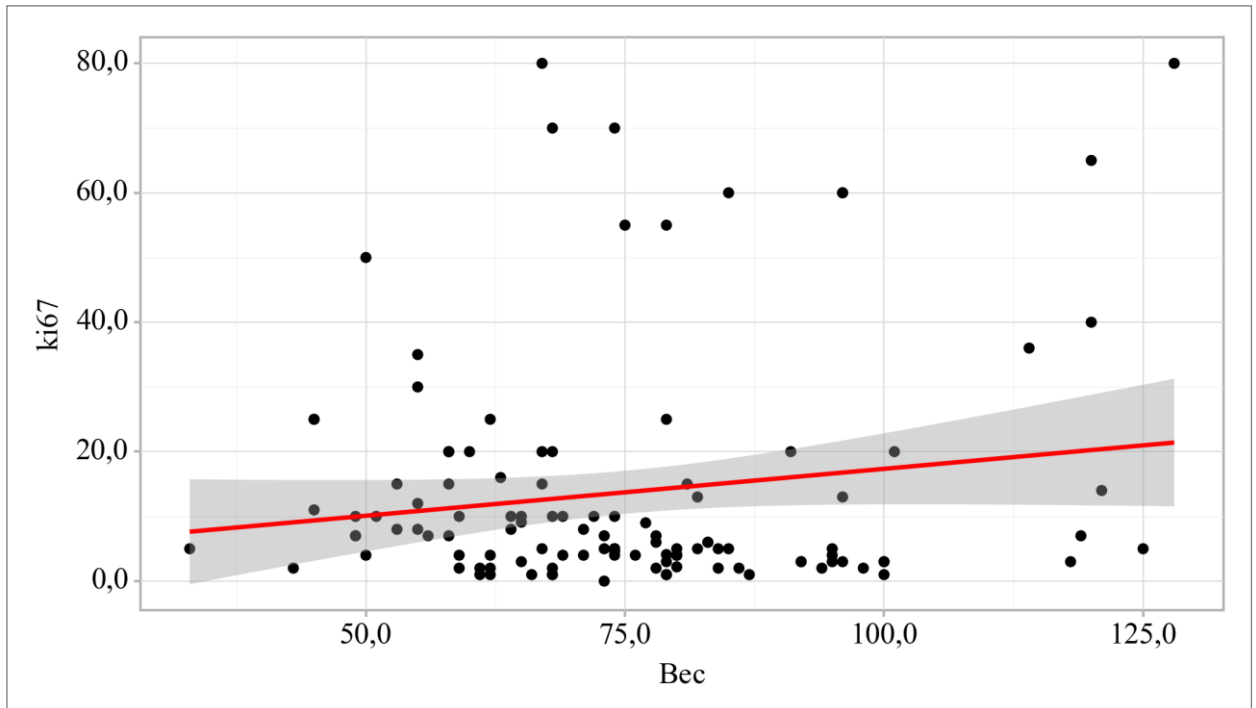


Рисунок 14 – График линейной регрессии, отражающий зависимость уровня экспрессии ki-67 от массы тела

Был выполнен анализ «вспышки» на динамическом исследовании в зависимости от Grade (Таблица 21, Рисунок 15).

Таблица 21 – 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) ($p=0,010$).

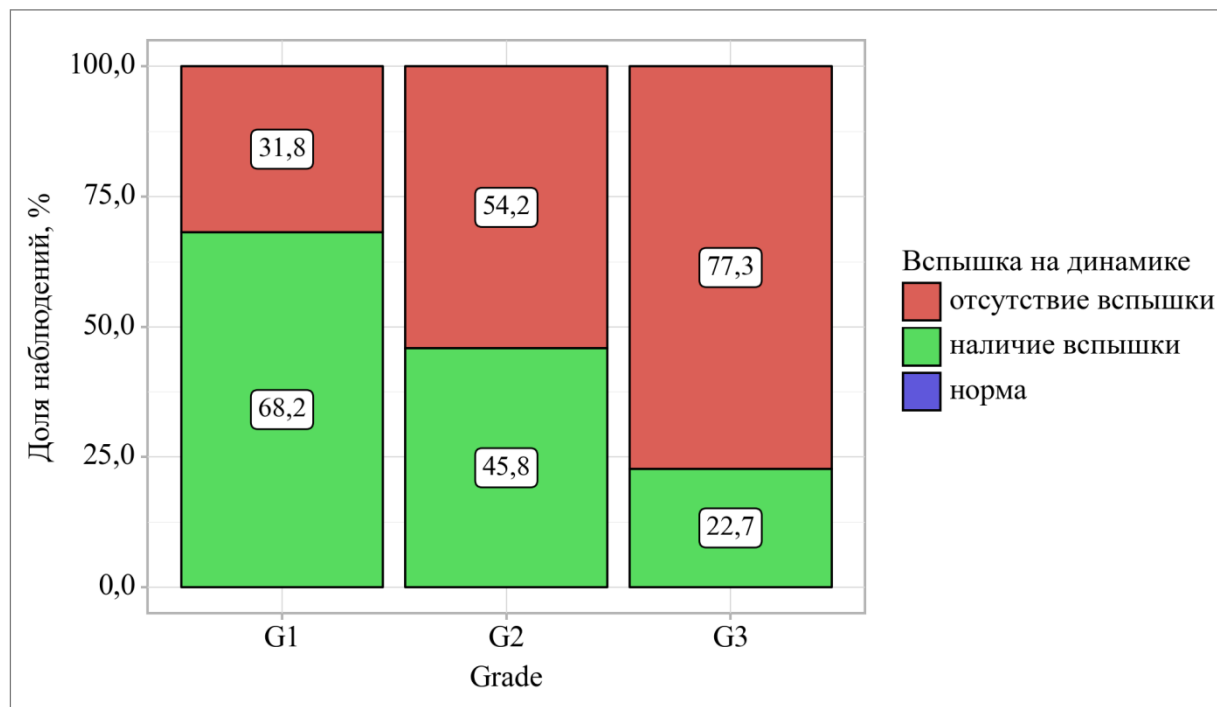


Рисунок 15 – Анализ «вспышки» на динамике в зависимости от Grade

Проведенный анализ зависимости визуализации на планарном исследовании от значения Grade показал следующие результаты (Таблица 22, Рисунок 16).

Таблица 22 – Анализ визуализации на планарном исследовании в зависимости от Grade

Показатель	Категории	Grade			p
		G1	G2	G3	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	4 (15,4)	13 (16,0)	4 (17,4)	0,981
	Наличие	22 (84,6)	68 (84,0)	19 (82,6)	

При проведении сравнительного анализа характера визуализации на планарном исследовании в зависимости от степени тяжести (Grade) статистически

значимых межгрупповых различий обнаружено не было ($p=0,981$; критерий χ^2 Пирсона).

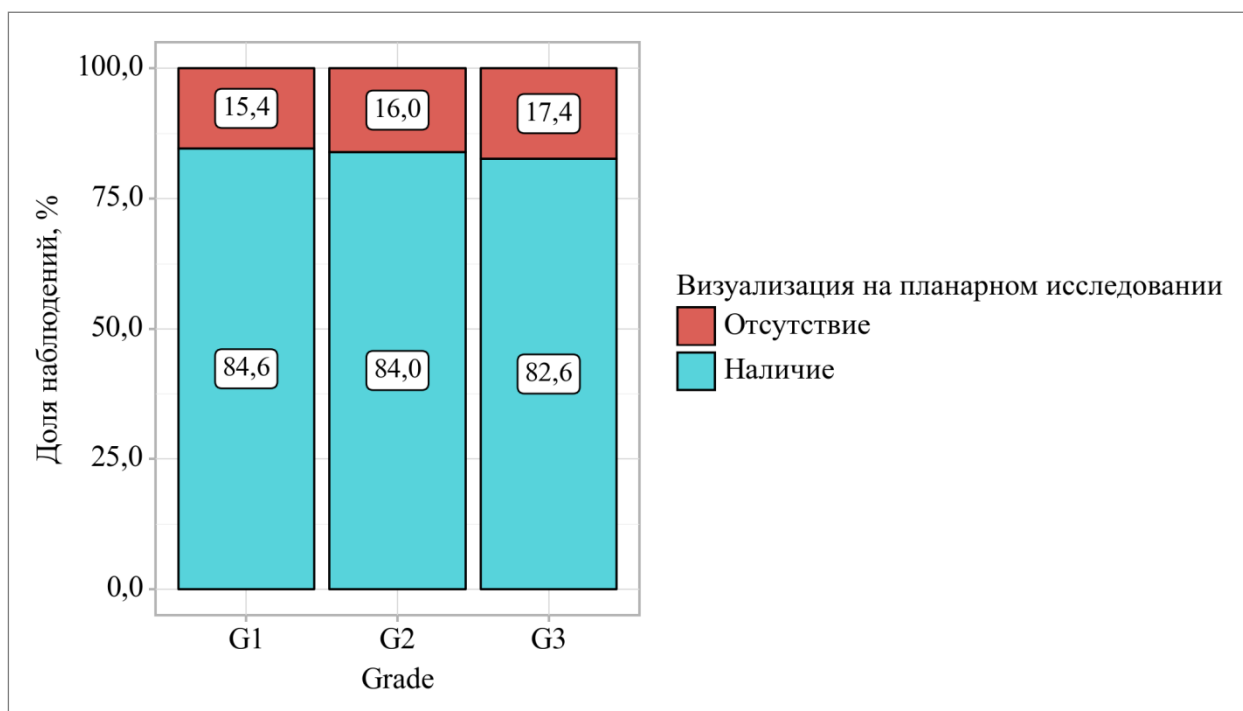


Рисунок 16 – Анализ визуализации на планарном исследовании в зависимости от Grade

Как показали результаты (Таблица 23, Рисунок 17) наличие патологического субстрата по данным КТ имело определенную зависимость от категории Grade.

Таблица 23 – Анализ наличия субстрата на КТ в зависимости от Grade

Показатель	Категории	Grade			p
		G1	G2	G3	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	5 (31,2)	17 (30,9)	1 (5,9)	0,107
	Наличие	11 (68,8)	38 (69,1)	16 (94,1)	

Статистически значимых различий в частоте выявления субстрата по данным КТ в зависимости от степени злокачественности (grade) установлено не было ($p=0,107$; критерий χ^2 Пирсона).

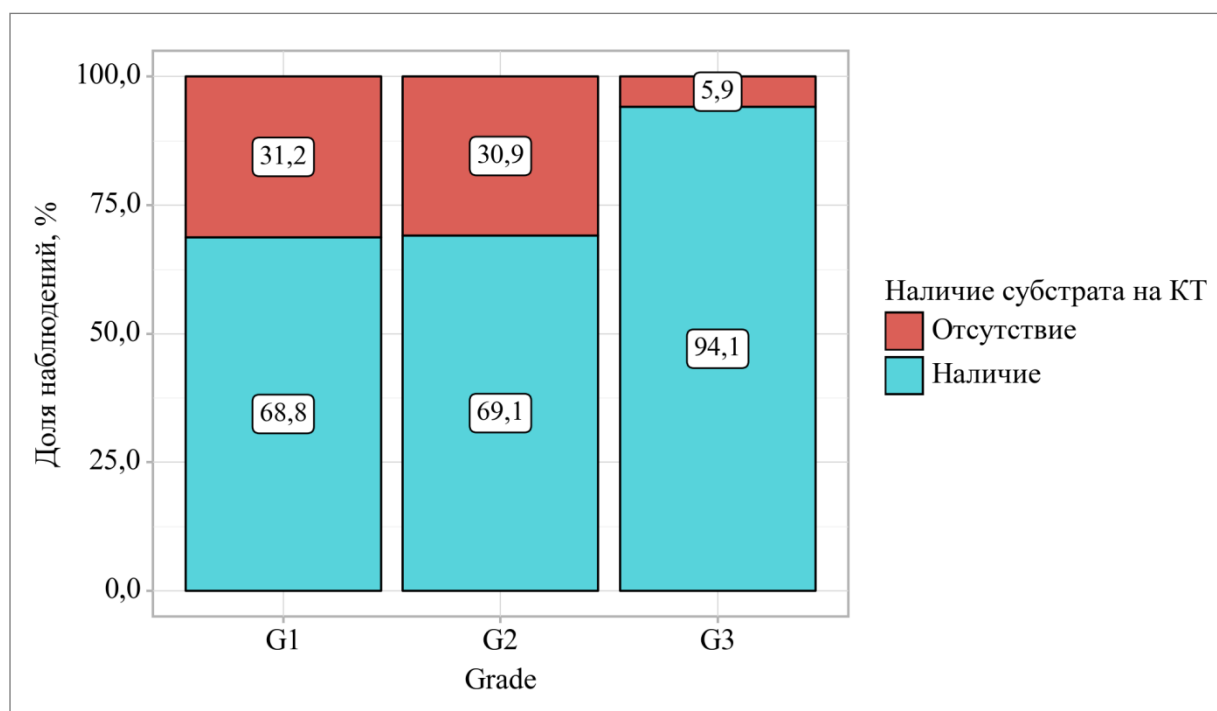


Рисунок 17 – Зависимость частоты выявления КТ-субстрата от степени злокачественности опухоли (Grade)

Проведен анализ связи между индексом пролиферации ki-67 и появлением «вспышки» в ходе динамического этапа исследования (Таблица 24, Рисунок 18).

В ходе настоящего исследования при оценке зависимости вероятности наличия вспышки от уровня экспрессии Ki-67 с помощью метода ROC-анализа была получена следующая кривая (Рисунок 19).

Таблица 24 – Анализ значения ki67 в зависимости от вспышки на динамики

Показатель	Категории	ki67			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Вспышка на динамике	0	8,55	4,78-20,00	60	–
	1	4,50	2,75-10,00	48	
	норма	nan	nan-nan	0	

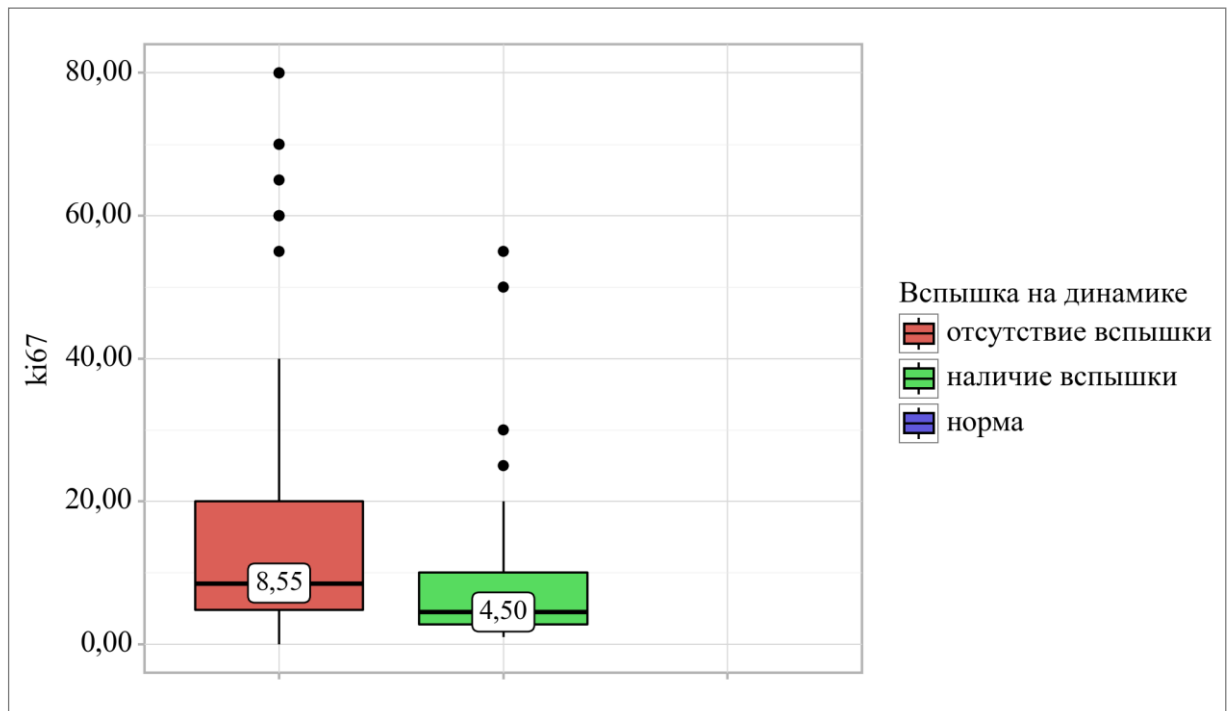


Рисунок 18 – Анализ ki67 в зависимости от «вспышки» на динамике

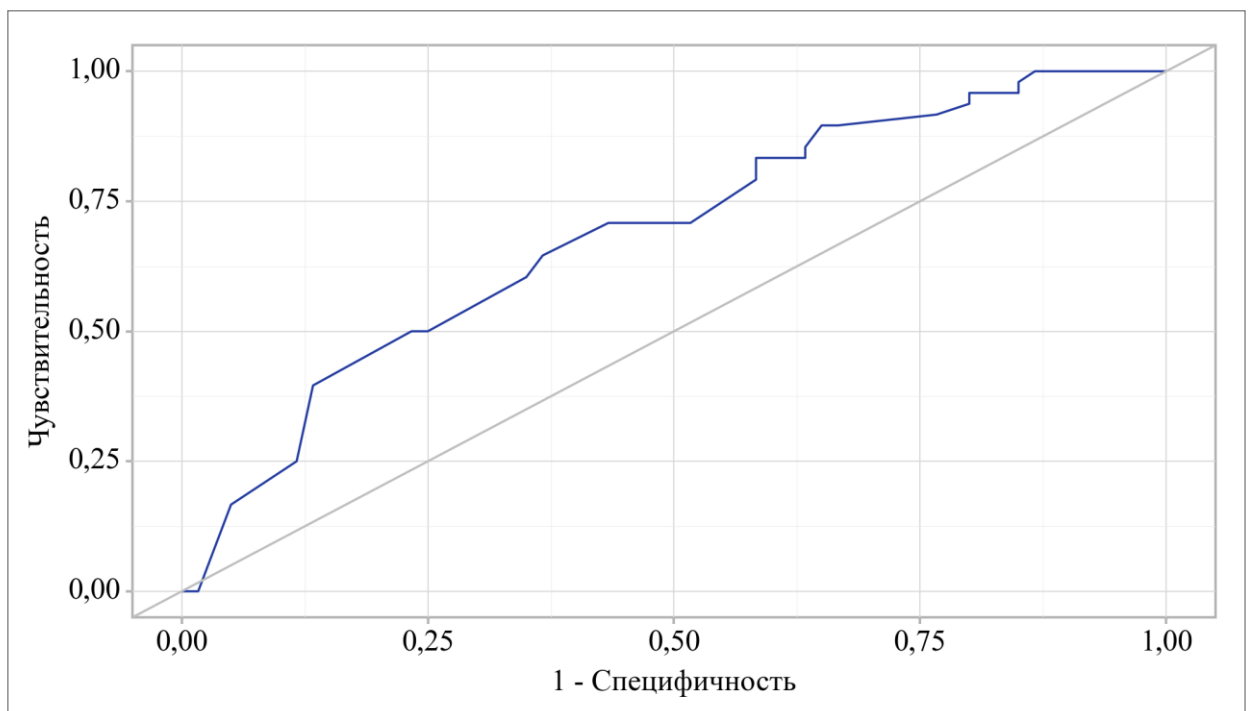


Рисунок 19 – Оценка прогностической ценности уровня Ki-67 для предсказания вероятности возникновения «вспышки» (ROC-анализ)

Оценка пороговых значений ki-67 на основе анализа чувствительности и специфичности модели (Рисунок 20, Таблица 25).

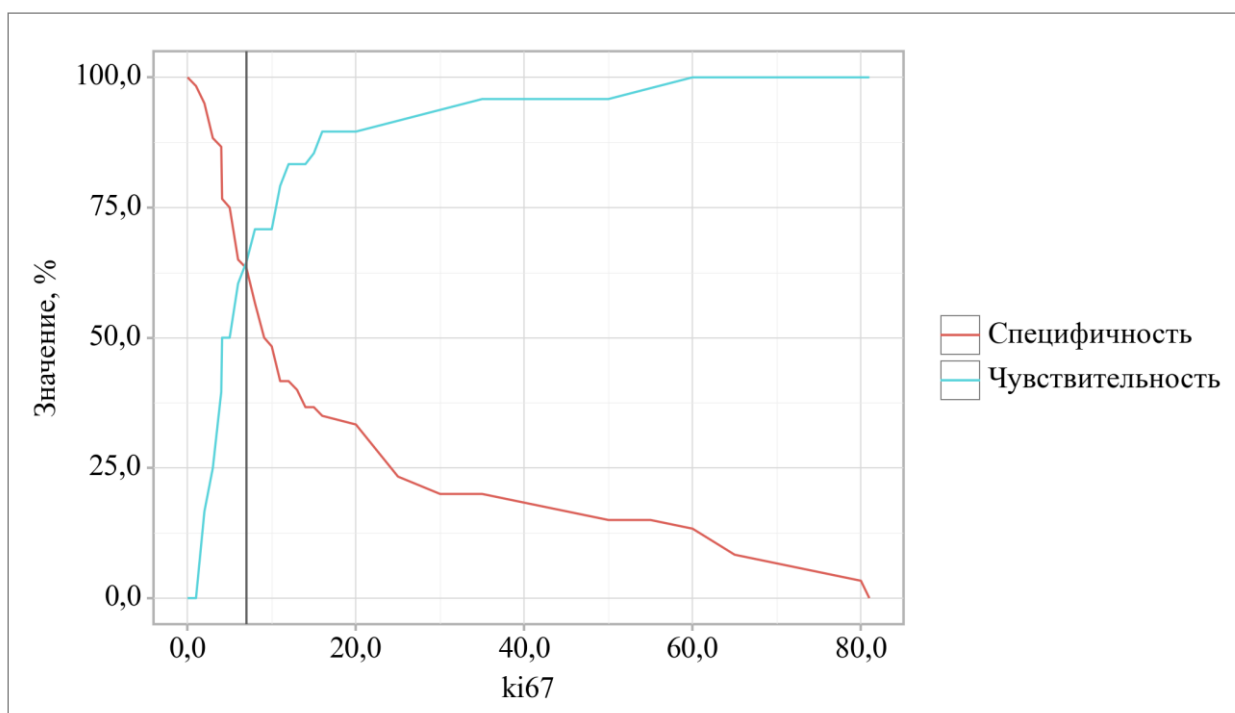


Рисунок 20 – Оценка диагностической эффективности прогностической модели в зависимости от порогового уровня экспрессии ki-67

Таблица 25 – Оптимизация порога ki-67 для диагностических целей

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
9,10	70,8	50,0	53,1	68,2
8,00	70,8	56,7	56,7	70,8
7,00	64,6	63,3	58,5	69,1
6,00	60,4	65,0	58,0	67,2
5,00	50,0	75,0	61,5	65,2
4,10	50,0	76,7	63,2	65,7

Нами был выполнен анализ значений ki67 в зависимости от визуализации на планарном исследовании (Таблица 26, Рисунок 21).

Таблица 26 – Анализ значений ki67 в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Показатель	Категории	ki67			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	5,00	4,00-17,50	19	0,780
	Наличие	6,00	3,00-13,50	103	

Статистический анализ (U-критерий Манна-Уитни) не выявил значимой корреляции между экспрессией ki-67 и характеристиками визуализации при планарном сканировании ($p=0,780$).

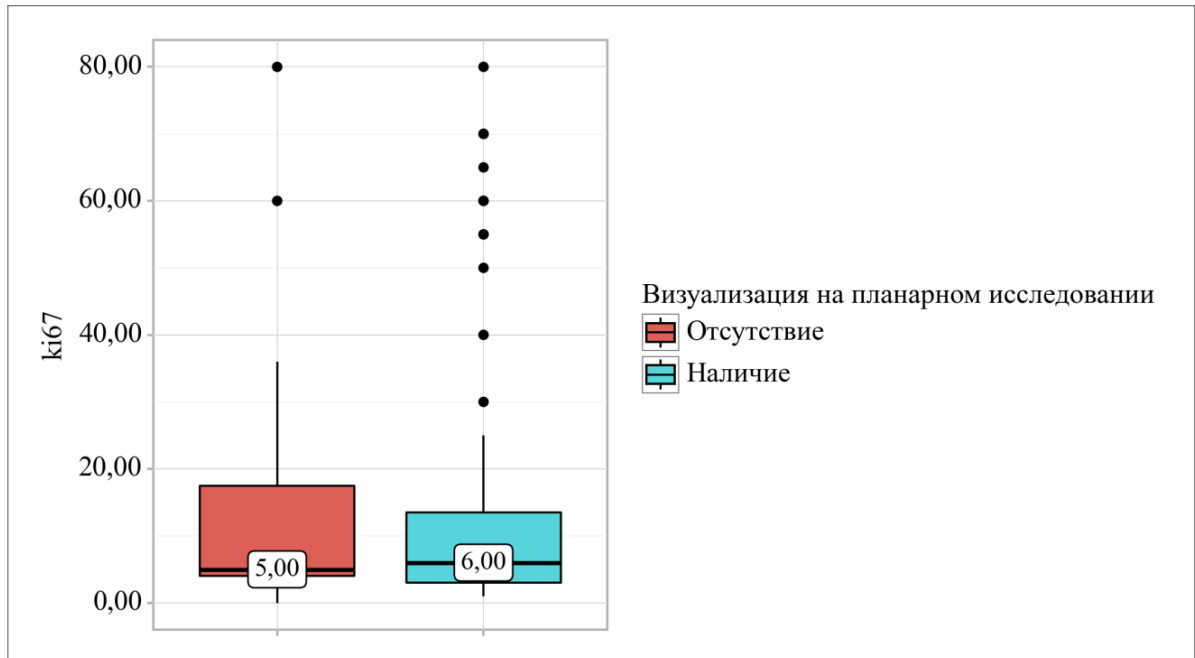


Рисунок 21 – Корреляционный анализ: Ki-67 и данные планарной визуализации

Связь между уровнем Ki-67 и вероятностью обнаружения патологических изменений на КТ оценивалась с помощью анализа ROC-кривых (Рисунок 22).

Оценка операционных характеристик модели в зависимости от пороговых значений индекса ki-67 (Рисунок 23).

Результаты ROC-анализа демонстрируют низкую диагностическую эффективность модели, построенной на основе индекса Ki-67 для прогнозирования исследуемого признака. Площадь под ROC-кривой (AUC) составила $0,520 \pm 0,073$ (95% доверительный интервал: $0,377-0,663$), что статистически не значимо ($p=0,780$) и указывает на отсутствие выраженной прогностической способности, близкой к случайному уровню.

Относительно низкая специфичность модели (84,2%), представленная на рисунке 23, может быть объяснена дизайном исследования, в частности, отсутствием контрольной группы здоровых добровольцев для более точной калибровки теста.

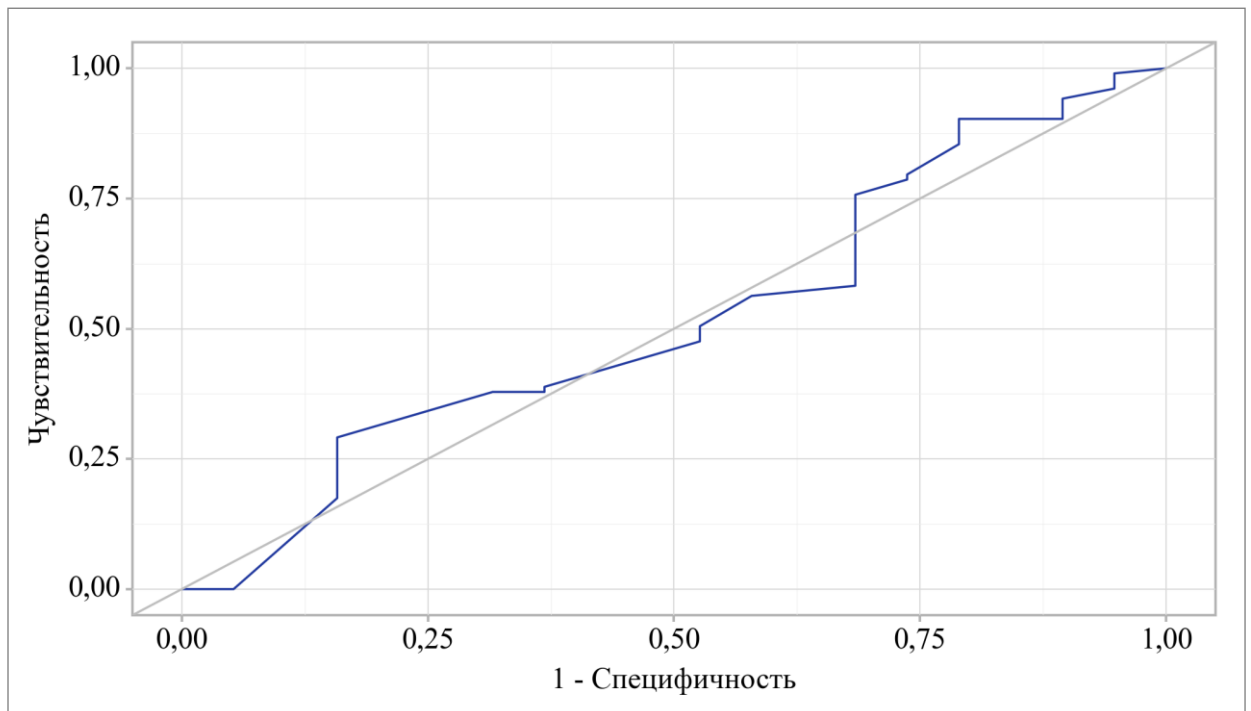


Рисунок 22 – ROC-анализ: зависимость обнаружения при планарном сканировании от индекса пролиферации ki-67

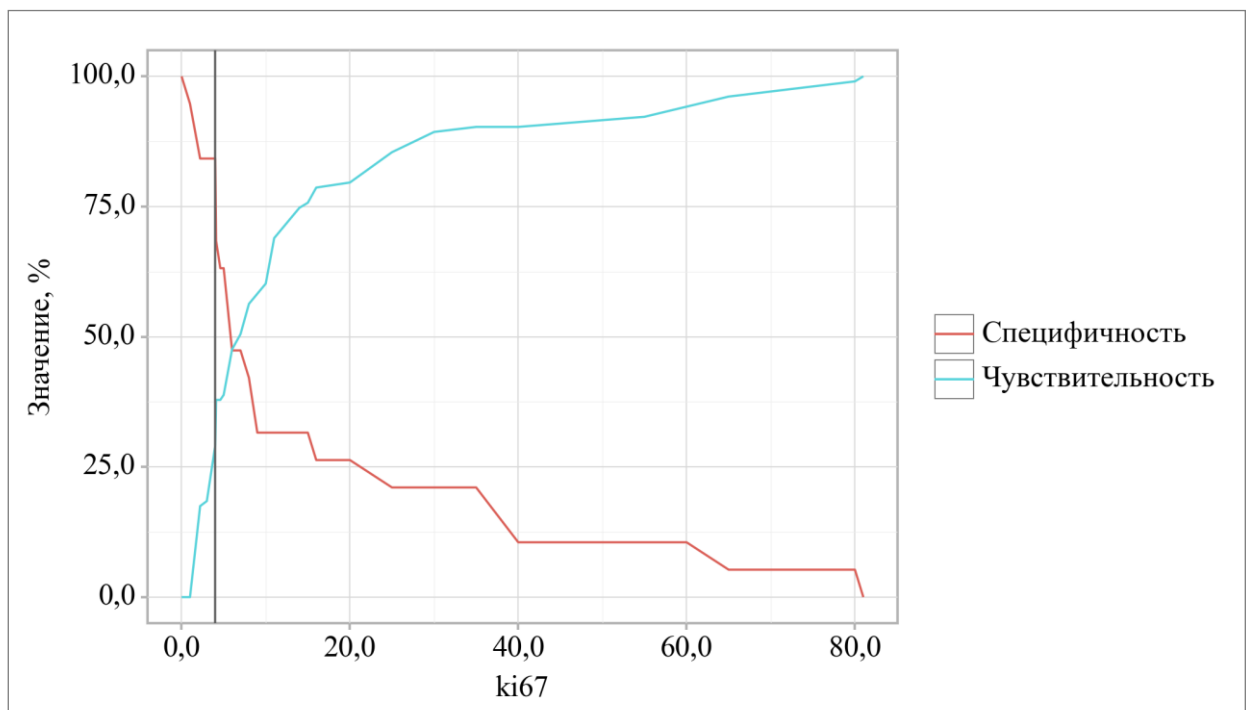


Рисунок 23 – Определение оптимального порога ki-67 на основе анализа чувствительности и специфичности прогностической модели

Оптимальное пороговое значение индекса ki-67, определенное по максимальному индексу Юдена, было установлено на уровне 4,000. Согласно

построенной модели, прогноз является положительным при значениях ниже данного порога. Однако чувствительность при этом cut-off значении оставалась низкой и составила 29,1%.

Был выполнен анализ ki67 в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 27, Рисунок 24).

Таблица 27 – Анализ ki67 в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	ki67			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	4,00	3,00-7,75	22	0,021*
	Наличие	8,00	4,00-20,00	59	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Согласно результатам анализа, уровень экспрессии Ki-67 значимо различался в группах с наличием и отсутствием патологического субстрата по данным КТ (p=0,021; критерий Манна-Уитни).

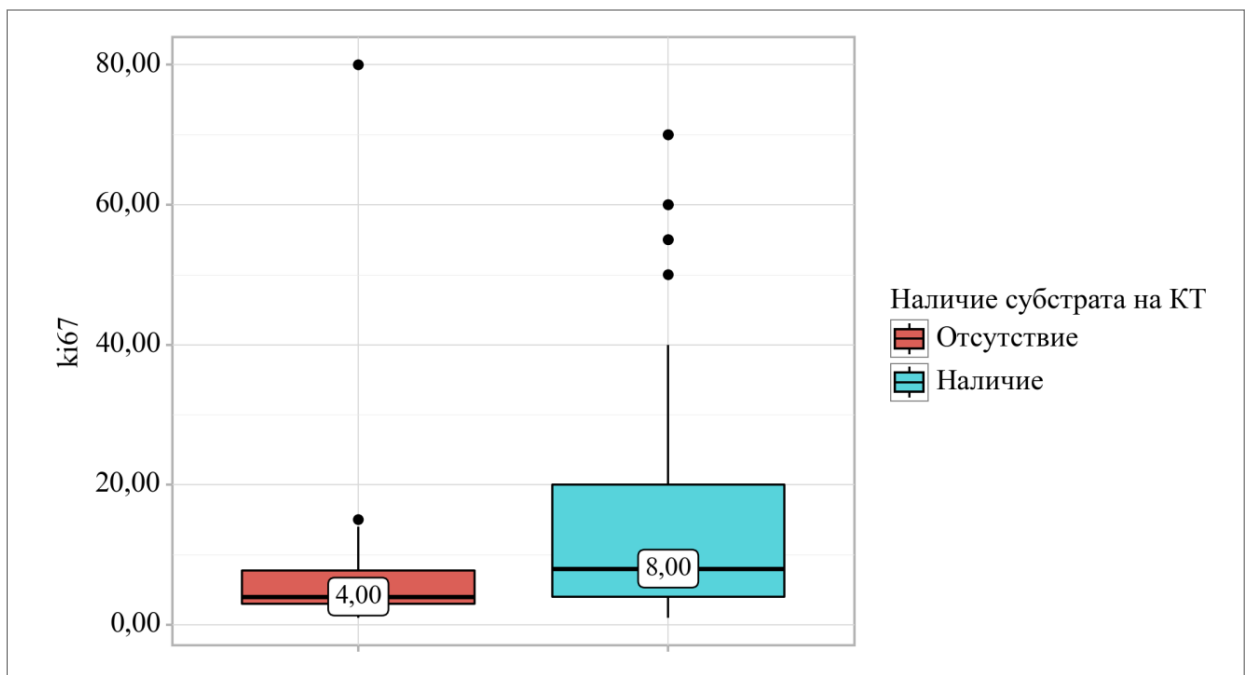


Рисунок 24 – Корреляция ki67 и наличия субстрата на КТ

При оценке прогностической значимости уровня экспрессии ki-67 методом ROC-анализа была построена характеристическая кривая (Рисунок 25).

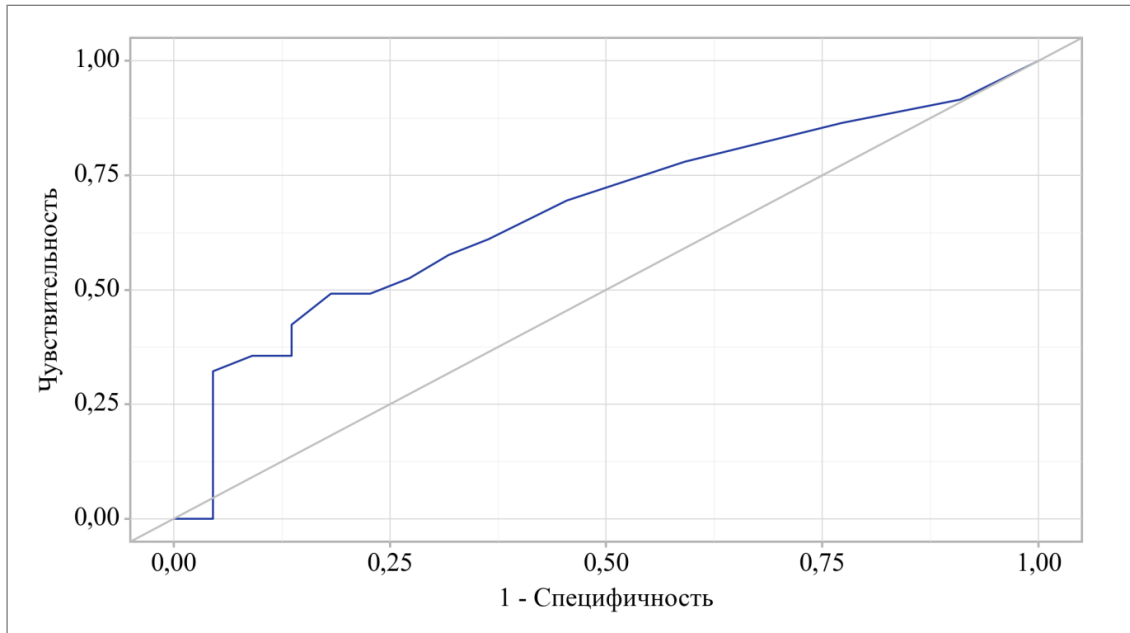


Рисунок 25 – ROC-анализ: зависимость обнаружения КТ-субстрата от индекса пролиферации ki-67

Анализ чувствительности и специфичности прогностической модели при варьировании порогового уровня ki-67 (Рисунок 26, Таблица 28).

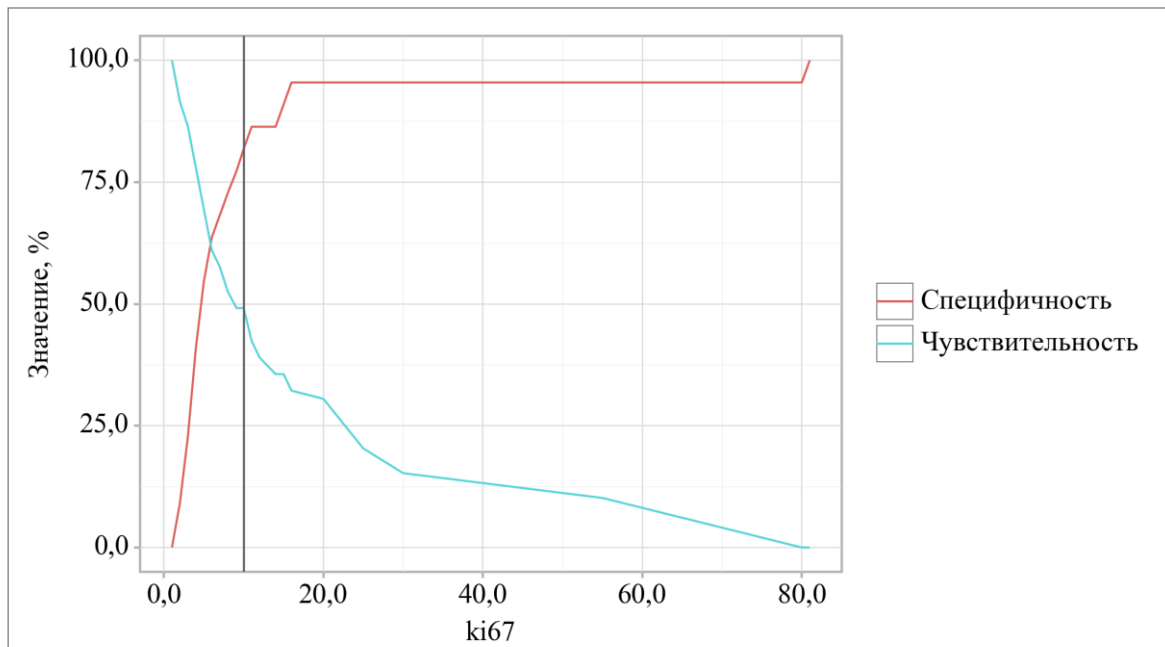


Рисунок 26 – Определение оптимального порога ki-67 на основе анализа чувствительности и специфичности прогностической модели

Модель продемонстрировала умеренную дискриминационную способность: площадь под ROC-кривой составила 0,668 (95% ДИ: 0,542–0,793; $p = 0,021$).

Таблица 28 – Прогностические пороги ki-67

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
8,00	52,5	72,7	83,8	36,4
7,00	57,6	68,2	82,9	37,5
6,00	61,0	63,6	81,8	37,8
5,00	69,5	54,5	80,4	40,0

Оптимальный порог ki-67 = 10% (по индексу Юдена). Пороговое значение ($\geq 10\%$) ассоциировалось с наличием признака. Показатели модели: чувствительность — 49,2%, специфичность — 81,8%.

Проведен анализ корреляции показателей индекса пролиферации ki-67 с данными динамического исследования, а именно с наличием феномена «вспышки».

Таблица 29 – Корреляция показателей индекса пролиферации ki-67 с данными динамического исследования, а именно с наличием феномена «вспышки»

Показатель	Категории	ki67			p
		Me	Q1-Q3	n	
Вспышка на динамике	0	8,55	4,78-20,00	60	—
	1	4,50	2,75-10,00	48	
	норма	nan	nan-nan	0	

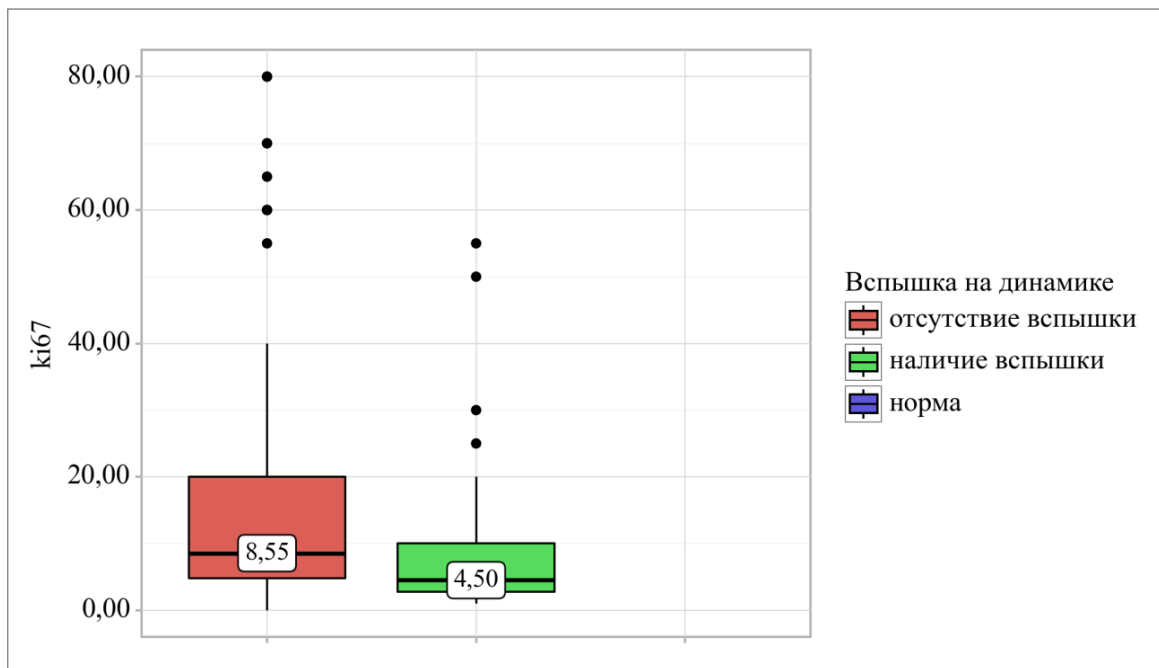


Рисунок 27 – Анализ значений ki67 в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Оценка экспрессии SSTR 5 в зависимости от «вспышки» при динамическом сканировании (Таблица 30, Рисунок 28).

Таблица 30 – Анализ экспрессии SSTR 5 в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Показатель	Категории	Вспышка на динамике		p
		0	1	
SSTR 5	0	4 (33,3)	0 (0,0)	0,065
	0/1	0 (0,0)	1 (33,3)	
	1	5 (41,7)	0 (0,0)	
	1+	1 (8,3)	1 (33,3)	
	1+/2+	1 (8,3)	0 (0,0)	
	2	0 (0,0)	1 (33,3)	
	2+	1 (8,3)	0 (0,0)	

Статистически значимой связи между экспрессией SSTR 5 и наличием «вспышки» на динамическом исследовании выявлено не было ($p=0,065$; критерий χ^2 Пирсона).

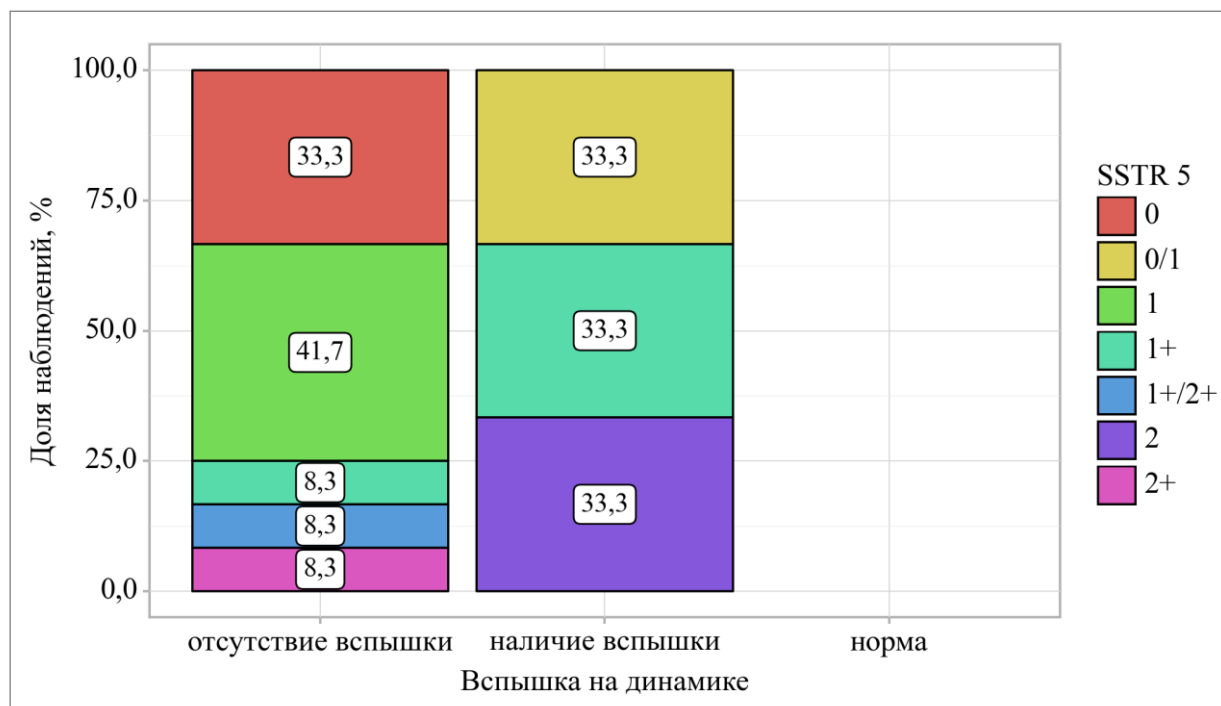


Рисунок 28 – Анализ экспрессии SSTR 5 в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Был выполнен анализ экспрессии SSTR-2A в зависимости от вспышки на динамическом исследовании (Таблица 31, Рисунок 29).

Таблица 31 – Анализ экспрессии SSTR-2A в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Показатель	Категории	Вспышка на динамике		p
		0	1	
SSTR-2A	0	5 (35,7)	0 (0,0)	0,298
	1	1 (7,1)	0 (0,0)	
	1+	1 (7,1)	0 (0,0)	
	2	3 (21,4)	1 (33,3)	
	2+	2 (14,3)	1 (33,3)	
	3	0 (0,0)	1 (33,3)	
	3+	2 (14,3)	0 (0,0)	

Статистически значимых различий в частоте экспрессии SSTR-2A в группах с наличием и отсутствием «вспышки» на динамическом исследовании обнаружено не было ($p=0,298$; критерий χ^2 Пирсона).

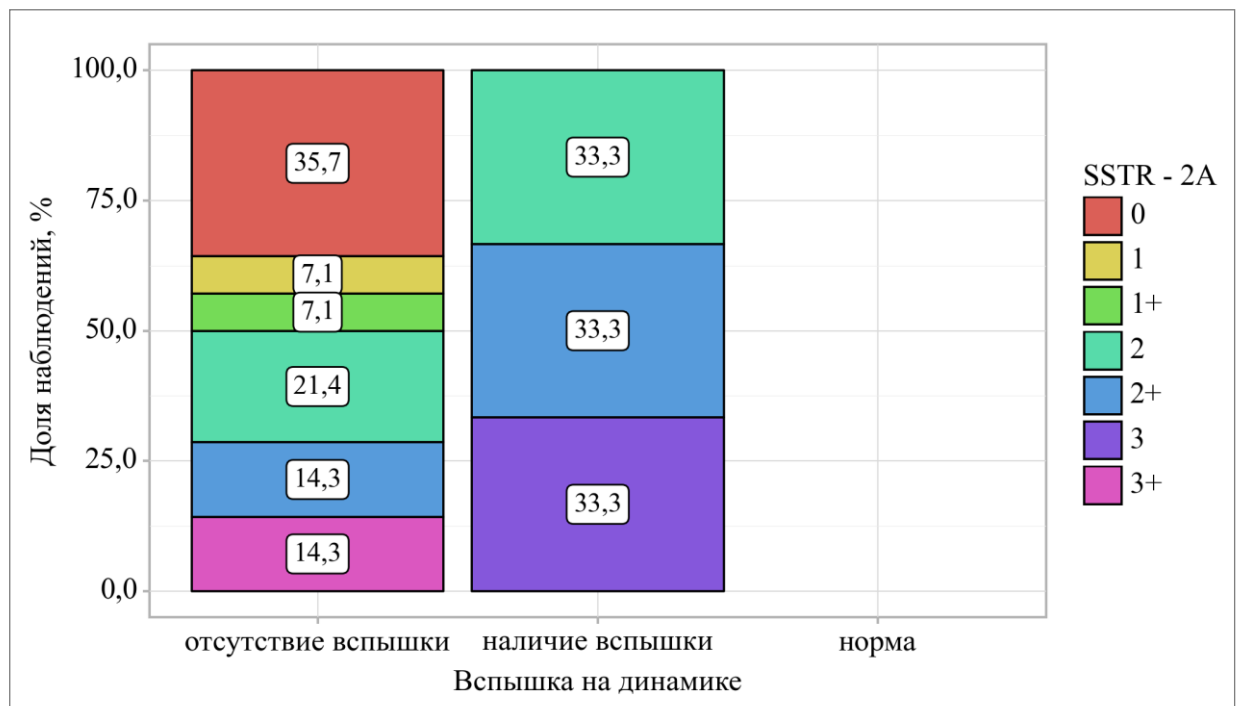


Рисунок 29 – Анализ экспрессии SSTR-2A в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Нами был выполнен анализ уровня НСЕ в зависимости от вспышки на динамическом исследовании (Таблица 32, Рисунок 30).

Таблица 32 – Анализ уровня НСЕ в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Показатель	Категории	НСЕ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Вспышка на динамике	0	17,25	13,86-41,49	6	–
	1	16,40	16,40-16,40	1	
	норма	nan	nan-nan	0	

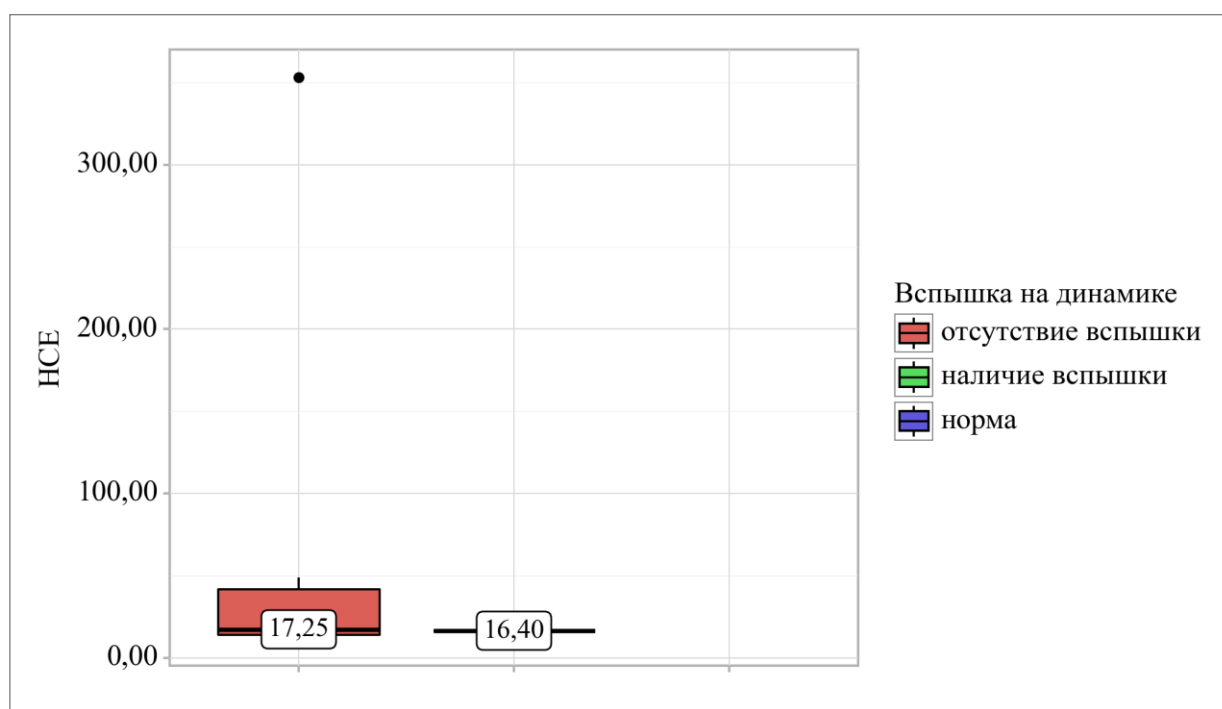


Рисунок 30 – Анализ уровня НСЕ в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Нами был выполнен анализ уровня гастрин в зависимости от вспышки на динамическом исследовании (Таблица 33, Рисунок 31).

Таблица 33 – Анализ уровня гастрин в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Показатель	Категории	Гастрин			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Вспышка на динамике	0	368,50	288,00-517,75	4	–
	1	2240,00	400,00-2240,00	5	
	норма	nan	nan-nan	0	

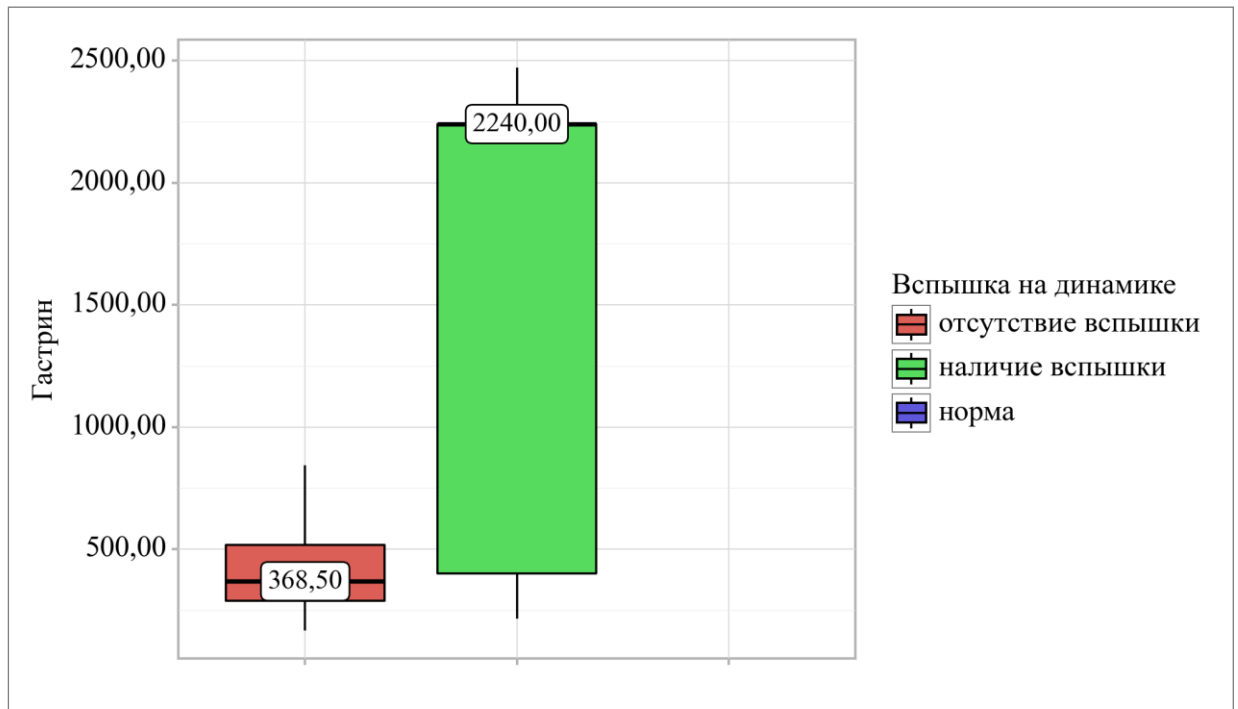


Рисунок 31 – Анализ уровня гастрина в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Мы исследовали взаимосвязь между уровнем 5-ОИУК в моче и наличием паттерна «вспышки» при динамическом исследовании (Таблица 34, Рисунок 32).

Таблица 34 – Корреляция содержания 5-гидроксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в моче с феноменом «вспышки» на изображениях, полученных в динамическую фазу

Показатель	Категории	5 ОИУК мочи			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Вспышка на динамике	0	48,50	36,86-55,00	4	—
	1	24,90	16,80-42,80	3	
	норма	nan	nan-nan	0	

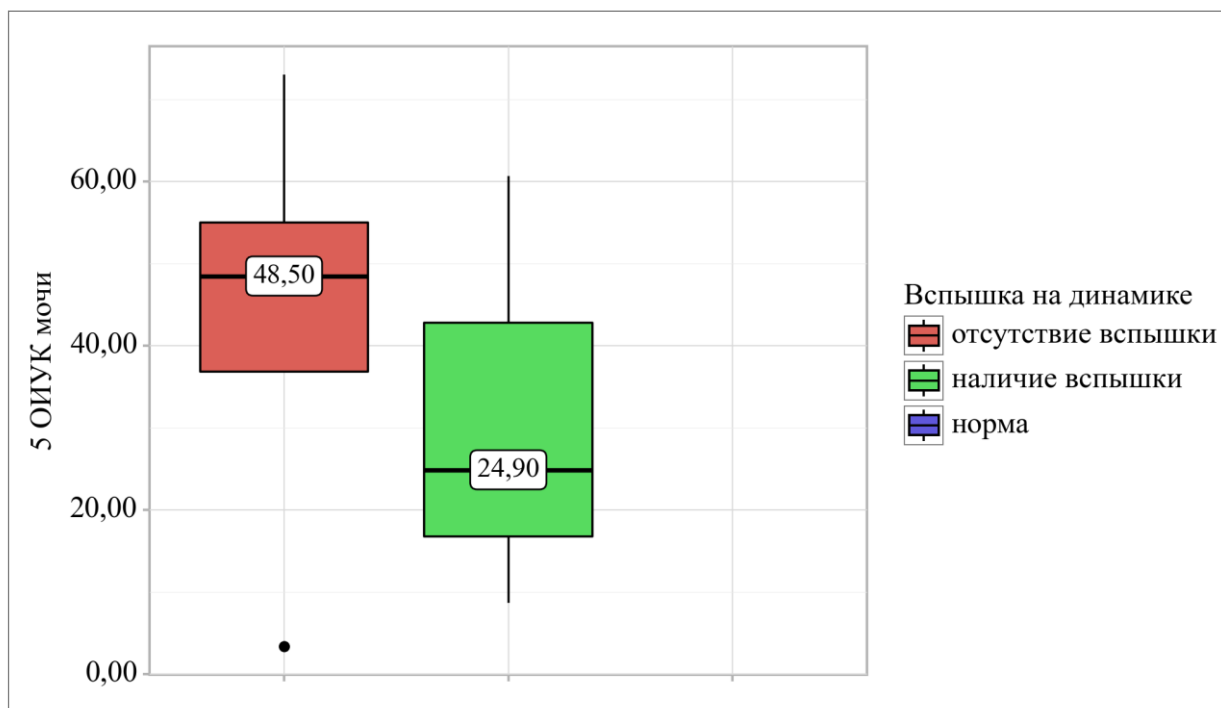


Рисунок 32 – Анализ уровня 5 ОИУК мочи в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Был выполнен анализ уровня хромогранина А в зависимости от «вспышки» на динамическом исследовании (Таблица 35, Рисунок 33).

Таблица 35 – Анализ уровня хромогранина А в зависимости от «вспышки» на динамическом исследовании

Показатель	Категории	Хромогранин А			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Вспышка на динамике	0	115,40	70,70-253,38	53	–
	1	314,00	98,95-685,99	35	
	норма	nan	nan-nan	0	

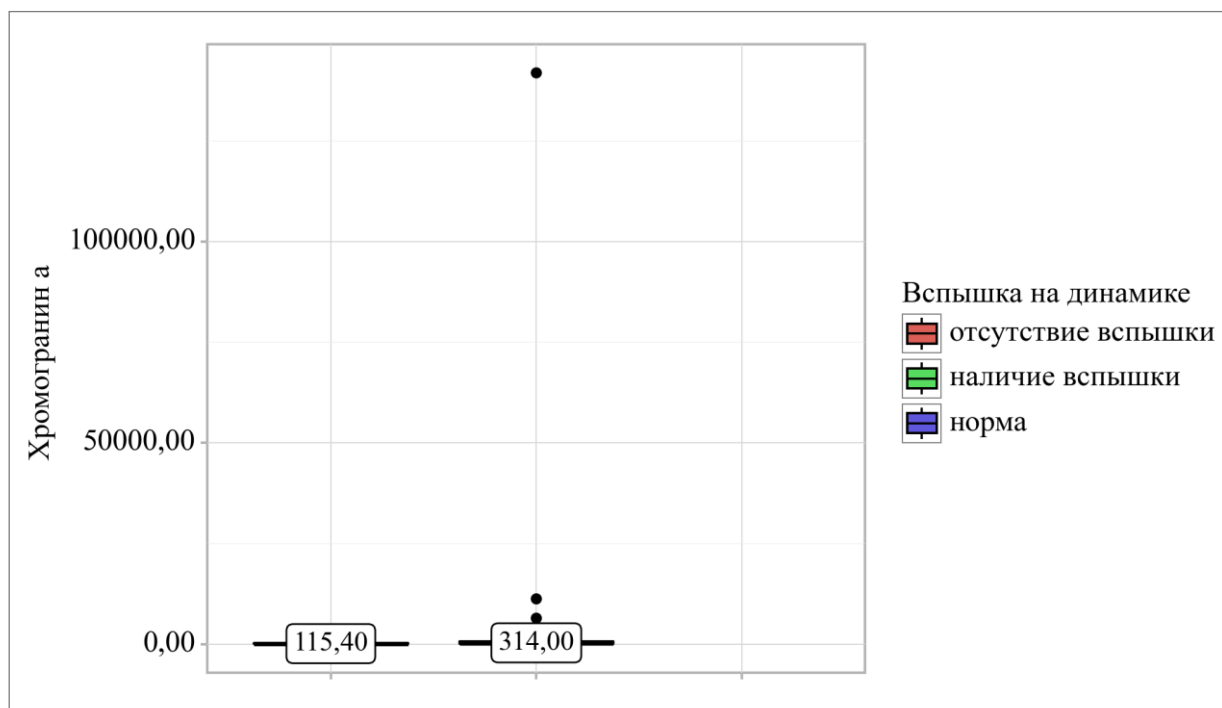


Рисунок 33 – Взаимосвязь между концентрацией хромогранина А в крови и наличием паттерна «вспышки» при динамическом исследовании

Проведена оценка корреляции уровня серотонина в плазме крови (нг/мл) с феноменом «вспышки» на изображениях, полученных в динамическую фазу контрастирования (Таблица 36, Рисунок 34).

Таблица 36 – Анализ уровня серотонина крови в нг/мл в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Показатель	Категории	Уровень Серотонина крови в нг/мл			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Вспышка на динамике	0	247,10	104,50-561,50	45	0,068
	1	499,70	151,70-1278,00	37	
	норма	79,00	79,00-79,00	1	

Для сравнения медианных значений уровня серотонина крови (нг/мл) в группах, сформированных на основании наличия или отсутствия «вспышки», был использован критерий Краскела-Уоллиса. Полученное значение $p=0,068$ не достигло порога статистической значимости ($p<0,05$), что указывает на отсутствие достоверных межгрупповых различий по данному параметру.

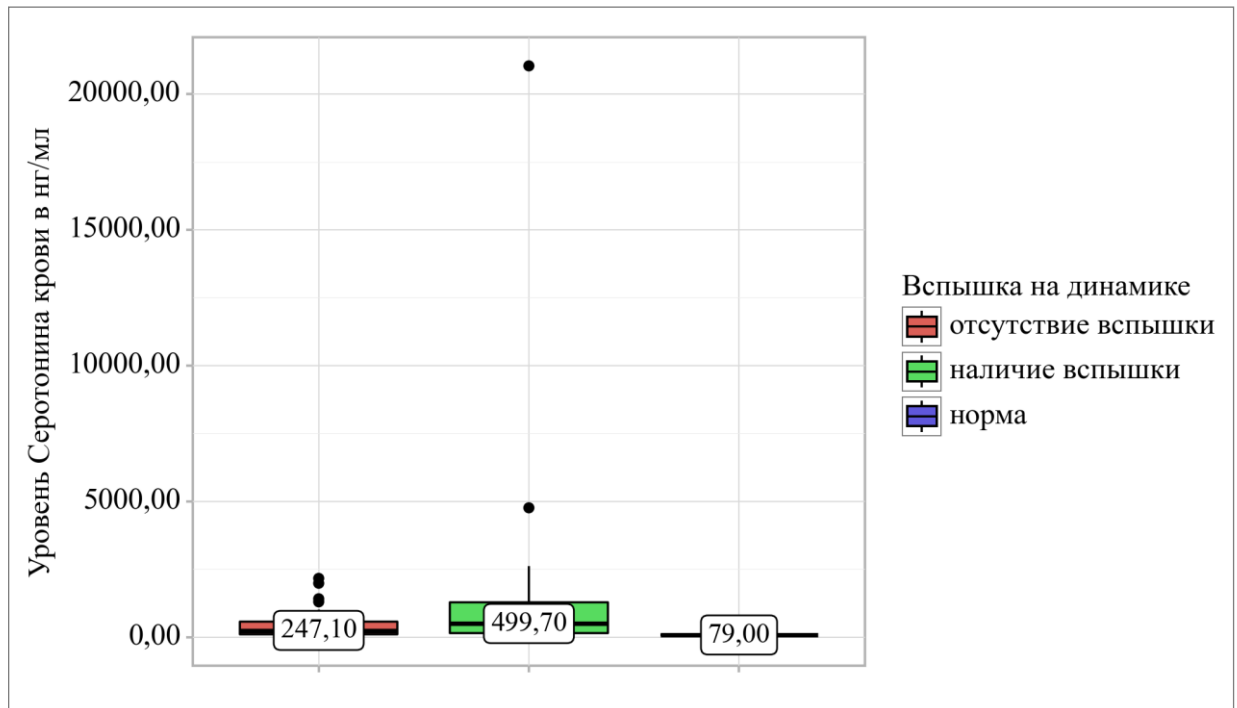


Рисунок 34 – Анализ уровня серотонина крови в нг/мла в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Исследование корреляции гистологической градации (Grade) с параметрами «вспышки» при динамическом сканировании (Таблица 37, Рисунок 35).

Таблица 37 – Анализ значения Grade в зависимости от вспышки на динамическом исследовании

Показатель	Категории	Вспышка на динамике		p
		0	1	
Grade	G1	7 (11,1)	15 (28,3)	0,010*
	G2	39 (61,9)	33 (62,3)	
	G3	17 (27,0)	5 (9,4)	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Результаты статистического анализа показали наличие достоверной связи между показателем Grade и наличием вспышки на динамическом исследовании ($p=0,010$; критерий χ^2 Пирсона).

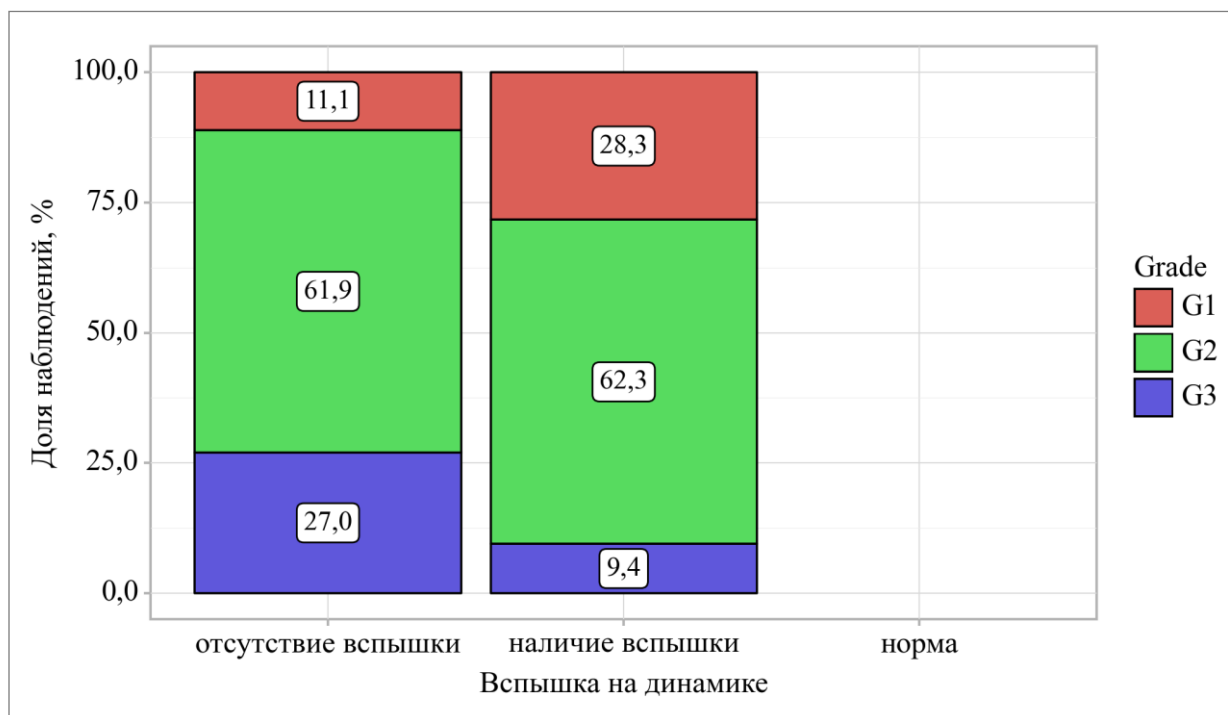


Рисунок 35 – Взаимосвязь между Grade опухоли и наличием паттерна «вспышки» при динамическом исследовании

Проведена оценка корреляции уровня экспрессии SSTR 5 с данными планарного скинтиграфического исследования (Таблица 38, Рисунок 36).

Таблица 38 – Анализ экспрессии SSTR 5 в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Показатель	Категории	Визуализация на планарном исследовании		p
		отсутствие	наличие	
SSTR 5	0	2 (50,0)	2 (18,2)	0,710
	0/1	0 (0,0)	1 (9,1)	
	1	2 (50,0)	3 (27,3)	
	1+	0 (0,0)	2 (18,2)	
	1+/2+	0 (0,0)	1 (9,1)	
	2	0 (0,0)	1 (9,1)	
	2+	0 (0,0)	1 (9,1)	

Не было обнаружено достоверных различий в экспрессии SSTR 5 между группами пациентов с различной визуализацией на планарном исследовании ($p=0,710$; критерий χ^2 Пирсона).

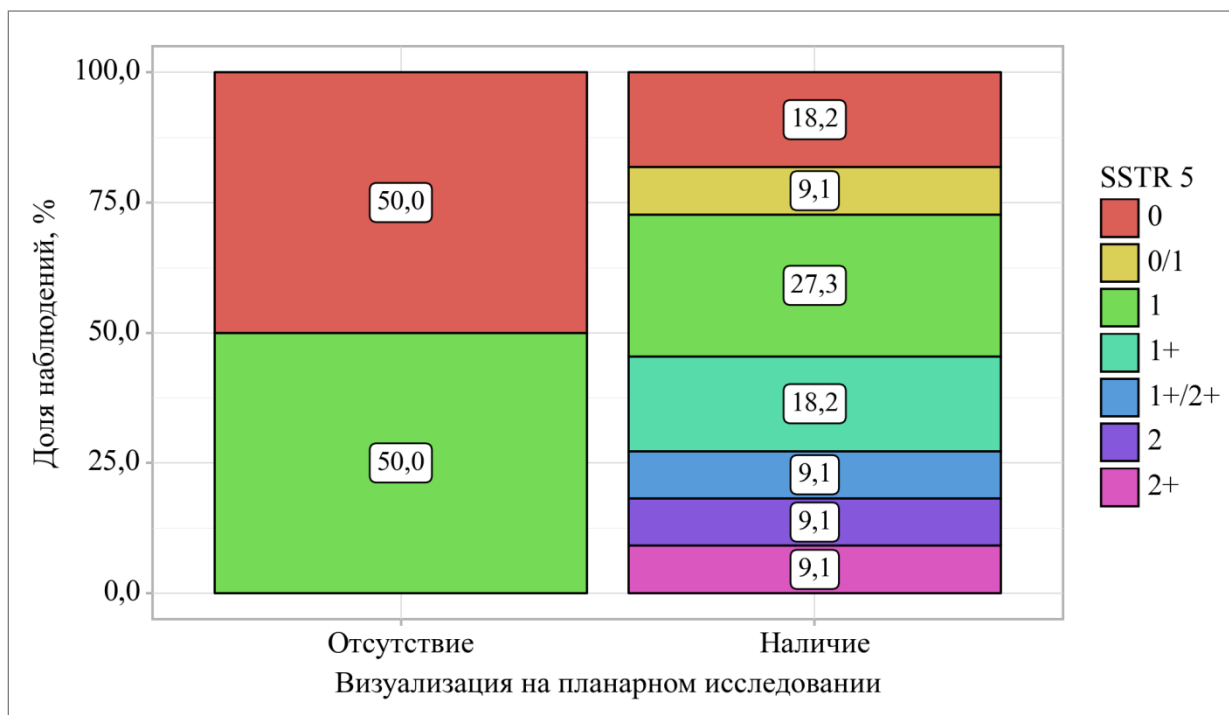


Рисунок 36 – Анализ экспрессии SSTR 5 в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Был выполнен анализ экспрессии SSTR-2A в зависимости от визуализации на планарном исследовании (Таблица 39, Рисунок 37).

Таблица 39 – Анализ экспрессии SSTR-2A в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Показатель	Категории	Визуализация на планарном исследовании		p
		отсутствие	наличие	
SSTR-2A	0	2 (40,0)	3 (25,0)	0,519
	1	1 (20,0)	0 (0,0)	
	1+	0 (0,0)	1 (8,3)	
	2	1 (20,0)	3 (25,0)	
	2+	0 (0,0)	3 (25,0)	
	3	0 (0,0)	1 (8,3)	
	3+	1 (20,0)	1 (8,3)	

Результаты анализа не продемонстрировали значимой связи между интенсивностью экспрессии SSTR-2A и паттернами визуализации на планарном исследовании ($p=0,519$).

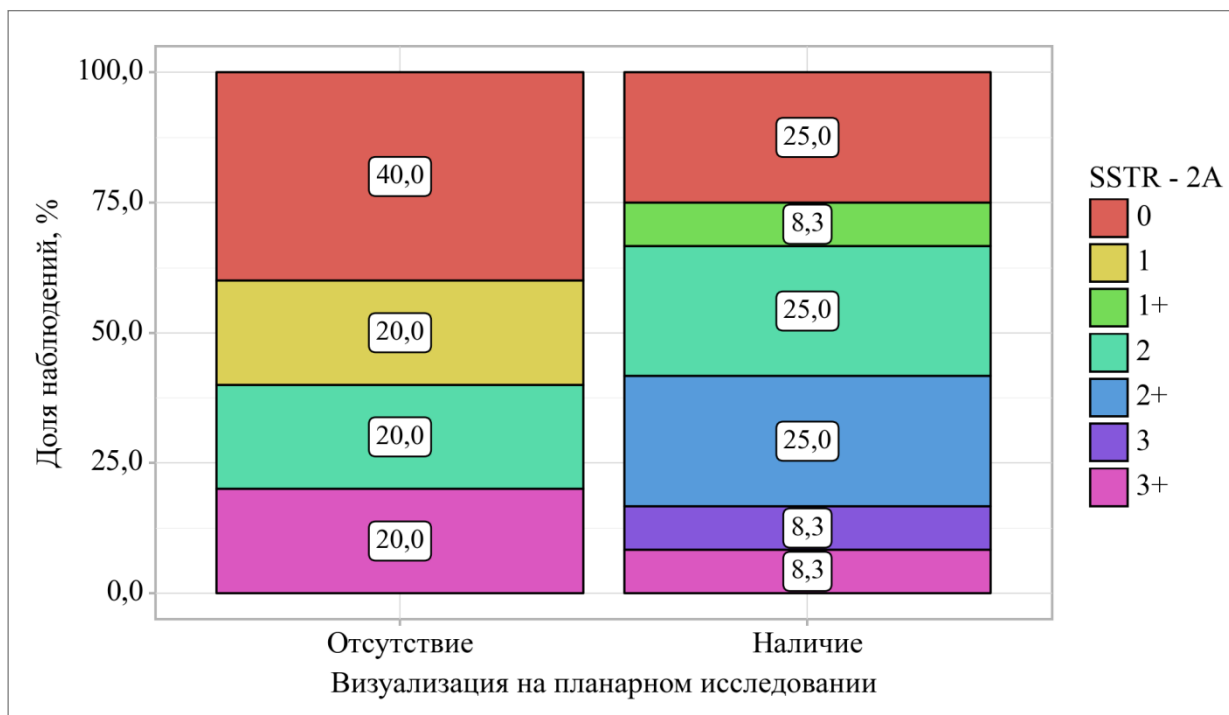


Рисунок 37 – Оценка корреляции экспрессии соматостатинового рецептора 2 типа (SSTR2A) с данными, полученными при планарном сканировании

Было выполнено сопоставление концентрации НСЕ с интенсивностью патологического накопления радиофармпрепарата на планарных сцинтиграммах (Таблица 40, Рисунок 38).

Таблица 40 – Сопоставление концентрации НСЕ с интенсивностью патологического накопления радиофармпрепарата на планарных сцинтиграммах

Показатель	Категории	НСЕ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	31,16	22,28-40,03	2	1,000
	Наличие	16,40	15,21-19,28	5	

Сравнение концентрации НСЕ с помощью U-критерия Манна-Уитни не показало статистически значимой связи с результатами планарного исследования (p=1,000).

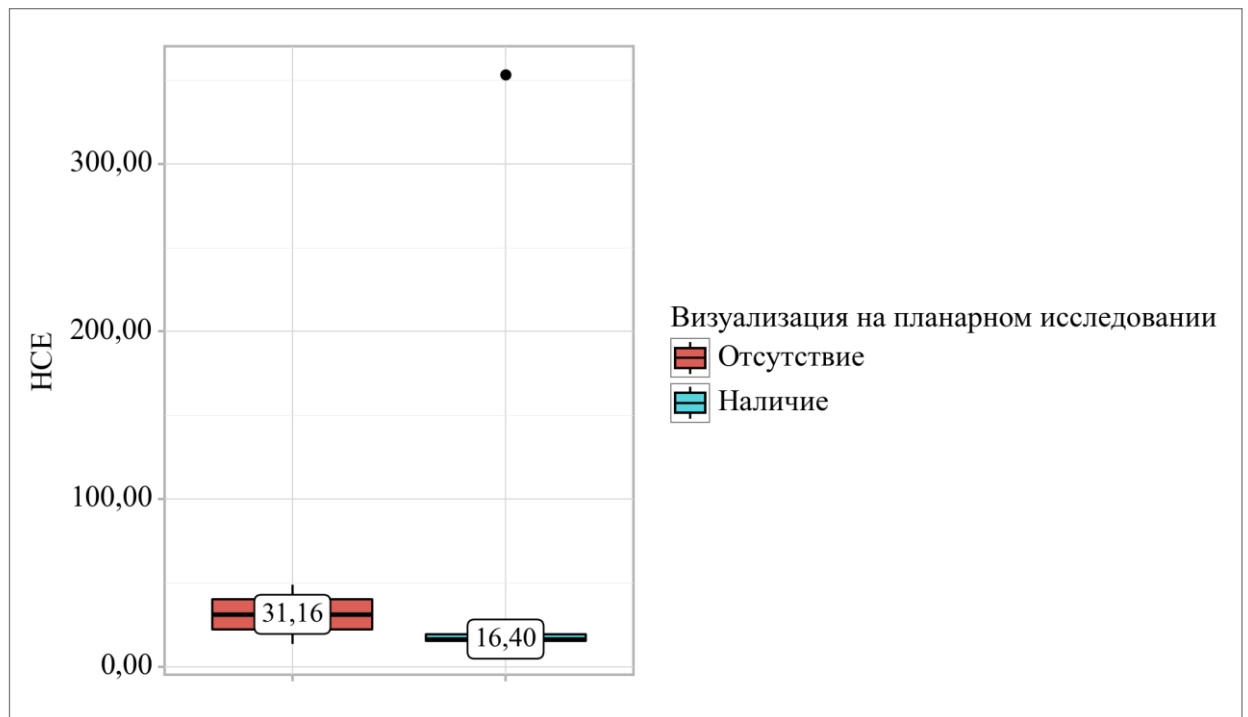


Рисунок 38 – Корреляция сывороточного уровня HCE с данными, полученными при планарном сканировании

Был выполнен анализ уровня гастрин в зависимости от визуализации на планарном исследовании (Таблица 41, Рисунок 39).

Таблица 41 – Анализ уровня гастрин в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Показатель	Категории	Гастрин			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	328,00	248,00-586,00	3	0,195
	Наличие	1324,50	402,25-2240,00	6	

Результаты статистического анализа (U-критерий Манна-Уитни) не подтвердили значимой связи между концентрацией гастрин и паттернами визуализации (p=0,195).

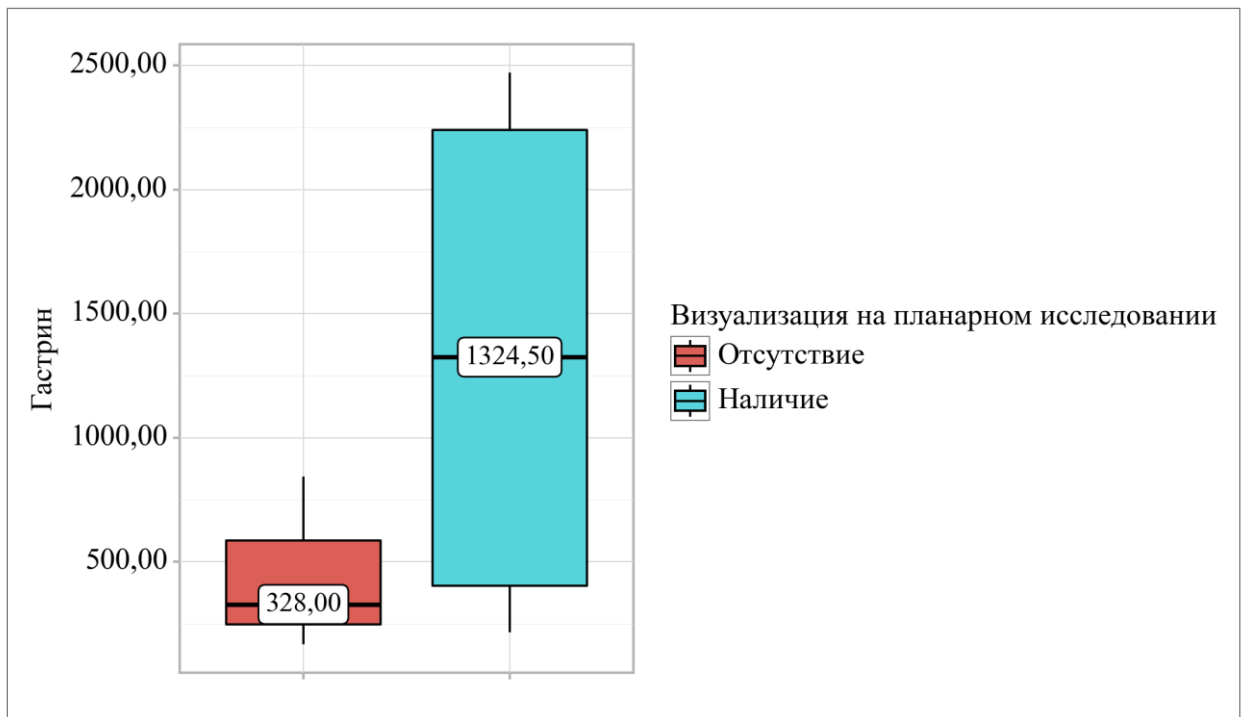


Рисунок 39 – Анализ уровня гастрина в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Был выполнен анализ уровня 5 ОИУК мочи в зависимости от визуализации на планарном исследовании (Таблица 42, Рисунок 40).

Таблица 42 – Анализ уровня 5 ОИУК мочи в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Показатель	Категории	5 ОИУК мочи			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	61,00	55,00-67,00	2	0,317
	Наличие	36,45	12,75-57,53	6	

Уровень экскреции 5-ОИУК с мочой не коррелировал с данными планарной сцинтиграфии. Статистический анализ с применением U-критерия Манна-Уитни показал отсутствие значимых различий ($p=0,317$).

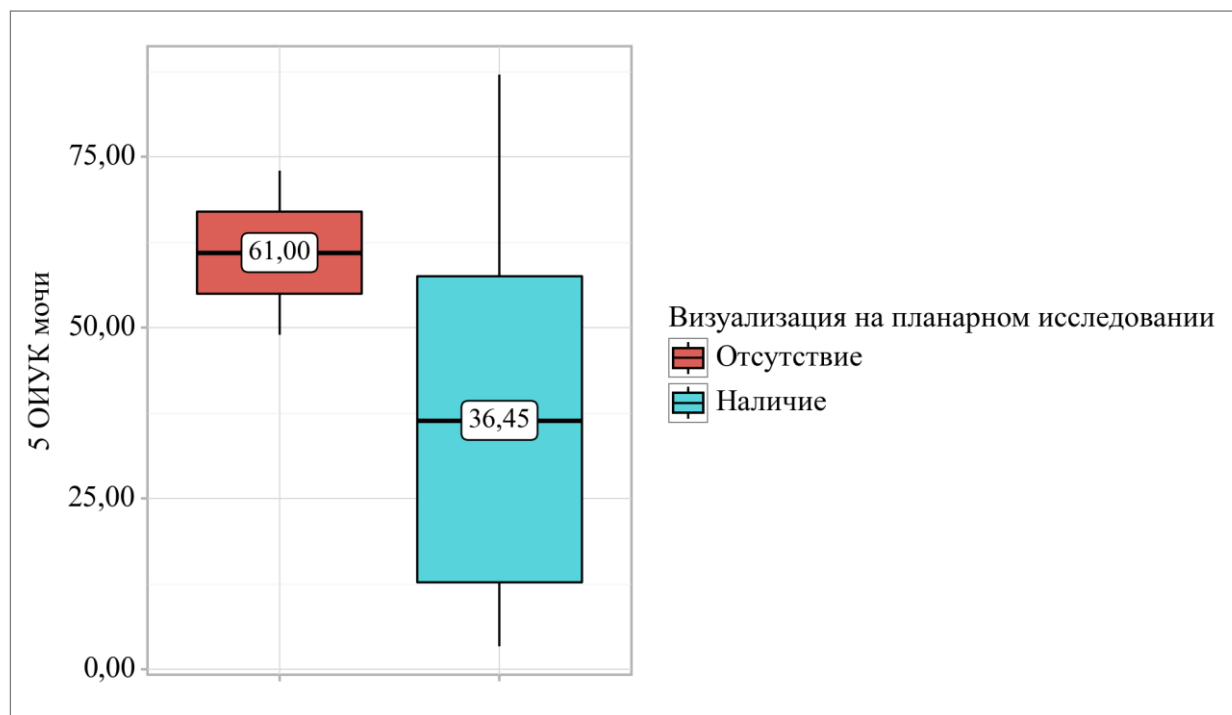


Рисунок 40 – Взаимосвязь между концентрацией 5-ОИУК в моче и результатами планарной сцинтиграфии

Был выполнен анализ уровня хромогранина А в зависимости от визуализации на планарном исследовании (Таблица 43, Рисунок 41).

Таблица 43 – Анализ уровня хромогранина А в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Показатель	Категории	Хромогранин А			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	89,10	40,20-202,80	17	0,020*
	Наличие	195,45	93,92-545,50	82	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p < 0,05).

Обнаружены статистически значимые различия в концентрации хромогранина А между группами, выделенными по результатам визуализации (p=0,020), согласно U-критерию Манна-Уитни.

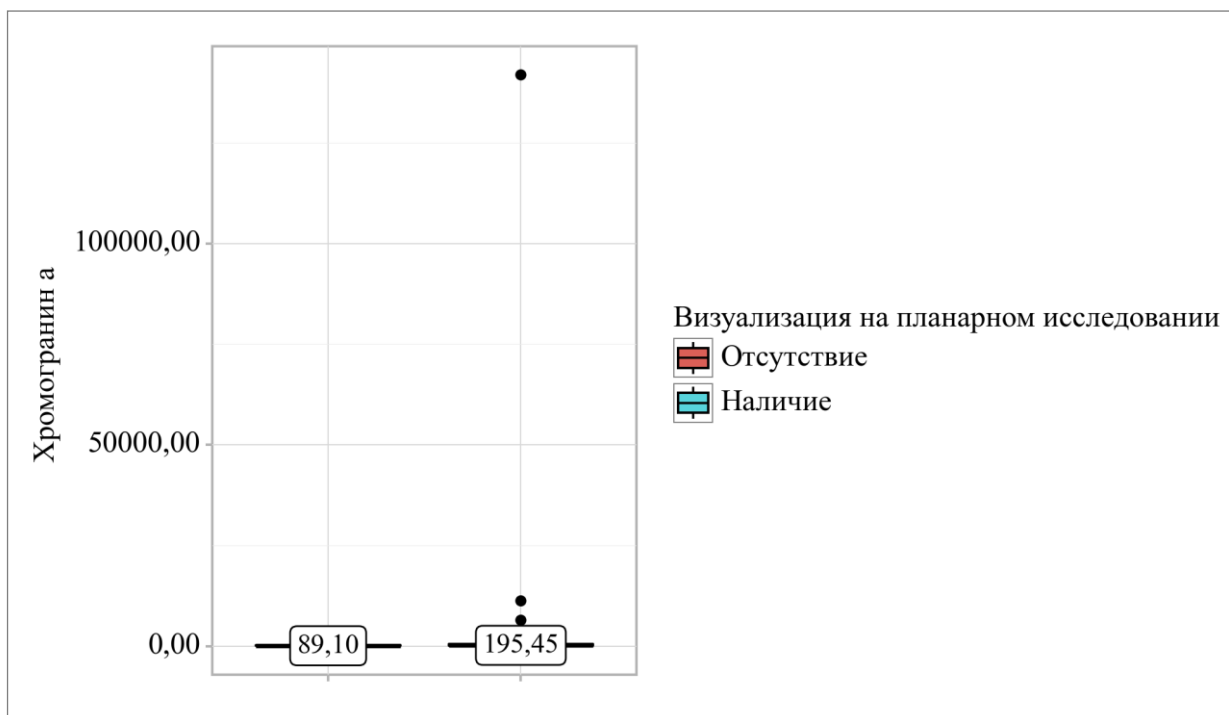


Рисунок 41 – Анализ уровня хромогранина А в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Был проведен анализ уровня серотонина крови в нг/мла в зависимости от визуализации на планарном исследовании (Таблица 44, Рисунок 42).

Таблица 44 – Анализ уровня серотонина крови в нг/мла в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Показатель	Категории	Уровень Серотонина крови в нг/мл			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	196,05	111,62-343,87	14	0,161
	Наличие	359,85	130,07-1026,20	80	

Уровень серотонина в крови (нг/мл) не коррелировал с результатами визуализации при планарной сцинтиграфии. Статистический анализ с применением U-критерия Манна-Уитни показал $p=0,161$.

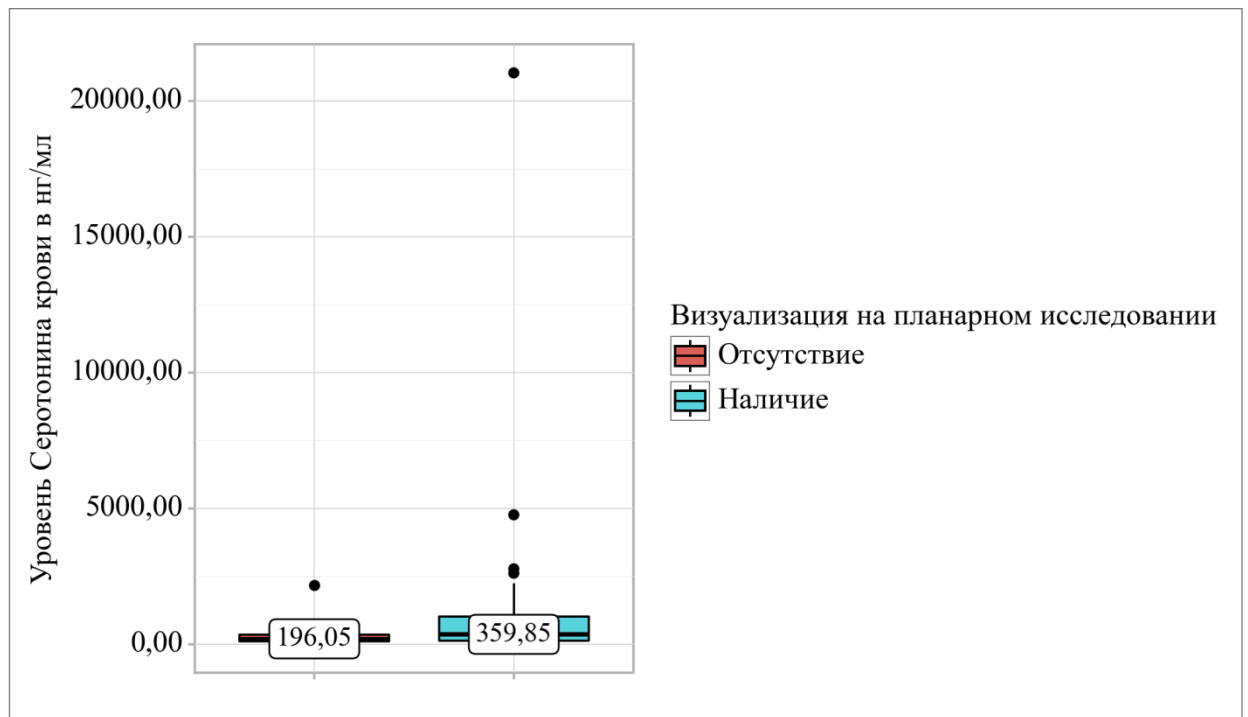


Рисунок 42 – Анализ уровня серотонина крови в нг/мл в зависимости от визуализации на планарном исследовании

Мы проанализировали взаимосвязь между индексом пролиферации ki-67 и результатами планарной сцинтиграфии (Таблица 45, Рисунок 43).

Таблица 45 – Сравнение индекса Ki-67 у пациентов с положительными и отрицательными результатами планарного исследования

Показатель	Категории	ki67			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Визуализация на планарном исследовании	Отсутствие	5,00	4,00-17,50	19	0,780
	Наличие	6,00	3,00-13,50	103	

Сравнение уровня экспрессии ki-67 с помощью U-критерия Манна-Уитни не показало статистически значимой связи с данными планарного сканирования (p=0,780).

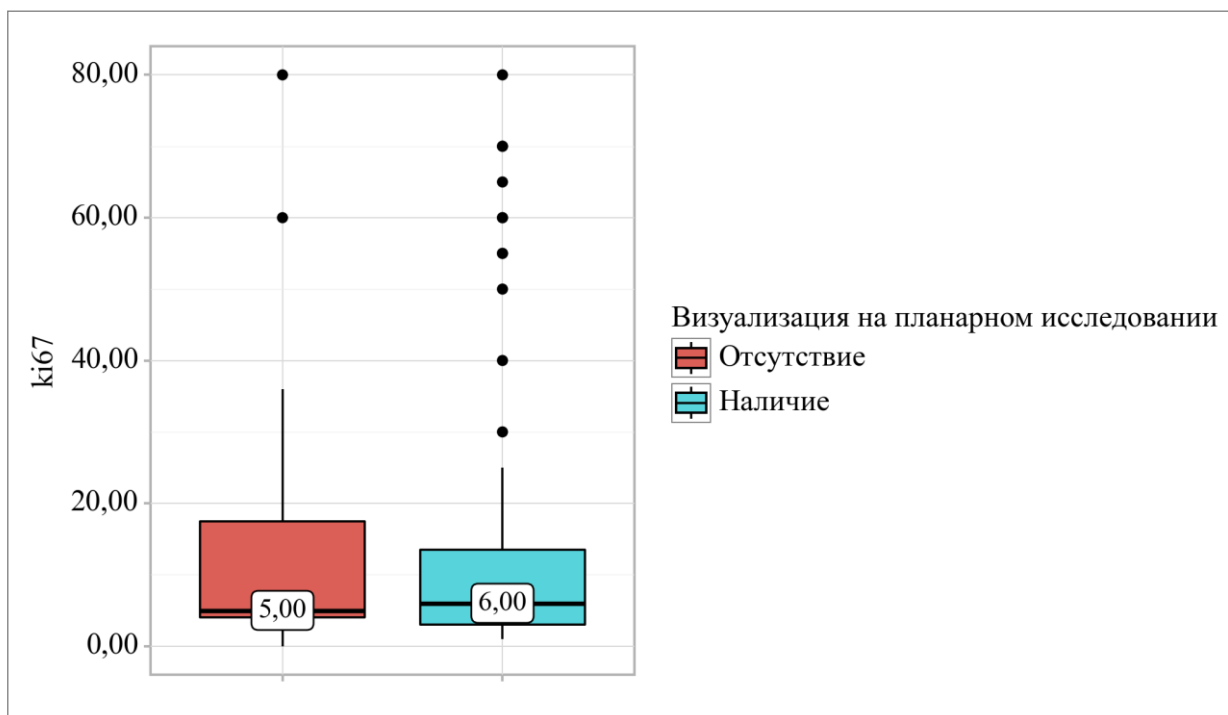


Рисунок 43 – Корреляционный анализ показателей Ki-67 и результатов планарной сцинтиграфии

Было выполнено сопоставление гистологической градации (Grade) новообразования с характеристиками визуализации на планарных сцинтиграммах (Таблица 46, Рисунок 44).

Таблица 46 – Сравнение показателей Grade при различных результатах планарного исследования

Показатель	Категории	Визуализация на планарном исследовании		p
		отсутствие	наличие	
Grade	G1	4 (19,0)	22 (20,2)	0,981
	G2	13 (61,9)	68 (62,4)	
	G3	4 (19,0)	19 (17,4)	

Сравнительный анализ показал отсутствие достоверных различий в распределении степеней дифференцировки опухоли (Grade) в зависимости от варианта визуализации ($p=0,981$).

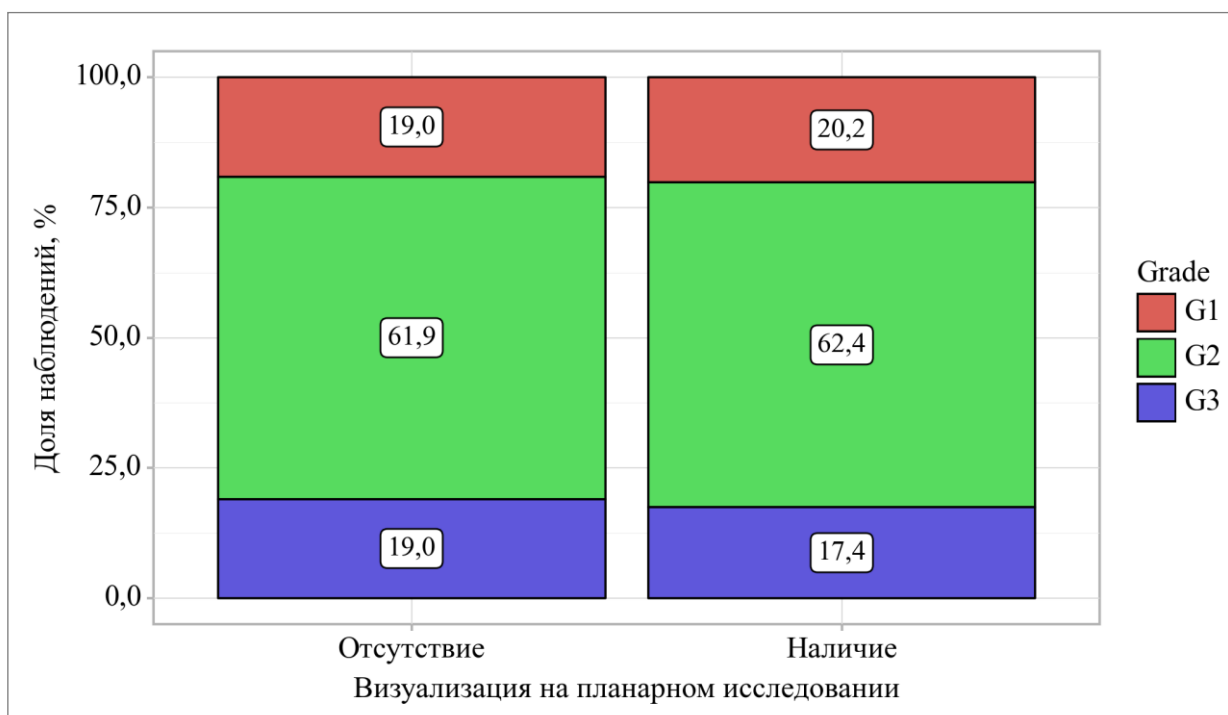


Рисунок 44 – Сопоставление гистологической градации опухоли (Grade) с данными планарного сканирования

Был проведен анализ экспрессии SSTR 5 в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 47, Рисунок 45).

Таблица 47 – Оценка корреляции между уровнем экспрессии SSTR 5 и наличием опухолевого субстрата по данным КТ

Показатель	Категории	Наличие субстрата на КТ		p
		отсутствие	наличие	
SSTR 5	0	2 (100,0)	1 (9,1)	0,247
	0/1	0 (0,0)	1 (9,1)	
	1	0 (0,0)	4 (36,4)	
	1+	0 (0,0)	2 (18,2)	
	1+/2+	0 (0,0)	1 (9,1)	
	2	0 (0,0)	1 (9,1)	
	2+	0 (0,0)	1 (9,1)	

Результаты анализа не демонстрируют значимых различий в экспрессии SSTR 5 в зависимости от выявления опухолевого субстрата методом компьютерной томографии ($p=0,247$; χ^2 Пирсона).

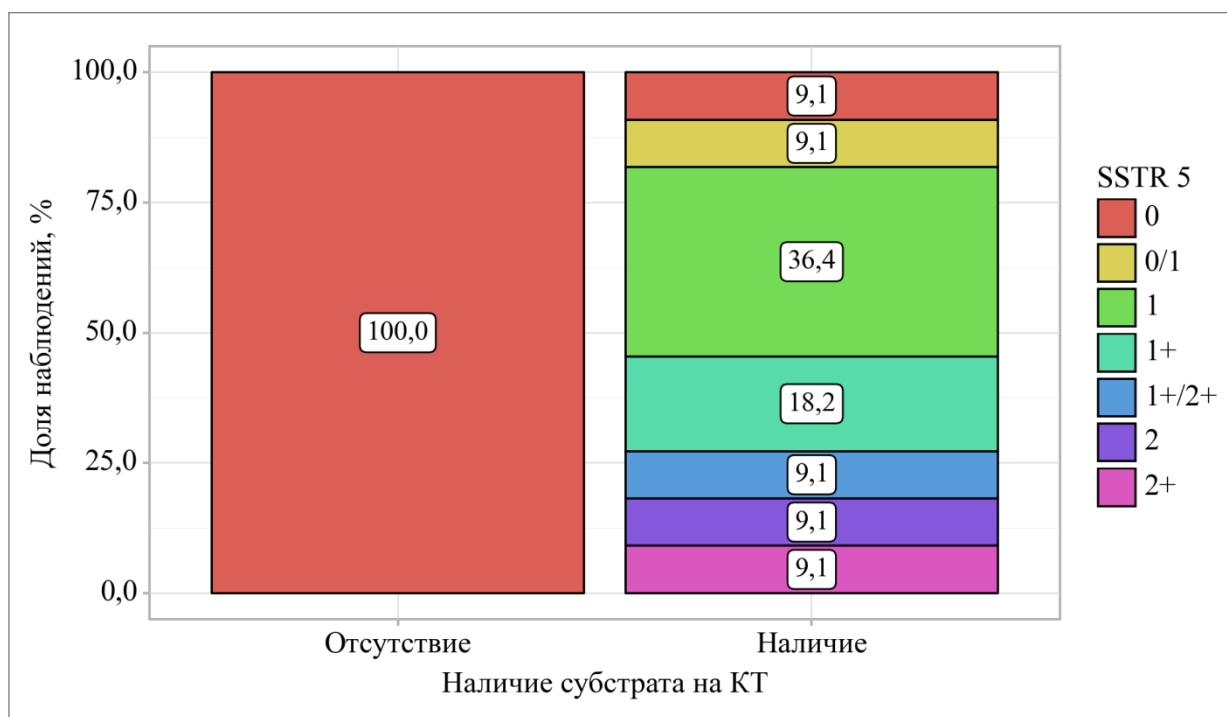


Рисунок 45 – Оценка взаимосвязи экспрессии SSTR 5 с результатами КТ-визуализации опухолевого субстрата

Оценка экспрессии SSTR-2A в зависимости от характеристик опухолевого субстрата по данным КТ (Таблица 48, Рисунок 46).

Таблица 48 – Анализ экспрессии SSTR-2A в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	Наличие субстрата на КТ		p
		отсутствие	наличие	
SSTR-2A	0	0 (0,0)	3 (25,0)	0,030*
	1	1 (50,0)	0 (0,0)	
	1+	0 (0,0)	1 (8,3)	
	2	0 (0,0)	4 (33,3)	
	2+	0 (0,0)	3 (25,0)	
	3	0 (0,0)	1 (8,3)	
	3+	1 (50,0)	0 (0,0)	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Анализ продемонстрировал значимую ассоциацию между интенсивностью экспрессии SSTR-2A и визуализацией патологического субстрата при компьютерной томографии ($p=0,030$; критерий χ^2 Пирсона).

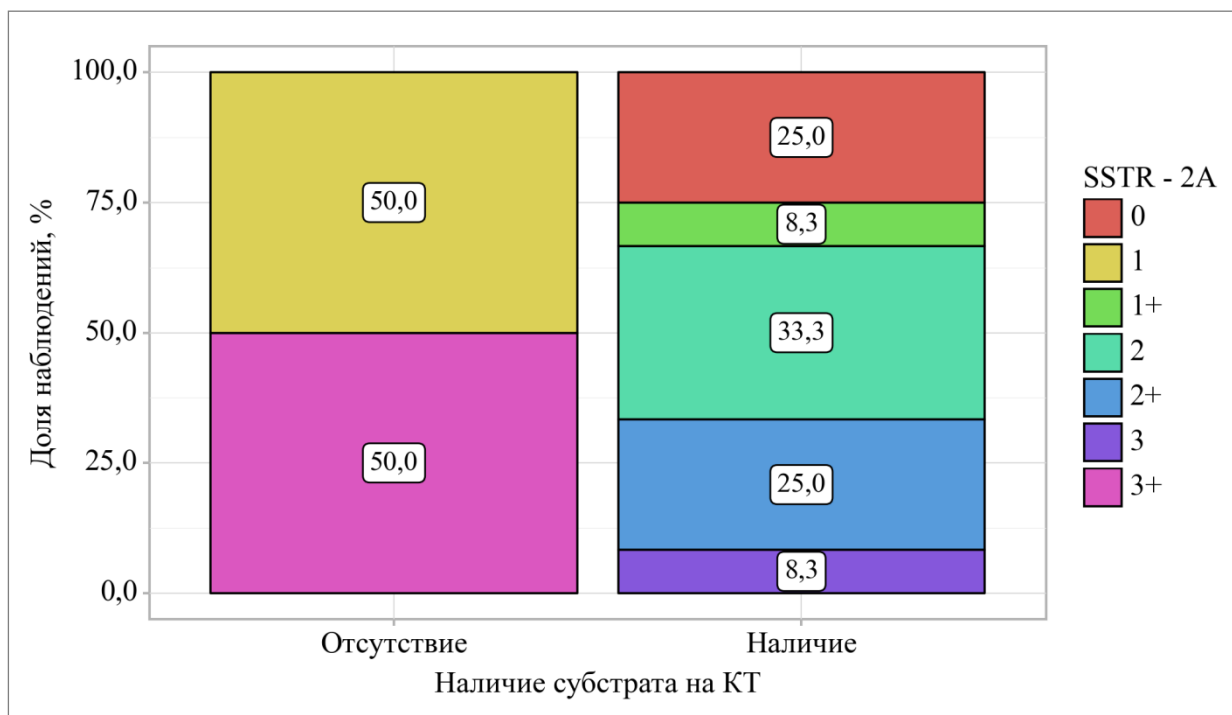


Рисунок 46 – Анализ экспрессии SSTR-2A в зависимости от наличия субстрата на КТ

Нами был выполнен анализ уровня НСЕ в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 49, Рисунок 47).

Таблица 49 – Анализ уровня НСЕ в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	НСЕ			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	14,31	13,86-14,76	2	0,355
	Наличие	17,84	15,35-102,74	4	

Концентрация НСЕ не показала статистически значимых различий в зависимости от выявления опухолевого субстрата при компьютерной томографии (p=0,355; U-критерий Манна-Уитни).

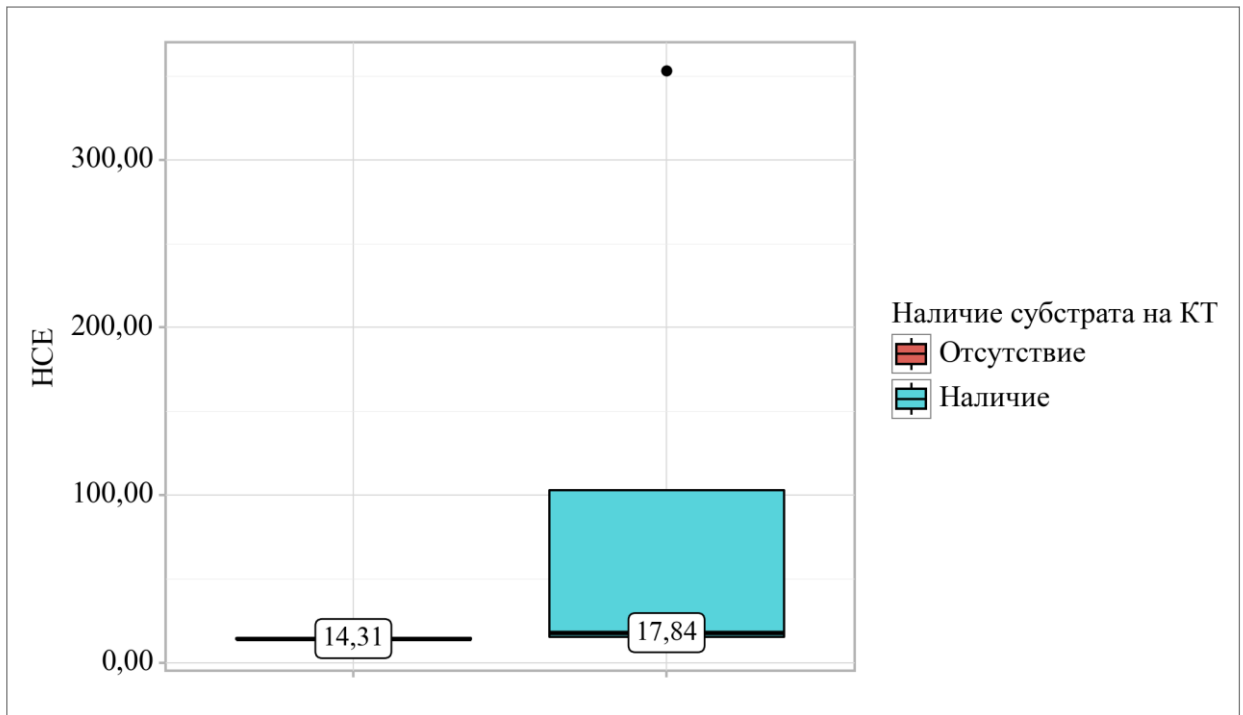


Рисунок 47 – Оценка уровня HCE у пациентов с визуализируемым и невизуализируемым опухолевым субстратом по данным КТ

Нами был выполнен анализ уровня гастрина в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 50, Рисунок 48).

Таблица 50 – Анализ уровня гастрина в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	Гастрин			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	nan	nan-nan	0	–
	Наличие	409,00	400,00-2240,00	5	

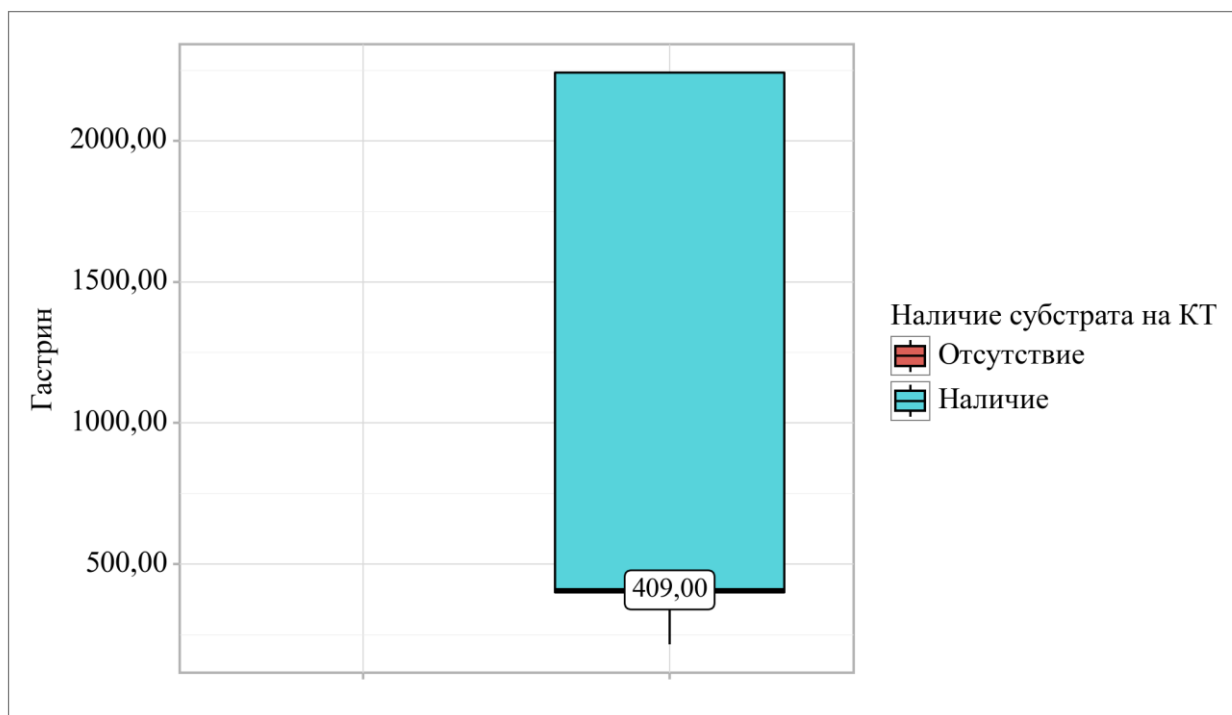


Рисунок 48 – Анализ уровня гастрина в зависимости от наличия субстрата на КТ

Был выполнен анализ уровня 5 ОИУК мочи в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 51, Рисунок 49).

Таблица 51 – Анализ уровня 5 ОИУК мочи в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	5 ОИУК мочи			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	48,95	36,92-60,98	2	0,439
	Наличие	48,00	8,70-49,00	5	

Результаты статистического анализа не демонстрируют различий в показателях экскреции 5-ОИУК с мочой в зависимости от результатов КТ-визуализации опухолевого субстрата ($p=0,439$; критерий Манна-Уитни).

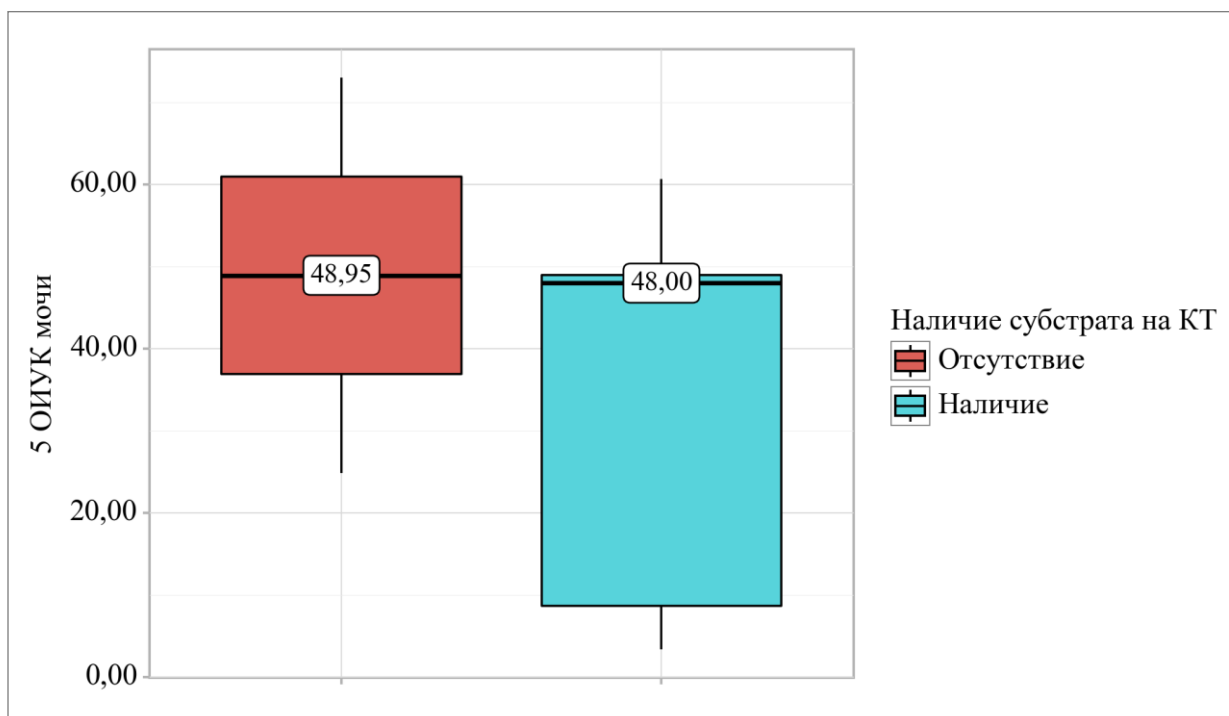


Рисунок 49 – Оценка концентрации 5-ОИУК у пациентов с визуализируемыми и невизуализируемыми патологическими образованиями на КТ

Нами был проведен анализ уровня хромогранина А в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 52, Рисунок 50).

Таблица 52 – Анализ уровня хромогранина А в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	Хромогранин А			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	165,10	101,05-603,98	19	0,843
	Наличие	203,90	87,95-477,53	47	

Не выявлено значимой корреляции между уровнем хромогранина А и наличием патологических образований на КТ ($p=0,843$; U-критерий Манна-Уитни).

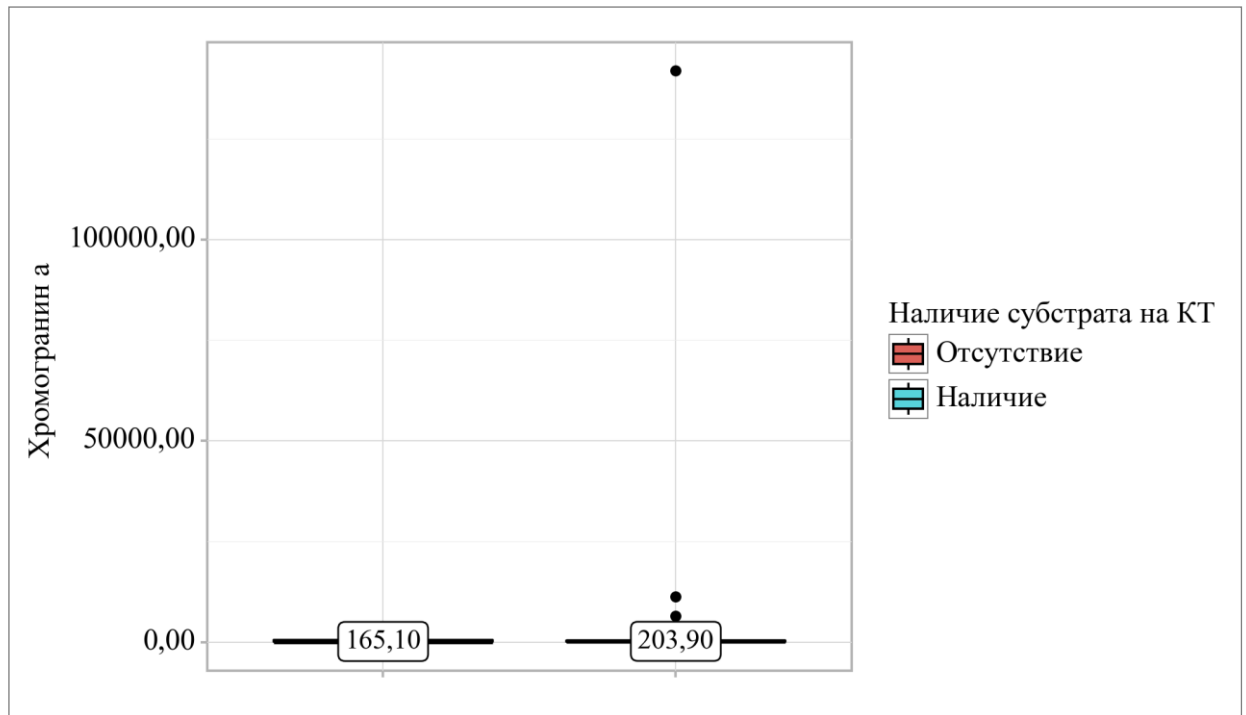


Рисунок 50 – Сравнение показателей хромогранина А в группах с наличием и отсутствием опухолевого субстрата по данным КТ-исследования

Проведено сравнение показателей серотонина крови (нг/мл) в группах пациентов с наличием и отсутствием патологических образований по данным КТ-исследования (Таблица 53, Рисунок 51).

Таблица 53 – Анализ уровня серотонина крови в нг/мла в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	Уровень Серотонина крови в нг/мл			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	352,50	199,28-943,85	18	0,861
	Наличие	320,60	142,20-1230,00	45	

Концентрация серотонина в плазме крови (нг/мл) не показала статистически значимых различий в зависимости от выявления опухолевого субстрата при компьютерной томографии ($p=0,861$; U-критерий Манна-Уитни).

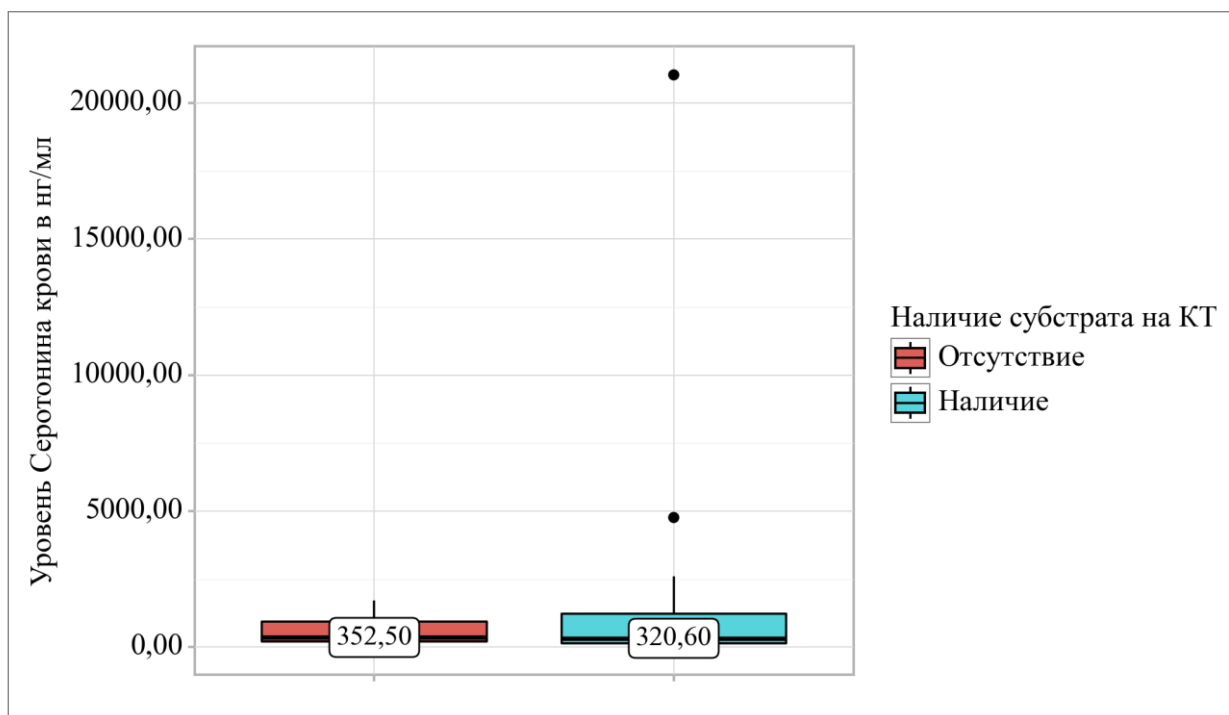


Рисунок 51 – Исследование взаимосвязи между концентрацией серотонина в сыворотке крови (нг/мл) и результатами компьютерно-томографической визуализации патологического субстрата

Был выполнен анализ значений ki67 в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 54, Рисунок 52).

Таблица 54 – Анализ значений ki67 в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	ki67			p
		Me	Q ₁ -Q ₃	n	
Наличие субстрата на КТ	Отсутствие	4,00	3,00-7,75	22	0,021*
	Наличие	8,00	4,00-20,00	59	

Примечание – * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

Показатели пролиферативной активности Ki-67 статистически значимо различались в группах с различными результатами компьютерно-томографической визуализации патологического субстрата (p=0,021).

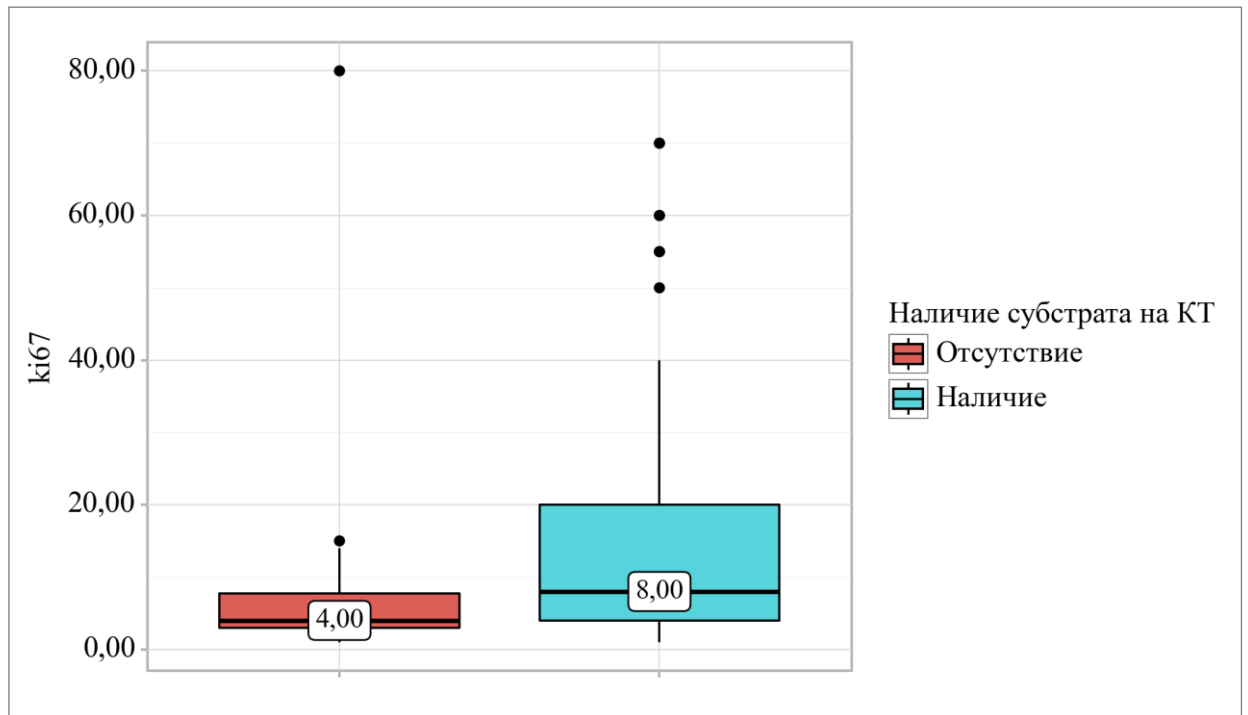


Рисунок 52 – Анализ значений ki67 в зависимости от наличия субстрата на КТ

Был выполнен анализ значений Grade в зависимости от наличия субстрата на КТ (Таблица 55, Рисунок 53).

Таблица 55 – Анализ значений grade в зависимости от наличия субстрата на КТ

Показатель	Категории	Наличие субстрата на КТ		p
		отсутствие	наличие	
Grade	G1	5 (21,7)	11 (16,9)	0,107
	G2	17 (73,9)	38 (58,5)	
	G3	1 (4,3)	16 (24,6)	

Распределение степеней дифференцировки опухолей (Grade) не показало статистически значимой связи с наличием патологических образований на КТ ($p=0,107$; критерий χ^2 Пирсона).

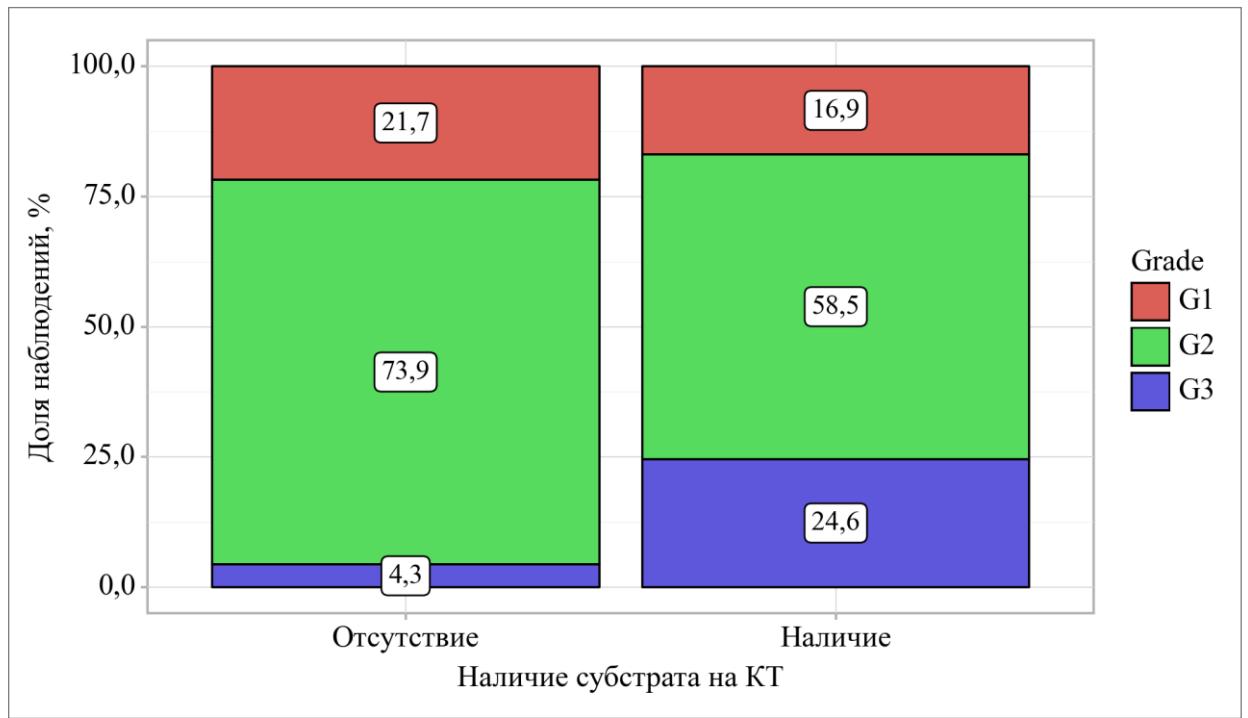


Рисунок 53 – Сравнение показателей Grade в группах с наличием и отсутствием опухолевого субстрата по данным КТ-исследования

Также проводились анализы данных: описательный, качественный и количественный – различных методов исследования (МРТ, КТ, ПЭТ/КТ, УЗИ) у пациентов с НЭО (Рисунок 54).

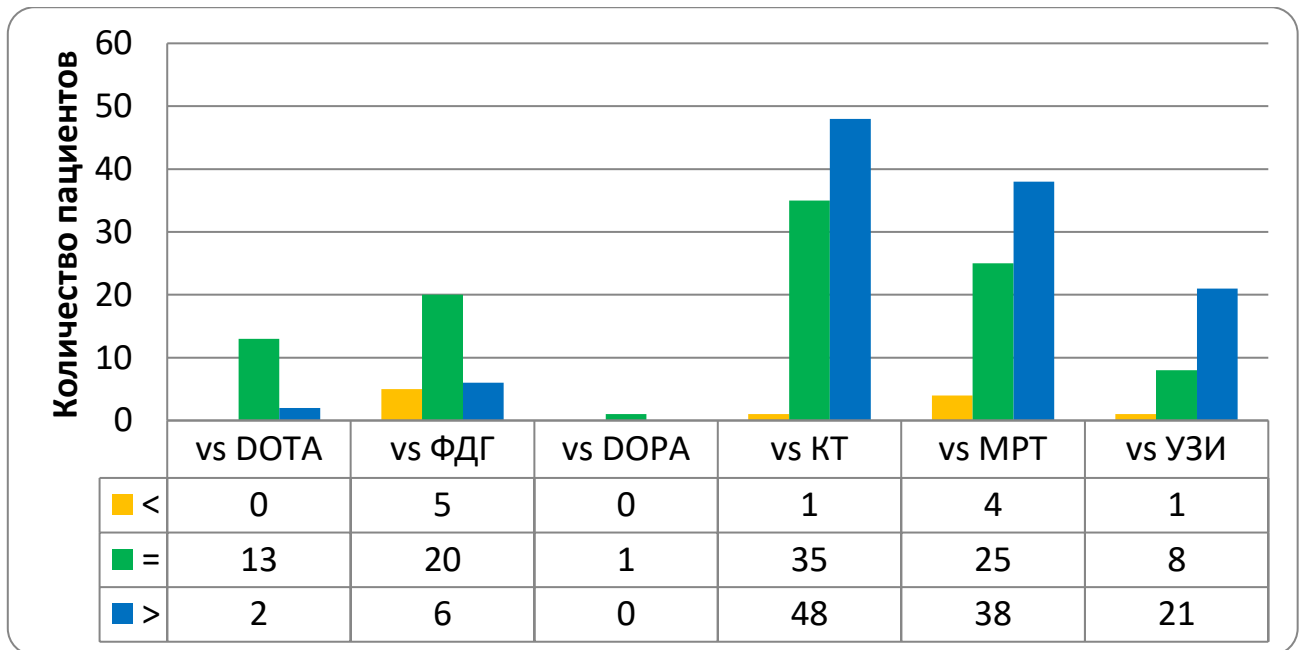


Рисунок 54 – Сравнение сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом с другими методами диагностики

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 ДОТА-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 (Standardized uptake value (Стандартизированный уровень захвата)) 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 -ДОРА 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.

3.2. Разработка радионуклидной семиотики очаговых поражений при нейроэндокринных опухолях и критериев дифференциальной диагностики

Ключевым назначением радионуклидного исследования с применением ^{99m}Tc -Тектротида является проведение дифференциальной диагностики между нейроэндокринными опухолями и другими формами онкологических патологий. На первом этапе исследования была осуществлена разработка характерных сцинтиграфических признаков для новообразований различной локализации. Специфические признаки НЭО идентифицировались путём интеграции данных динамической сцинтиграфии, отсроченной статической визуализации и ОФЭКТ/КТ грудной клетки, брюшной полости и малого таза. В процессе динамического сканирования данные регистрировались исключительно в двух проекциях (передней и задней), с последующей оценкой таких параметров, как фракция выброса (Ejection Fraction), время достижения максимума (T_{\max}) и минимума (T_{\min}) активности. Данные показатели оказались малоинформативны, так как не было обнаружено корреляции ни с одним из оцениваемых показателей. Поэтому, в дальнейшем оценивался эффект вспышки при суммации кадров. Была обнаружена прямая зависимость от степени злокачественности Grade и уровня пролиферативной активности $ki67$.

Диагностические возможности различных методик радионуклидного исследования у 150 обследованных пациентов были неодинаковыми. Так, динамическая сцинтиграфия продемонстрировала наличие 56 «вспышек», в то время как статическое исследование в режиме «все тело» визуализировало 161 очаг. Наибольшее количество патологических очагов (189) было выявлено при использовании более точных методов – ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ. Разница в количестве очагов при сцинтиграфии и ОФЭКТ (ОФЭКТ/КТ) объясняется более высокой

разрешающей способностью метода ОФЭКТ и возможностью обнаруживать скрытые очаги при ОФЭКТ/КТ, и возможностью оценки анатомической принадлежности благодаря гибричному методу, совмещенному с КТ.

3.3. Динамическое исследование

В ходе динамического исследования проводилась сравнительная оценка интенсивности накопления радиофармпрепарата в патологических очагах и окружающих их тканях. На основании полученных данных все случаи были классифицированы на две группы: с наличием феномена «вспышки» и с его отсутствием. В результате анализа «вспышка» была зафиксирована в 56 наблюдениях, а в 77 случаях данный феномен отсутствовал (Таблица 56, Рисунок 55).

Таблица 56 – Количество «вспышек» в зависимости от Grade

Grade	Количество очагов	«Вспышка»	Отсутствие «Вспышки»	Процент «вспышек»
G1	23	16	7	70%
G2	72	33	39	46%
G3	24	6	18	25%

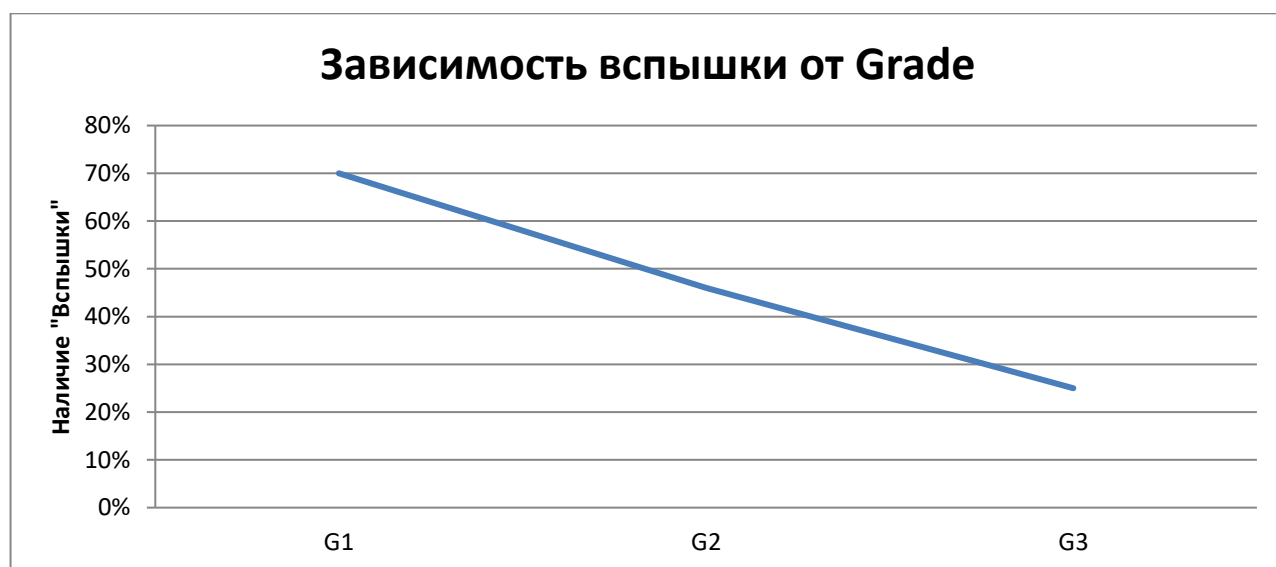


Рисунок 55 – Зависимость «вспышки» от Grade

Из расчетов следует, что существует прямая зависимость между степенью злокачественности и частотой вспышек. Что подтверждает теорию о том, что с ростом Grade отмечается уменьшение числа опухолей, экспрессирующих рецепторы соматостатина. Но это количество не равно 0. Следовательно, проведение рецепторной визуализации актуально при любых нейроэндокринных опухолях, независимо от уровня ki67.

Аналогично оценки Grade и «вспышки» проводился расчет и поиск корреляции с индексом пролиферации ki67 (Рисунок 56).

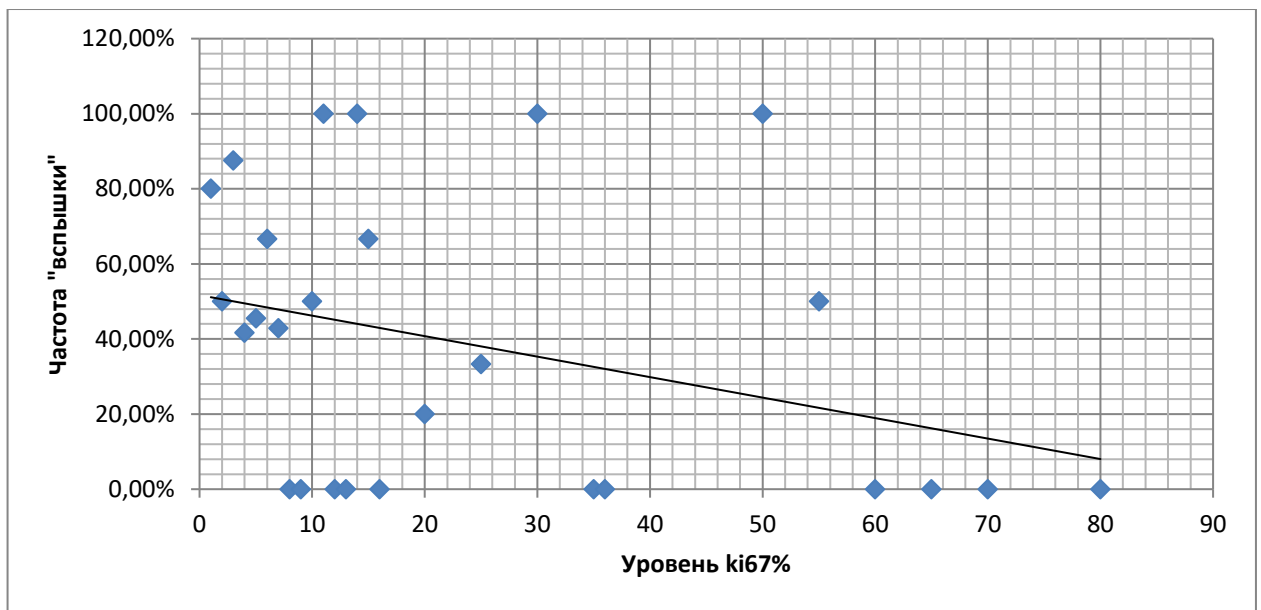


Рисунок 56 – Корреляции «вспышки» с индексом ki67

После проведения однофакторного дисперсионного анализа мы видим, что прямая зависимость также сохраняется между частотой «вспышек» и уровнем ki67. В данной работе исследовалась гетерогенная группа пациентов по локализации первичного очага. Также данная математическая модель «обучаема». Чем большее количество наблюдений включается в исследование, тем более точной становится модель.

Если в расчетах оставить случаи, где количество наблюдений более 3, получаем модель (Рисунок 57), которая показывает, что при ki67 более 56% «вспышек» наблюдаться не должно.

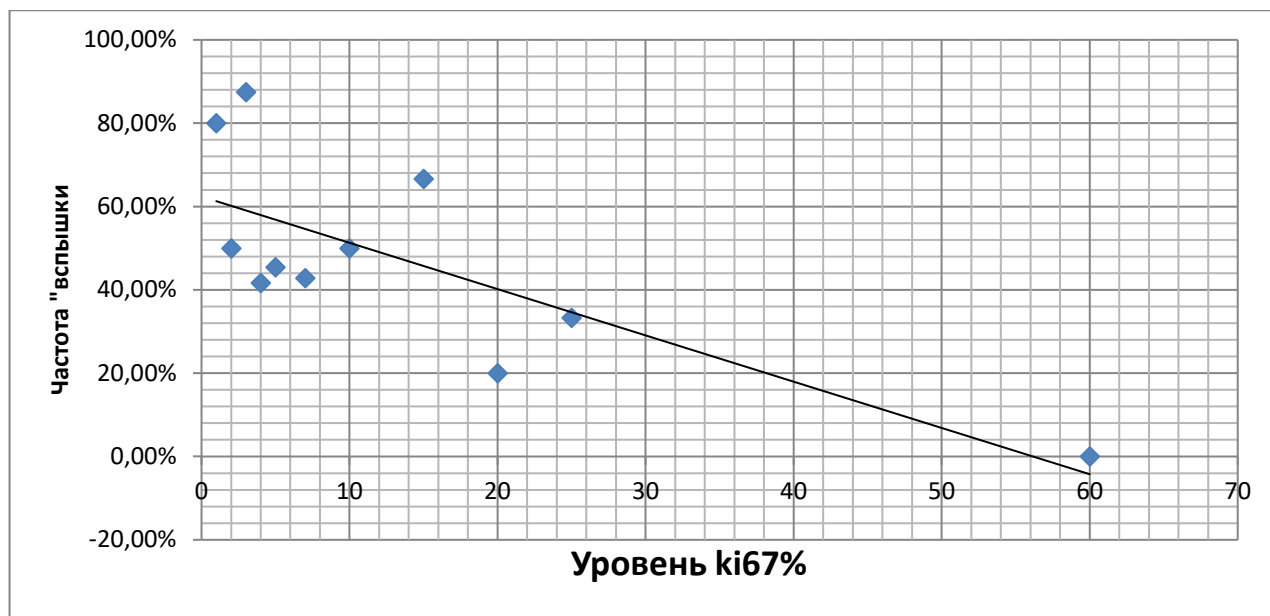


Рисунок 57 – Динамика индекса Ki-67 при количестве наблюдений >3

Таким образом, выявление «вспышки» при динамическом исследовании, является одним из скинтиграфических признаков нейроэндокринных опухолей.

3.4. Сцинтиграфия в режиме «все тело»

При отсроченном статическом исследовании в режиме «все тело» оценивались качественные показатели (визуализация патологического накопления) и количественные (минимальное накопление, максимальное накопление, средние накопление, средние отклонение, средний счет (в counts), общий счёт и дисперсия). Оценка количественных признаков производилась путем сравнения 2-х наиболее визуально ярких очагов с селезенкой (если она не была удалена) (Рисунки 58-63).

Из 150 случаев, в 120 патологическое накопление уже визуализировалось на отсроченном исследовании через 3 часа. Кроме того, отсутствие визуализации на отсроченном исследовании, не говорило о снижении чувствительности или специфичности метода. В некоторых случаях причиной отсутствия визуализации была проведенная операция по удалению опухоли и ее метастазов, и соответственно, определялось физиологическое распределение.

Все данные оценивались вне зависимости от проведенного оперативного лечения и/или биотерапии.

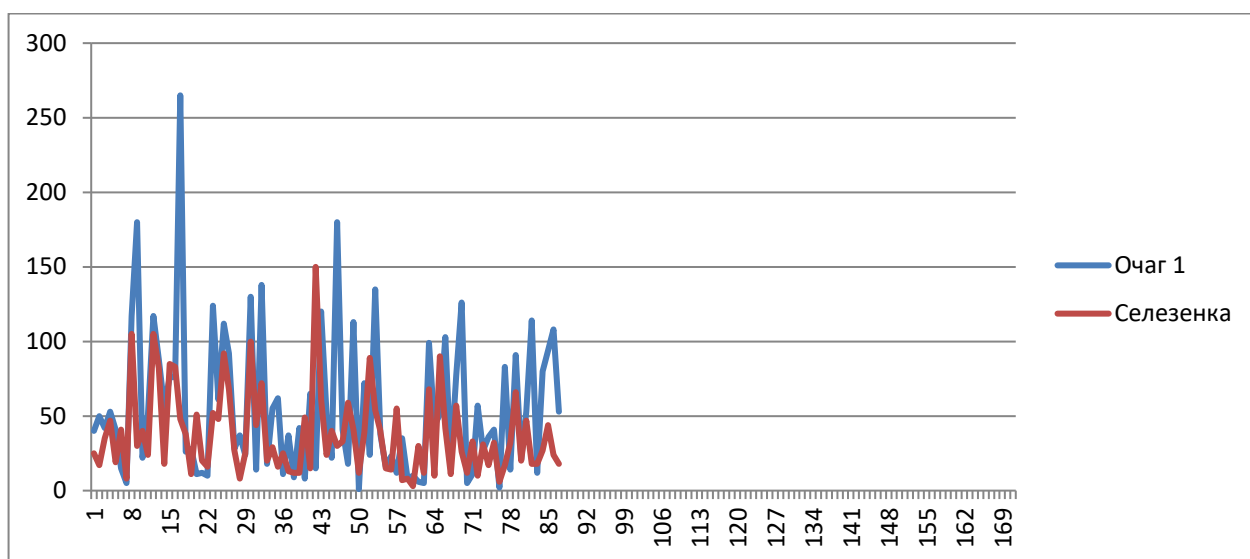


Рисунок 58 – Минимальное накопление. Очаг

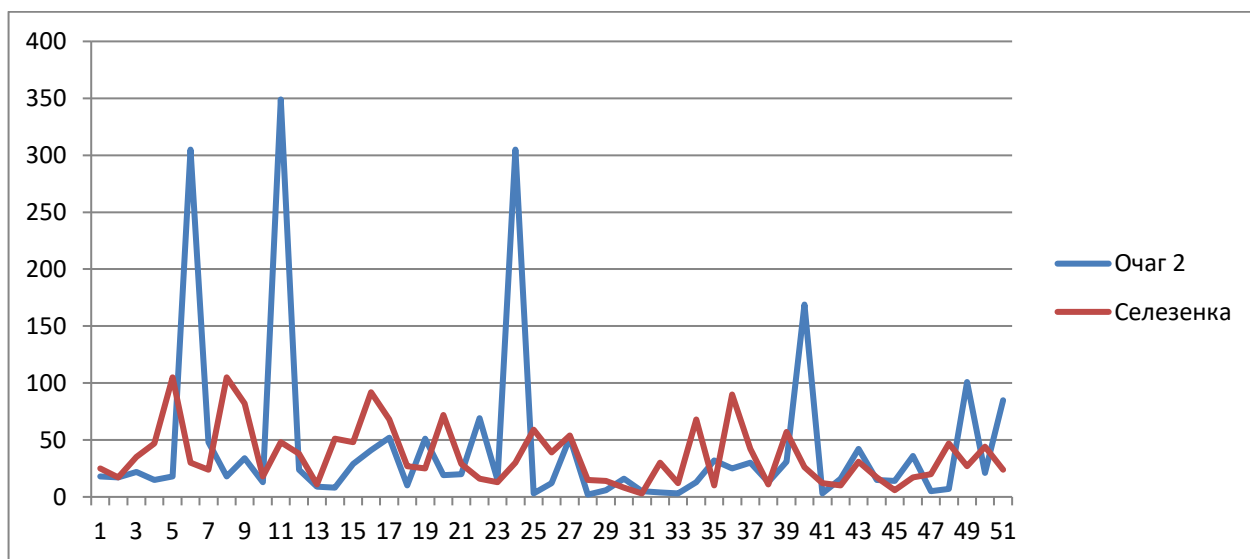


Рисунок 59 – Минимальное накопление. Очаг 2

В отношении минимального накопления четкой корреляции или зависимости найдено не было.

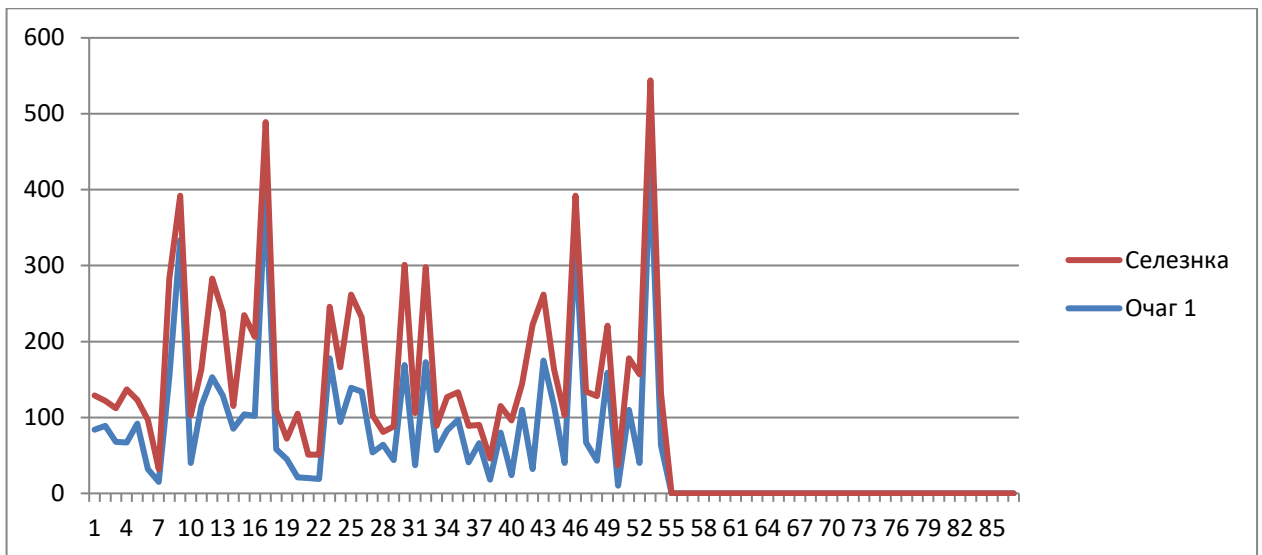


Рисунок 60 – Медиана накопления. Очаг 1

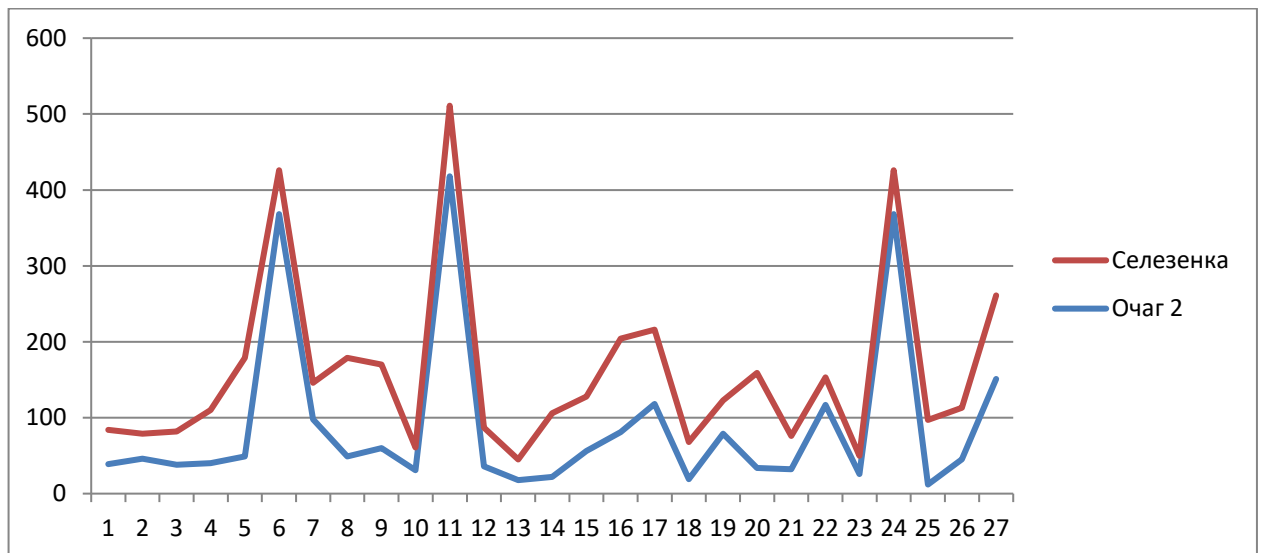


Рисунок 61 – Медиана накопления. Очаг 2

В отношении медианы накопления отмечается геометрическое совпадение графиков, а, следовательно, корреляция в отношении накопления РФП в патологическом очаге и здоровой ткани селезенки. Однако, отмечается, что патологические очаги накапливают РФП в некоторой степени меньше, чем ткань селезенки.

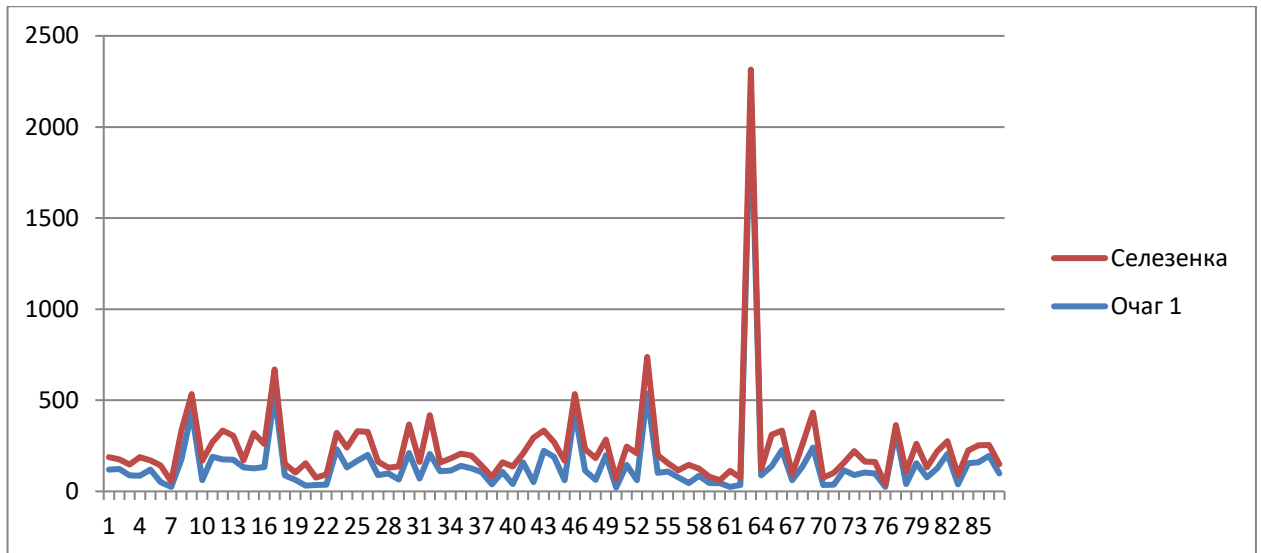


Рисунок 62 – Максимальное накопление. Очаг 1

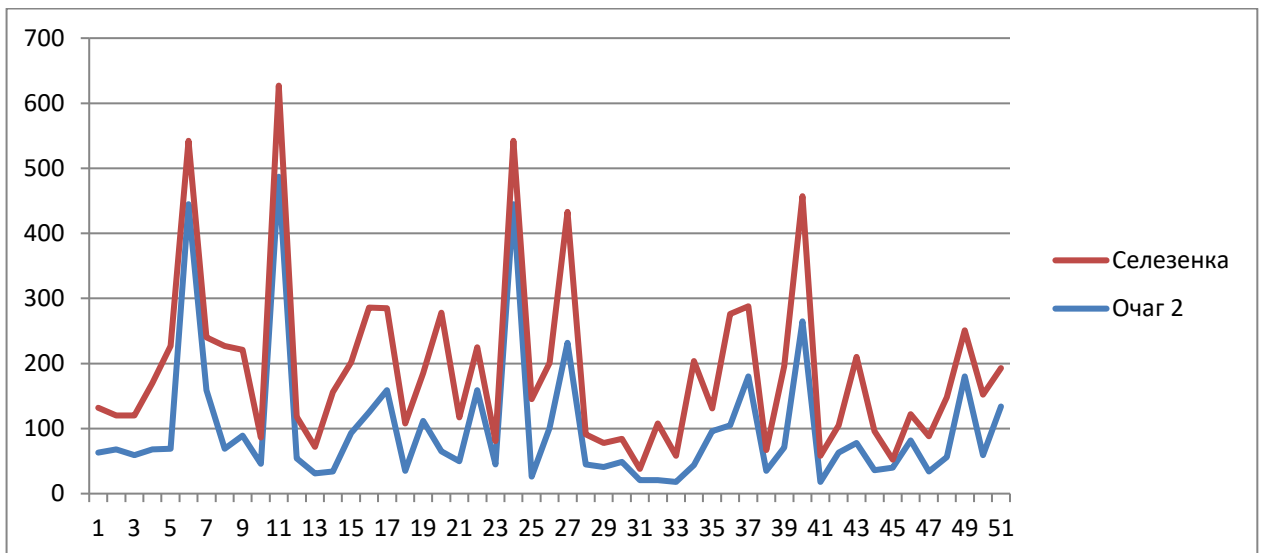


Рисунок 63 – Максимальное накопление. Очаг 2

Сравнивая максимальное накопление в патологических очагах, отмечается аналогичная корреляция как при сравнении медиан накопления. Имеется наличие геометрической симметрии, но накопление радиофармпрепарата в патологических очагах ниже, чем в селезенке.

Из полученных результатов следует, что нельзя ориентироваться на уровень накопления, решая вопрос о патологических очагах, однако накопление индикатора в патологическом очаге близкое к накоплению в здоровой ткани

селезенки свидетельствуют, что исследуемое образование является либо нейроэндокринной опухолью, либо ее метастазом.

3.5. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -тектротидом

За счет более высокой разрешающей способности метода ОФЭКТ, появляется возможность выявления более мелких очагов, которые могли быть упущены при сцинтиграфии в режиме «все тело». Принималась попытка оценки качественных показателей, однако, никаких зависимостей между показателями выявлено не было.

Была предпринята попытка оценки и поиск корреляции с показателями маркеров крови, однако, прогностически значимых результатов получено не было.

При этом выявлен еще один сцинтиграфический признак НЭО – наличие накопления при ОФЭКТ.

3.6. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография совмещенная с компьютерной томографией с ^{99m}Tc -Тектротидом

ОФЭКТ/КТ имеет не только высокую разрешающую способность, но также благодаря алгоритмам реконструкции повышает точность диагностики. Дополнительно за счет гибридизации с КТ, исследование позволяет установить анатомическую принадлежность опухоли и ее метастазов.

Выполнялось ОФЭКТ/КТ грудной клетки, брюшной полости и таза и дополнительно сканировались отдаленные зоны (голова и конечности) в случаях, если патологическое накопление индикатора выявлялось при сцинтиграфии в режиме «все тело».

Так как гибридный метод ОФЭКТ/КТ тесно связан с рентгеновской компьютерной томографией, то мы оценивали наличие структурных изменений в патологических очагах на КТ.

При ОФЭКТ/КТ было выявлено 62 дополнительных изменения как связанных с НЭО, так и те, которые были существенными клиническими находками (вирусные пневмонии, метастазы в костях, изменения в щитовидной железе, аденома паращитовидной железы, плевриты, метастазы в яичниках).

В отношении структурных изменений было выявлено следующее: из 169 патологических очагов, выявленных на ОФЭКТ/КТ, структурные изменения были выявлены в 137. Получается, что в 81% случаев будут обнаружены структурные изменения при КТ.

На основании проведенного исследования были определены сцинтиграфические признаки нейроэндокринных опухолей (Таблица 57).

Таблица 57 – Сцинтиграфические признаки нейроэндокринных опухолей.

Тип опухоли	Очаги на динамическом исследовании	Очаги на сцинтиграфии 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	-	-	+

3.7. Оценка показателей эффективности диагностического метода

Оценку эффективности метода можно провести несколькими способами.

1. Сравнивая с золотым стандартом ПЭТ/КТ с ДОТА-конъюгатами (Таблица 58).

2. Сравнивая ИГХ с оценкой экспрессии рецепторов соматостатина (Таблица 59).

3. Сравнивая с другими методами, оценивая динамику процесса и клинические данные (Таблица 60).

Таблица 58 – Сравнение с ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами

		Морфологический диагноз (истина)		
		болен	здоров	
Диагностический метод	Болен (положительный результат)	Совпадение заключений о наличии болезней (истинно положительный результат (ИП)) $15 = a$	Гипер-диагностика (ложно положительный результат (ЛП)) $0 = b$	$\text{ППЦ} = a / (a + b) \times 100\%$
	Здоров (отрицательный результат)	Гиподиагностика (ложно отрицательный результат (ЛО)) $1 = c$	Совпадение заключений об отсутствии болезни (истинно отрицательный результат (ИО)) $0 = d$	$\text{ОПЦ} = d / (c + d) \times 100\%$
		$\text{ДЧ} = a / (a + c) \times 100\%$	$\text{ДС} = d / (b + d) \times 100\%$	
		Чувствительность	93,75%	
		Специфичность	–	
		ППЦ	100%	
		ОПЦ	–	

Так как в данном исследовании отсутствует контрольная группа, сравнивая скintiграфию нейроэндокринных опухолей с золотым стандартом ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами, можно рассчитать только чувствительность и положительную прогностическую ценность. Так как в данное исследование включались пациенты с установленным диагнозом НЭО, то ППЦ достигает 100%. Несмотря на сопоставимую с ПЭТ/КТ общую чувствительность, скintiграфия может демонстрировать несколько меньшие значения данного параметра в отдельных сравнительных исследованиях. Это различие, величина которого зависит от степени однородности сравниваемых групп пациентов, объясняется ограничениями метода, а именно более низкой разрешающей способностью по сравнению с ПЭТ/КТ. Вследствие этого, ПЭТ/КТ обладает преимуществом в детекции очаговых изменений малого размера. Чувствительность метода ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгатами по данным разной литературы может достигать 90% и выше. Но высокая стоимость и низкая доступность данного метода в нашей

стране (в первую очередь из-за сложности логистики – покупка и хранение генератора ^{68}Ga , требования к оборудованию ПЭТ/КТ лаборатории) не позволяют проводить его всем нуждающимся в нем пациентам. А потребность в диагностике НЭО с каждым годом растет. Предложенный в нашем исследовании метод может покрыть потребность населения, не снижая эффективность метода.

Таблица 59 – Сравнение с ИГХ (оценка экспрессии рецепторов соматостатина)

		Морфологический диагноз (истина)		
		болен	здоров	
Диагностический метод	Болен (положительный результат)	Совпадение заключений о наличии болезней (истинно положительный результат (ИП)) $15 = a$	Гипер-диагностика (ложно положительный результат (ЛП)) $0 = b$	$\text{ППЦ} = a / (a + b) \times 100\%$ $\text{ОПЦ} = d / (c + d) \times 100\%$
	Здоров (отрицательный результат)	Гиподиагностика (ложно отрицательный результат (ЛО)) $1 = c$	Совпадение заключений об отсутствии болезни (истинно отрицательный результат (ИО)) $2 = d$	
		$\text{ДЧ} = a / (a+c) \times 100\%$	$\text{ДС} = d / (b+d) \times 100\%$	
		Чувствительность	93,75%	
		Специфичность	100 %	
		ППЦ	100%	
		ОПЦ	100 %	

Сравнение с результатами ИГХ, позволяет нам сделать заключение о высокой чувствительности, специфичности, ППЦ и ОПЦ предложенного нами метода. Связано это с тем, что препарат Тектротид является аналогом соматостатина. Тектротид специфически связывается с рецепторами соматостатина. Этот радиофармпрепарат имеет высокую аффинность к рецепторам 2-го подтипа и низкую – к 3 и 5. Оптимальные параметры биораспределение меченного $^{99\text{m}}\text{Tc}$ аналога соматостатина – менее интенсивное физиологическое накопление в печени и, соответственно, более низкое радиационное воздействие, а также возможность проведения исследования

в рамках одного дня, являются большими преимуществами в сравнении с применяемым ранее ^{111}In -пентреотидом. РФП быстро выводится из крови и уже через 10 минут накопление данного препарата наблюдается в основных органах, т.е. в печени, селезенке и почках, а также в опухолях, экспрессирующих рецепторы соматостатина.

Таблица 60 – Сравнение с другими методами лучевой диагностики в оценке динамики процесса и клинических данных

		Морфологический диагноз (истина)		
		болен	здоров	
Диагностический метод	Болен (положительный результат)	Совпадение заключений о наличии болезней (истинно положительный результат (ИП)) $131 = a$	Гипер-диагностика (ложно положительный результат (ЛП)) $4 = b$	$\text{ППЦ} = a / (a + b) \times 100\%$
	Здоров (отрицательный результат)	Гиподиагностика (ложно отрицательный результат (ЛО)) $11 = c$	Совпадение заключений об отсутствии болезни (истинно отрицательный результат (ИО)) $21 = d$	
		$\text{ДЧ} = a / (a + c) \times 100\%$	$\text{ДС} = d / (b + d) \times 100\%$	
		Чувствительность	92,25%	
		Специфичность	84 %	
		ППЦ	97%	
		ОПЦ	65,63 %	

При оценке гетерогенной группы пациентов, получаем вышеописанный результат. Чувствительность и ППЦ также остаются выше 90%.

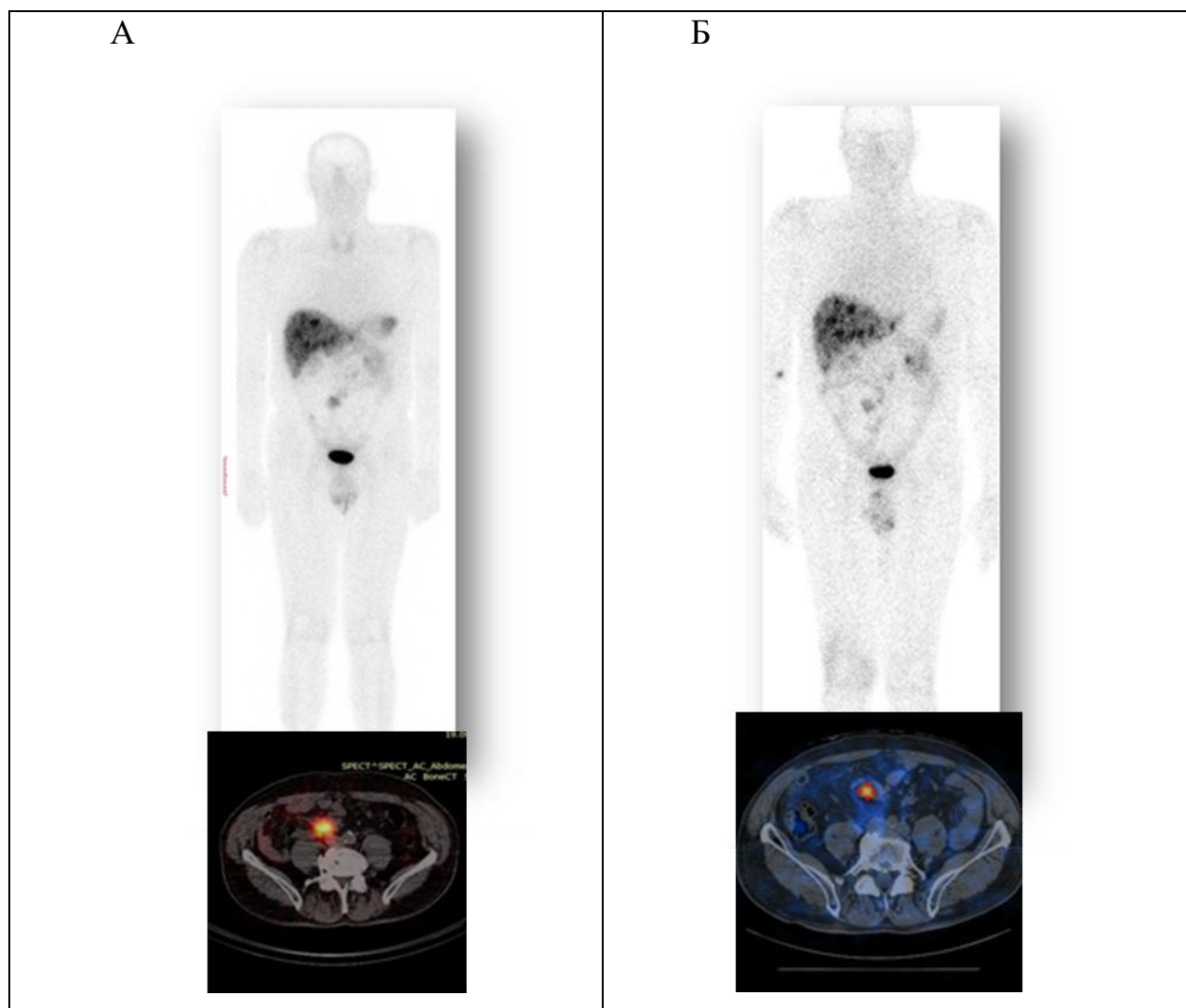
3.8. Клинические наблюдения

Клиническое наблюдение № 1 (Рисунок 64).

Пациент П.: мужчина 62 лет, по месту жительства выставлен диагноз – метастаз НЭО в печени G2 из невыявленного первичного очага.

Состояние после лапароскопии, биопсии печени. Гистологическое заключение – лимфатические узлы с метастазами НЭО. ИГХ по представленным документам – НЭО G2 (ki67-3%).

Карциноидный синдром с повышением уровня серотонина крови 1570 нг/мл (реф. 50 до 220), 5-ОИУК мочи 24,9 мг/сут (реф. 2-7).



А – сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом до лечения аналогами соматостатина;
 Б – сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом после лечения аналогами соматостатина.

Рисунок 64 – Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом у пациента П.
 до и после лечения

Результаты исследования свидетельствуют о наличии опухолевой ткани, экспрессирующей соматостатиновые рецепторы, в печени (метастазы), абдоминальных лимфатических узлах, в образовании в области корня брыжейки

(первичный очаг). По сравнению с исследованием до лечения размеры большинства определяемых очагов не изменились – стабилизация

Как демонстрирует представленное клиническое наблюдение, прием аналогов соматостатина не оказывает значимого влияния на результаты сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом. Учитывая, что у части пациентов отмена данной терапии может привести к ухудшению состояния, представляется клинически обоснованным проведение радионуклидного исследования на фоне продолжающегося лечения.

Клиническое наблюдение № 2 (Рисунок 65).

Пациент М.: мужчина, 81 год.

Был выставлен диагноз: ПМЗО (Первично-множественные злокачественные опухоли): 1. Рак мочевого пузыря, состояние после хирургического лечения в 1996 году, терапии бисфосфонатами (лечение закончено в апреле 2018 года) 2. Рак почки, состояние после хирургического лечения 1992 3. Рак кожи нижнего века, состояние после ЛТ (Лучевая терапия), продолженный рост опухоли.

По данным контрольных обследований:

По ПЭТ-КТ-получены данные о наличии опухолевой ткани с гиперметаболической активностью ^{18}F -ФДГ в мягких тканях правой подглазничной области, с отрицательной динамикой метаболической активности и размеров. Узел в области хвоста поджелудочной железы с умеренным накоплением РФП, с отрицательной динамикой – вероятно, опухолевого генеза. Изменения во внутригрудных лимфоузлах без значимой динамики. Регресс очага в S2 правого легкого. В других исследованных отделах патологической ткани с гиперметаболической активностью ^{18}F -ФДГ не выявлено.

По данным МРТ ОБП – Образование в хвосте поджелудочной железы, вероятнее всего – опухоль. Маловероятна эктопированная селезенка.

Были предприняты 3 попытки верификации образования под контролем УЗИ. 20.08.2021 выполнена попытка пункции под контролем Эндо-Узи: элементов опухоли не получено.

Пациент был обсужден на центре компетенции по лечению нейроэндокринных опухолей, рекомендовано выполнение сцинтиграфии НЭО с ^{99m}Tc -Тектротидом.

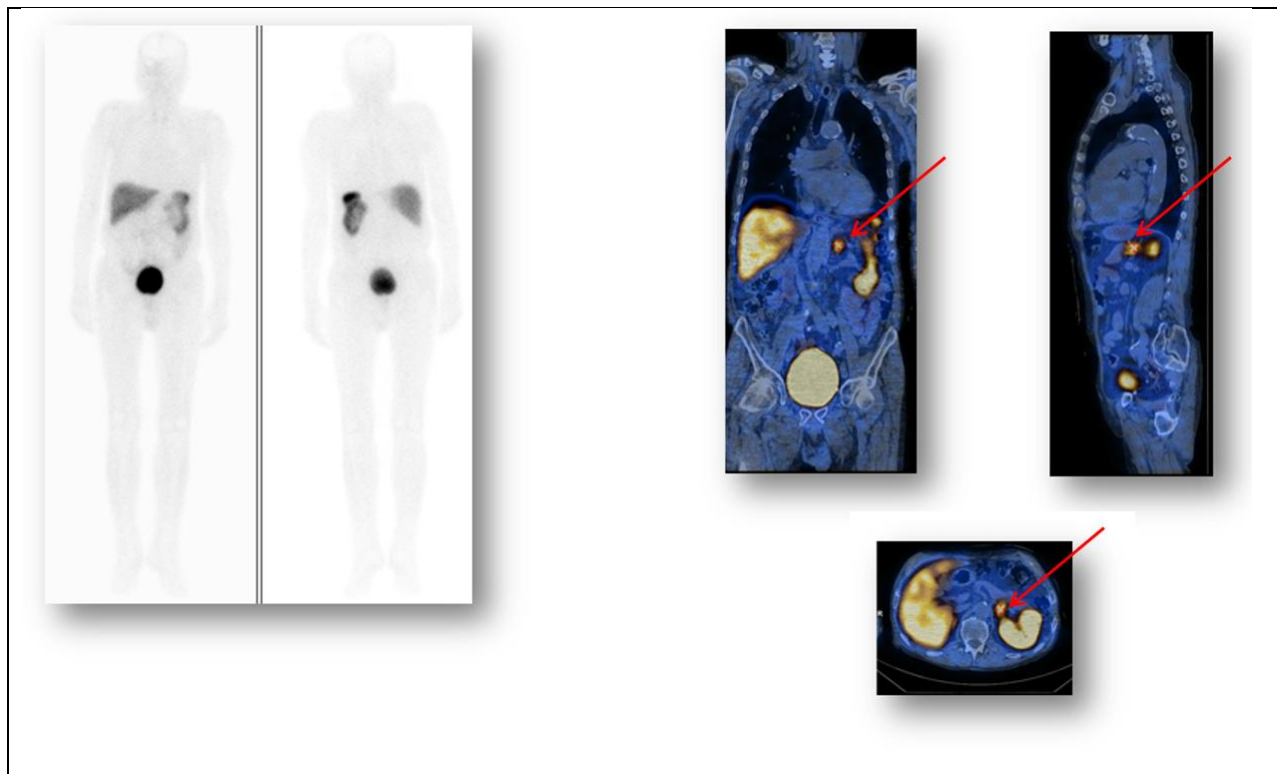


Рисунок 65 – Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом у пациента М. в режиме «все тело» и ОФЭКТ/КТ

Результаты исследования свидетельствуют о наличии в узловом образовании хвоста поджелудочной железы опухолевой ткани, экспрессирующей соматостатиновые рецепторы, что наиболее характерно для нейроэндокринной опухоли (НЭО). Выявленные изменения в костях скелета потенциально соответствуют метастатическому процессу в фазе репарации.

На основании полученных данных случай был повторно обсужден на консилиуме центра компетенции по лечению НЭО, где было рекомендовано начать терапию аналогами соматостатина.

Таким образом, сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом позволила верифицировать природу первичной опухоли и своевременно инициировать корректную терапию.

Клиническое наблюдение № 3 (Рисунок 66).

Пациент К.: женщина 45 лет, по месту жительства был выставлен диагноз гепатоцеллюлярный рак. Состояние после ортотопической трансплантации печени.

При динамическом наблюдении были выявлены метастазы в трансплантате печени, что было подтверждено данными МРТ и дополнительно выявлен метастаз в L5 позвонок.

Однако у пациентки были клинические проявления крайне подозрительные в отношении НЭО, такие как приливы и диарея.

Было принято решение о проведении сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Тектротидом.

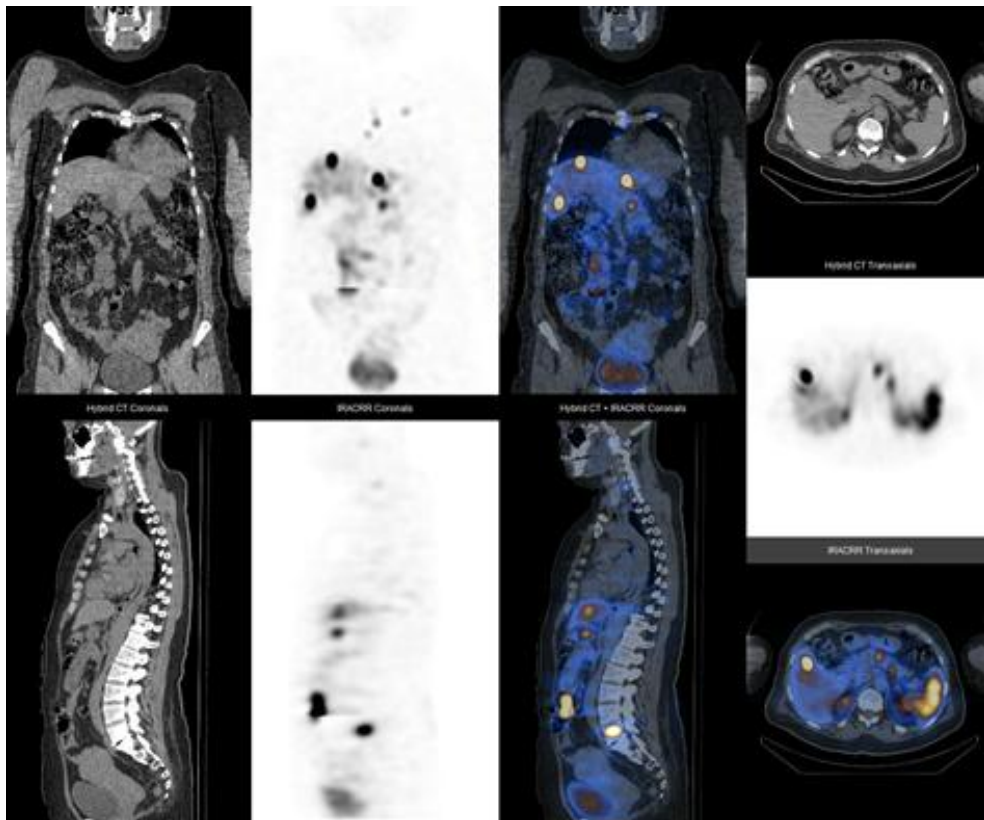


Рисунок 66 – Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -Тектротидом у пациента К. в режиме ОФЭКТ/КТ

Сцинтиграфия позволила детектировать дополнительные патологические очаги в теле и хвосте поджелудочной железы, которые оставались недиагностированными при стандартном МРТ-протоколе. Несмотря на то, что на

МРТ в режиме ДВИ визуализировались зоны повышенного сигнала (до 17 мм), их характер оставался неочевидным [1]. Таким образом, высокая чувствительность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Текротидом к рецептор-позитивным опухолям обеспечила более полное стадирование заболевания, выявив мультифокальное поражение поджелудочной железы [10].

Данные клинические наблюдения подтверждают высокую диагностическую ценность сцинтиграфии с ^{99m}Tc -Текротидом и обосновывают её потенциальное использование в качестве скринингового метода у пациентов с подтверждёнными нейроэндокринными опухолями или при клиническом подозрении на них.

Ключевым преимуществом метода является его способность в рамках одного неинвазивного исследования решать комплекс диагностических задач:

- установление анатомической локализации первичного опухолевого очага;
- оценка распространённости (стадирование) опухолевого процесса, включая выявление регионарных и отдалённых метастазов;
- косвенная оценка биологических характеристик опухоли, в частности, уровня её дифференцировки и агрессивности, на основе времени накопления радиофармпрепарата.

Таким образом, комплексная информация, получаемая при сцинтиграфии, позволяет не только установить диагноз, но и определить дальнейшую тактику ведения пациента, что делает метод высокоэффективным инструментом первичной диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагностика нейроэндокринных опухолей является актуальной проблемой современного мира. Частота встречаемости НЭО ежегодно увеличивается, но крайне мала в сравнении с другими онкологическими и эндокринологическими заболеваниями, что определяет трудности их диагностики в учреждениях общего профиля. Радиологические методы исследования – являются одними из основных критериев для постановки диагноза. Комплексная лучевая диагностика пациентов с нейроэндокринными опухолями, позволяет неинвазивно оценить распространенность заболевания и оценить рецепторный статус нейроэндокринных неоплазий.

На сегодняшний день, существует небольшое количество работ, в которых сравниваются различные подходы к диагностике НЭО (рентгенологический, радиологический, клинический, биохимический и т.д.). Тем не менее, ПЭТ/КТ с $^{68}\text{GaDOTA}$ -конъюгатами остается золотым стандартом. Но, учитывая данные проведенного исследования, альтернативным, не менее значимым методом диагностики является ОФЭКТ/КТ с РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид. Применение РФП $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Тектротид в медицинских и научных учреждениях, где нет возможности проводить ПЭТ/КТ, может ускорить время до постановки диагноза и помочь своевременно и правильно начать лечение. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNICТОС («Тектротид») демонстрирует высокую чувствительность и высокое качество изображения при более низком уровне радиационного облучения пациентов. Отмечается более интенсивное поглощение препарата «Тектротид» типичными карциноидами по сравнению с атипичными и низкодифференцированными опухолями, что может быть использовано в прогностических целях. Там, где недоступна ПЭТ/КТ с DOTA -конъюгатами, может быть предложена сцинтиграфия нейроэндокринных опухолей при всех показаниях, связанных с аналогами соматостатина, включая не только диагностику, но и прогноз, а также набор пациентов для терапии аналогами соматостатина и ПРРТ.

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.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГЭП	– гастроэнтеропанкреатические
ДВИ/DWI	– диффузионно-взвешенные изображения
ДИ	– доверительный интервал
ДЧ	– диагностическая чувствительность
ДС	– диагностическая специфичность
ДТ	– диагностическая точность
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИГХ	– иммуногистохимическое исследование
ИО	– истинно отрицательный
ИП	– истинно положительный
КТ	– компьютерная томография
ЛО	– ложно отрицательный
ЛП	– ложно положительный
ЛТ	– лучевая терапия
МИБГ/MIBG	– метайодбензилгуанидин
МРТ	– магнитно-резонансная томография
МЭН	– множественная эндокринная неоплазия
НМИЦ	– Национальный медицинский исследовательский центр
НПО	– невыявленный первичный очаг
НСЕ	– нейронспецифическая энолаза
НЭН	– нейроэндокринные неоплазии
НЭО	– нейроэндокринные опухоли
НЭР	– нейроэндокринный рак
ОПЦ	– отрицательная предсказательная ценность
ОФЭКТ	– однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЖ	– поджелудочная железа
ПМЗО	– первично-множественные злокачественные опухоли

ППЦ	– положительная предсказательная ценность
ПРРТ	– пептидная рецепторная радионуклидная терапия
ПЭТ	– позитронно-эмиссионная томография
РИД	– радиоизотопная диагностика
РФЛП	– радиофармацевтический лекарственный препарат
РФП	– радиофармпрепарат
УЗИ	– ультразвуковое исследование
APUD	– A – amines (амины); P – precursor (предшественник); U – uptake (усвоение); D – decarboxylation (декарбоксилирование).
MINEN	– Mixed neuroendocrine-nonneuroendocrine neoplasm
ROC	– Receiver Operating Characteristic
SDHB	– Succinate Dehydrogenase Complex Iron Sulfur Subunit B
SEER	– Surveillance, Epidemiology, and End Results
SSTR	– Somatostatin receptor
SUV	– Standardized uptake value (Стандартизированный уровень захвата)
5-ГИУК/ ОИУК	– 5-гидроксииндолуксусная кислота

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

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. [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2019. – Т. 9. – № 2. – С. 81-87.
2. Долгушин, М.Б. ПЭТ/КТ в практической онкологии / М.Б. Долгушин, И.С. Стилиди. – Москва, 2021. – 522 с.
3. Клиническое применение сцинтиграфии ОФЭКТ/КТ с препаратом ^{99m}Tc -тектротид у пациентов с нейроэндокринными опухолями / С.М. Каспшик, М.Б. Долгушин, Е.В. Артамонова [и др.] // Медицинский алфавит. – 2020. – № 20. – С. 42-45.
4. Мифы о нецелесообразности проведения пептид–рецепторной радионуклидной диагностики у пациентов с нейроэндокринными опухолями / С.М. Каспшик, Е.В. Артамонова, А.А. Маркович [и др.] // Медицинский алфавит. – 2021. – № 19. – С. 18-22.
5. Нейроэндокринные опухоли : клинические рекомендации / Артамонова Е.В., Бельцевич Д.Г., Бохян Д.Г. [и др.]. – 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 / Т.Р. Алексеева, Д.Г. Бельцевич, В.Ю. Бохян [и др.]. – Москва, 2021. – Глава 9. – С. 211-218.
7. Нейроэндокринные опухоли. Общие принципы диагностики и лечения. Практическое руководство / под ред. профессора В.А. Горбуновой. – Москва, 2021. – 600 с.
8. ПЭТ/КТ в практической онкологии / М.Б. Долгушин, И.С. Стилиди, С.М. Каспшик [и др.]. – 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» : № 2023684821 : заявл. 20.11.2023 :

опубл.: 18.01.2024 / Каспшик С.М.; патентообладатель ФГБУ «НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина» Минздрава России.

10. Сложности диагностики метастазов нейроэндокринной опухоли. Клинический случай / С.М. Каспшик, Б.М. Медведева, А.А. Маркович [и др.] // Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. – 2024. – Т. 7. – № 3. – С. 87-95.

11. Сравнение сцинтиграфии с ^{123}I -метайодбензилгуанидином и $^{99\text{mTc}}$ -тектротидом у пациентов с опухолями нейрогенной природы / Е.А. Николаева, А.С. Крылов, С.М. Каспшик [и др.] // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2024. – Т. 11. – № 1. – С. 36-43.

12. $^{99\text{mTc}}$ -EDDA/HYNIC-TOC is a new opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Lung (and in other malignant and benign pulmonary diseases) / V. Briganti, V. Cuccurullo, V. Berti [et al.] // Curr. Radiopharm. – 2020. – Vol. 13. – № 3. – P. 166-167.

13. ^{111}In -labelled octreotide binding by the somatostatin receptor subtype 2 in neuroendocrine tumours / S. Hashemi, S. Benjegård, H. Ahlman [et al.] // Br. J. Surg. – 2003. – Vol. 90. – № 5. – P. 549-554.

14. ^{111}In -pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging / E. Bombardieri, V. Ambrosini, C. Aktolun [et al.] // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2010. – Vol. 37. – № 7. – P. 1441-1448.

15. A family with pheochromocytoma–paraganglioma inherited tumour syndrome. Serial $^{18\text{F}}$ -DOPA PET/CT investigations / B. Knie, M. Plotkin, P. Zschieschang [et al.] // Nuklearmedizin. – 2016. – Vol. 55. – № 1. – P. 34-40.

16. About Pancreatic Neuroendocrine Tumors / American Cancer Society. – URL: <https://www.cancer.org/cancer/types/pancreatic-neuroendocrine-tumor/about.html> (дата обращения 01.11.2024).

17. Alexander, H.R. Pancreatic endocrine tumors / H.R. Alexander, R.T. Jensen // Cancer. Principles and Practice of Oncology / V.T. Devita, S. Hellman, S.A. Rosenberg, editors. – Philadelphia : Lippincott/Raven, 2001. – P. 1788-1813.

18. Carlini, M. Abdominal Neuroendocrine Tumors / M. Carlini. – Springer, 2018. – 200 p.
19. Comparison of PET, CT, and dual-modality PET/CT imaging for monitoring of imatinib (STI571) therapy in patients with gastrointestinal stromal tumors / G. Antoch, J. Kanja, S. Bauer [et al.] // J. Nucl. Med. – 2004. – Vol. 45. – № 3. – P. 357-365.
20. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review / A.M. Isidori, E. Sbardella, M.C. Zatelli [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2015. – Vol. 100. – № 9. – P. 3231-3244.
21. CT of pancreatic islet cell tumors / D.D. Stark, A.A. Moss, H.I. Goldberg, C.W. Deveney // Radiology. – 1984. – Vol. 150. – № 2. – P. 491-494.
22. Detection of locoregional and distant recurrences in breast cancer patients by using FDG PET / W.B. Eubank, D.A. Mankoff, H.J. Vesselle [et al.] // RadioGraphics. – 2002. – Vol. 22. – № 1. – P. 5-17.
23. Detection of small, functional islet cell tumors in the pancreas: selection of MR imaging sequences for optimal sensitivity / R.F. Thoeni, U.G. Mueller-Lisse, R. Chan [et al.] // Radiology. – 2000. – Vol. 214. – № 2. – P. 483-490.
24. Diagnostic Efficiency of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT as Compared to $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Octreotide SPECT/CT and Conventional Morphologic Modalities in Neuroendocrine Tumors / B. Fallahi, R. Manafi, M.Eftekhari [et al.] // Asia Ocean J. Nucl. Med. Biol. – 2019. – Vol. 7. – № 2. – P. 129-140.
25. FDG-PET for prediction of survival of patients with metastatic colorectal carcinoma / L.F. de Geus-Oei, D. Wiering, P.F.M. Krabb [et al.] // Ann. Oncol. – 2006. – Vol. 17. – № 11. – P. 1650-1655.
26. Fluorine-18-fluorodihydroxyphenylalanine Positron-emission Tomography Scans of Neuroendocrine Tumors (Carcinoids and Pheochromocytomas) / I. Zanzi, Y. Studentsova, D. Bjelke [et al.] // J. Clin. Imaging Sci. – 2017. – № 7. – P. 20.
27. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography and somatostatin receptor scintigraphy for diagnosing and staging carcinoid tumours: correlations with the pathological indexes p53 and Ki-67 / T. Belhocine, J. Foidart, P. Rigo [et al.] // Nucl. Med. Commun. – 2002. – Vol. 23. – № 8. – P. 727-734.

28. Grant, C.S. Surgical aspects of hyperinsulinemic hypoglycemia / C.S. Grant // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 1999. – Vol. 28. – № 3. – P. 533-554.
29. Hoefnagel, C.A. Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours / C.A. Hoefnagel // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1994. – Vol. 21. – № 6. – P. 561-581.
30. Hofland, L.J. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors / L.J. Hofland, S.W. Lamberts // *Ann. Oncol.* – 2001. – Vol. 12. – Suppl. 2. – P. 31-36.
31. Impact of positron emission tomography on strategy in liver resection for primary and secondary liver tumors / B. Bohm, M. Voth, J. Georhegan [et al.] // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2004. – Vol. 130. – № 5. – P. 266-272.
32. Incidence of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: a systematic review of the literature / M. Fraenkel, M. Kim, A. Faggiano [et al.] // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2014. – Vol. 21. – № 3. – P. R153-163.
33. Islet cell tumor of the pancreas: biphasic CT versus MR imaging in tumor detection / T. Ichikawa, M.S. Peterson, M.P. Federle [et al.] // *Radiology.* – 2000. – Vol. 216. – № 1. – P. 163-171.
34. Kwekkeboom, D.J. Somatostatin receptor imaging / D.J. Kwekkeboom, E.P. Krenning // *Semin. Nuclear Med.* – 2002. – Vol. 32. – № 2. – P. 84-91.
35. Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc–EDDA/HYNIC–TOC (Tektrotyd) scintigraphy / I. Garai, S. Barna, G. Nagy, A. Forgacs // *Nuclear Med. Rev.* – 2016. – Vol. 19. – № 2. – P. 93-98.
36. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin / E.P. Krenning, W.H. Bakker, W.A. Breeman [et al.] // *Lancet.* – 1989. – Vol. 1. – № 8632. – P. 242-244.
37. Mete, O. Special Issue On the 2022 WHO Classification of Endocrine and Neuroendocrine Tumors: a New Primer for Endocrine Pathology Practice / O. Mete // *Endocrine Pathology.* – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 1-2.
38. MRI of pancreatic neuroendocrine tumours / N.J. Owen, S.A. Sohaib, P.D. Peppercorn [et al.] // *Br. J. Radiol.* – 2001. – Vol. 74. – № 886. – P. 968-973.

39. Neuroendocrine Tumors / M. Kulke, A. Benson, E. Bergsland [et al.] // *J. Nat. Comprehensive Cancer Network*. – 2012. – Vol. 10. – № 6. – P. 724-764.
40. Neuroendocrine tumors of the pancreas: spectrum of appearances on MRI / R.C. Semelka, C.M. Custodio, B.N. Cem, J.T. Woosley // *J. Magn. Reson Imaging*. – 2000. – Vol. 11. – № 2. – P. 141-148.
41. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas / B. Oronsky, P.C. Ma, D. Morgensztern, C.A. Carter // *Neoplasia*. – 2017. – Vol. 19. – № 12. – P. 991-1002.
42. Nuclear medicine techniques for the imaging and treatment of neuroendocrinetumours / J.J. Teunissen, D.J. Kwekkeboom, R. Valkema, E.P. Krenning // *Endocr. Relat. Cancer*. – 2011. – Vol. 18. – Suppl. 1. – P. S27-51.
43. Occult functioning insulinomas: which localizing studies are indicated? / J.A. van Heerden, C.S. Grant, P.F. Czako [et al.] // *Surgery*. – 1992. – Vol. 112. – № 6. – P. 1010-1014.
44. O'Toole, D. Endoscopy and Endoscopic Ultrasound in Assessing and Managing Neuroendocrine Neoplasms / D. O'Toole, L. Palazzo // *Front Horm. Res*. – 2015. – Vol. 44. – P. 88-103.
45. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms / G. Rindi, O. Mete, S. Uccella [et al.] // *Endocrine Pathology*. – 2022. – Vol. 33. – № 1. – P. 115-154.
46. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // Q.-Y. Duh, G. Eisenhofer, A.-P. Gimenez-Roqueplo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 99. – № 6. – P. 1915-1942.
47. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-conjugated peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE / I. Virgolini, V. Ambrosini, J.B. Bomanji [et al.] // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. – 2010. – Vol. 37. – № 10. – P. 2004-2010.
48. Prospective comparative study of ability of MR imaging and other imaging modalities to localize tumors in patients with Zollinger–Ellison syndrome /

J.R. Pisegna, J.L. Doppman, J.A. Norton [et al.] // *Dig. Dis. Sci.* – 1993. – Vol. 38. – № 7. – P. 1318-1328.

49. Prospective study of the ability of computed axial tomography to localize gastrinomas in patients with Zollinger–Ellison syndrome / S.A. Wank, J.L. Doppman, D.L. Miller [et al.] // *Gastroenterology.* – 1987. – Vol. 92. – № 4. – P. 905-912.

50. Reznek, R.H. CT/MRI of neuroendocrine tumours / R.H. Reznek // *Cancer Imaging.* – 2006. – Vol. 6. – Special Iss. A. – P. 163-177.

51. Routine ^{18}F –FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making / I. Kantorová, L. Lipská, O. Bělohávek [et al.] // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44. – № 11. – P. 1784-1788.

52. Superiority of ^{68}Ga –DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB–Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma / I. Janssen, E.M. Blanchet, K. Adams [et al.] // *Clin. Cancer Res.* – 2015. – Vol. 17. – № 21. – P. 3888-3895.

53. The New Radiolabeled Peptide $^{99\text{m}}\text{TcEDDA/HYNIC}$ –TOC: Is It a Feasible Choice for Diagnosing Gastroenteropancreatic NETs? / M. Gherghe, A.M. Lazăr, A.E. Stanciu [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2022. – Vol. 14. – № 11. – P. 2725.

54. The Status of Neuroendocrine Tumor Imaging: From Darkness to Light? / L. Bodei, A. Sundin, M. Kidd [et al.] // *Neuroendocrinology.* – 2015. – Vol. 101. – № 1. – P. 1-17.

55. Treatment of liver metastases in patients with digestive neuroendocrine tumors / R.E. Rossi, S. Massironi, M.P. Spampatti [et al.] // *J. Gastrointest. Surg.* – 2012. – Vol. 16. – № 10. – P. 1981-1992.

56. Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States / A. Dasari, C. Shen, D. Halperin [et al.] // *JAMA Oncol.* – 2017. – Vol. 3. – № 10. – P. 1335-1342.

57. Value of tumor localization in patients with insulinoma / T.C. Bottger, W. Weber, J. Beyer, T. Junginger // *World J. Surg.* – 1990. – Vol. 14. – № 1. – P. 107-112.

58. Walczyk, J. Diagnostic imaging of gastrointestinal neuroendocrine neoplasms with a focus on ultrasound / J. Walczyk, A. Sowa-Staszczak // J. Ultrasonography. – 2019. – Vol. 19. – № 78. – P. 228-235.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Протокол оценки и формализованный протокол описания исследования с ^{99m}Tc -Тектротидом

1. Визуальная оценка I Этапа – динамическое сканирование:

- отмечаем наличие/отсутствие «вспышки» на исследовании;
- отсутствие «вспышки» – высокая вероятность G2-G3 НЭО;
- наличие «вспышки» – высокая вероятность G1.

2. Оценка II Этапа – исследование в режиме «Все тело»:

- описываем предполагаемую локализацию патологических очагов;
- отмечаем отсутствие иной патологии на планарных изображениях;
- отмечаем физиологическое распределение РФП.

Пример:

На полученных обзорных сцинтиграммах (всего тела) определяются очаги повышенного патологического накопления радиофармпрепарата (РФП) в проекции печени и живота.

В других отделах сканирования – без явных очаговых изменений.

Отмечается физиологическое накопление РФП соответственно селезенке, почкам, мочевому пузырю, по ходу толстой кишки.

3. Оценка III Этапа – ОФЭКТ или ОФЭКТ/КТ

- отмечаем зоны исследования;
- описываем очаги патологического накопления и соответствующие им анатомические структуры;
- отмечаем иную патологию/особенности развития, не сопровождающиеся повышенным накоплением РФП;
- в заключении отмечаем отсутствие/наличие опухолевой ткани, экспрессирующей соматостатиновые рецепторы.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

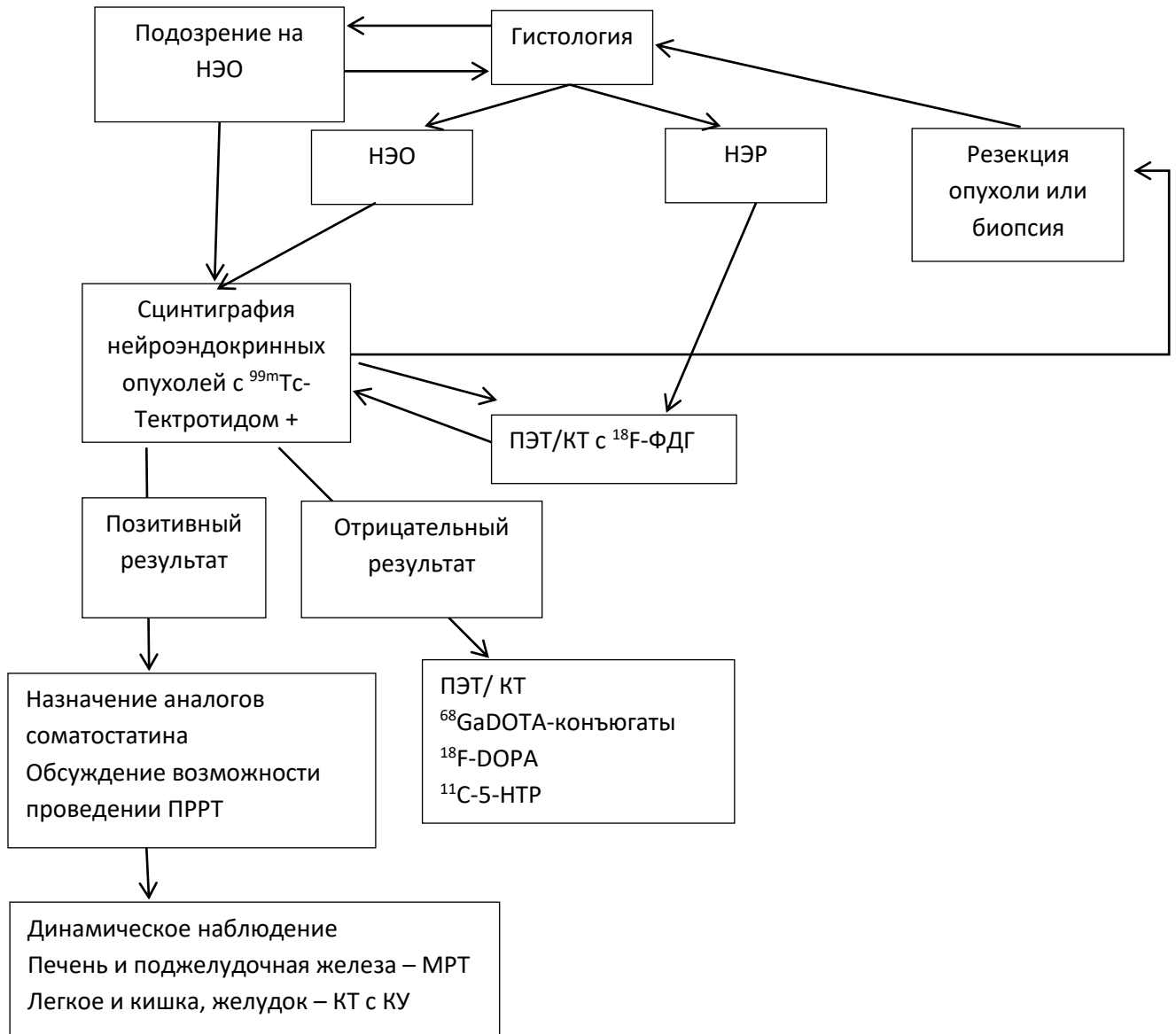


Рисунок Б.1 – Алгоритм обследования и наблюдения пациентов с нейроэндокринными опухолями