

РОЛЬ ПЭТ/КТ С ^{68}Ga -DOTATATE В ДИНАМИЧЕСКОМ НАБЛЮДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Н.А. Носов¹, С.А. Попов¹, Е.В. Розенгауз^{1,2}, А.А. Станжевский¹, А.В. Павловский¹, Д.Н. Майстренко¹

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

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

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

Реферат

Цель: Изучить влияние результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE на тактику лечения метастатических НЭО ПЖ.

Материал и методы: 208 ПЭТ/КТ-исследований с ^{68}Ga -DOTATATE проведены у 50 пациентов. У каждого пациента ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE проведена от двух до десяти раз (медиана $4,2 \pm 2,2$). На момент первого исследования у всех пациентов гистологически и иммуногистохимически был подтверждён диагноз НЭО ПЖ. МСКТ и МРТ, а также оценка биохимического рецидива (уровни серотонина и хромогранина-А, превышающие норму) проведены у всех пациентов не ранее одного месяца до очередной ПЭТ/КТ. Сопоставлены результаты всех перечисленных исследований в выявлении рецидивирующих метастатических НЭО ПЖ.

Результаты: При первой ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE метастазы выявлены у 46 пациентов из 50 (92 %). В то же время, до первой ПЭТ/КТ опухолевые очаги при МСКТ и МРТ выявлены только у 34 пациентов (68 %). Таким образом, по сравнению со структурно-морфологическими методами визуализации дополнительно опухолевые очаги выявлены у 12 больных (24 %). Среди всех 208 ПЭТ/КТ-исследований позитивные результаты составили 166 (79,8 %). По результатам всех МСКТ и МРТ исследований опухолевые очаги диагностированы в 117 случаях (56,3 %). По сравнению с МСКТ и МРТ дополнительно метастатическая диссеминация выявлена при 49 исследованиях (23,6 %). Метастазы при ПЭТ/КТ выявлены в 43 исследованиях, несмотря на отсутствие биохимического рецидива. При ПЭТ/КТ рецидивы НЭО ПЖ выявлены у 6 пациентов против 3 при МСКТ и МРТ. Прогрессирование опухоли — у 10 пациентов против 5 при МСКТ и МРТ.

Заключение: Определено, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE оказывает решающее влияние на тактику ведения больных при отсутствии других признаков рецидива или прогрессирования заболевания. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в сочетании с МСКТ и МРТ способствует более ранней диагностике рецидивирующих метастатических НЭО ПЖ.

Ключевые слова: нейроэндокринные опухоли, поджелудочная железа, ПЭТ/КТ, ^{68}Ga -DOTATATE, МСКТ, МРТ серотонин, хромогранин-А

Для цитирования: Носов Н.А., Попов С.А., Розенгауз Е.В., Станжевский А.А., Павловский А.В., Майстренко Д.Н. Роль ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в динамическом наблюдении пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы: ретроспективное исследование. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2023;6(2):9-19.

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-2-9-19

Актуальность

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) происходят из клеток диффузной эндокринной системы. Симптоматические и асимптомные НЭО поджелудочной железы (НЭО ПЖ) составляют приблизительно 5 % от всех опухолей

этого органа. Благодаря развитию методов визуализации и пониманию патогенеза первичная диагностика этих опухолей значительно улучшилась.

В 2010 г. была впервые предложена классификация НЭО ЖКТ и ПЖ на основе степе-

ни злокачественности. На сегодняшний день действует классификация 2022 г. [1]. Согласно ей, НЭО ЖКТ и ПЖ подразделяются на три степени злокачественности в зависимости от индекса пролиферативной активности Ki67: Grade 1 (1–2 %), Grade 2 (3–20 %); Grade 3 (более 20 %). Большинство НЭО Grade 1 и 2 имеют на поверхности клеток соматостатиновые рецепторы. По последним данным, те же рецепторы могут присутствовать и на поверхности опухолей Grade 3. Наличие соматостатиновых рецепторов открывает возможности для функциональной визуализации НЭО: ОФЭКТ/КТ с октреотидом и более чувствительный метод — ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, мечеными ^{68}Ga (^{68}Ga -DOTATATE, ^{68}Ga -DOTANOC и ^{68}Ga -DOTATOC). Эти препараты отличаются различным аффинитетом к подтипам соматостатиновых рецепторов. Однако, согласно рекомендациям различных профессиональных сообществ, эти препараты обладают схожей диагностической ценностью. В настоящее время хорошо изучена роль ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина в первичном стадировании НЭО Grade 1 и 2 различных анатомических локализаций, в то время как в отношении НЭО Grade 3 исследований проведено мало.

Компьютерная томография является основным методом визуализации НЭО ПЖ, благодаря широкой доступности, стандартным и воспроизводимым протоколам. Однако, мелкие лимфоузлы (до 1 см в поперечнике) принято считать доброкачественными, мелкие метастазы по брюшине трудны для обнаружения, а метастазы в кости часто не визуализируются [2]. Как первичные, так и вторичные опухолевые очаги могут иметь мелкие размеры, что по стандартам RECIST 1.1 от 2009 г. можно отнести к неизмеряемым очагам. МРТ обладает высоким пространственным разрешением в отношении ПЖ и печени, однако мелкие метастазы в легких могут не выявляться. Также, возможности МРТ всего тела с целью поиска отдаленных метастазов изучены недостаточно ввиду большой длительности процедуры [3].

Несмотря на то, что достоинства и недостатки указанных методов диагностики, в целом, известны, по-прежнему не решены некоторые вопросы. Остается малоизученным динамическое наблюдение больных с НЭО ПЖ при помощи структурно-морфологических и функциональных методов визуализации. Сравнение ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE и МРТ в выявлении рецидивирующих метастатических

НЭО ПЖ проведено в недостаточном объеме и в небольших группах пациентов. В доступных публикациях отсутствует оценка возможностей комбинированного применения нескольких методов визуализации, а также отслеживания и сопоставления уровней онкомаркеров с целью раннего выявления рецидивов и прогрессирования НЭО ПЖ.

Анализ литературы показывает, что оценка влияния результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE на тактику лечения проводилась только с анализом первичной ПЭТ/КТ, без дальнейшего наблюдения за пациентами. Влияние ПЭТ/КТ-данных на изменение тактики при назначении интервенционно-радиологических и повторных хирургических вмешательств с оценкой их эффективности не изучено. Аналогично, динамическое ПЭТ/КТ-наблюдение с проведением более двух исследований у каждого пациента в опубликованных работах не описано.

Цель исследования: изучить влияние результатов ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE на тактику лечения метастатических НЭО ПЖ.

Материал и методы

Группа пациентов

С марта 2016 по октябрь 2022 гг. 208 ПЭТ/КТ-исследований с ^{68}Ga -DOTATATE проведены у 50 пациентов — 16 мужчин и 34 женщин. Возраст 18–74 года (средний 52 ± 12). У каждого пациента ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE проведена от двух до десяти раз (медиана $4,2 \pm 2,2$). На момент первого исследования у всех пациентов гистологически и иммуногистохимически был подтвержден диагноз НЭО ПЖ. В табл. 1 представлены исходные клинические данные пациентов на момент первой ПЭТ/КТ. Продолжительность наблюдения пациентов при помощи определения уровней онкомаркеров, проведения МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE составила 3–88 мес (среднее $32,3 \pm 21,4$).

МСКТ- и МРТ-данные

Изучены МСКТ- и МРТ-серии органов грудной клетки, брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза. МСКТ-серии включали фазы: нативная, артериальная, венозная и отсроченная. МРТ-серии включали последовательности T₁, T₂, DWI. МСКТ- и МРТ-исследования у всех пациентов проведены не ранее одного месяца до очередного ПЭТ/

КТ-исследования. В табл. 1 приведено число пациентов с опухолевыми очагами, выявленными при структурно-морфологических методах визуализации (МСКТ и МРТ) на момент первой ПЭТ/КТ. В табл. 2 показано наличие или отсутствие опухолевых очагов при МСКТ и МРТ перед каждым ПЭТ/КТ-исследованием.

Онкомаркеры

Уровни онкомаркеров (серотонина и хромогранина-А) определены у всех пациен-

тов не ранее одного месяца до ПЭТ/КТ: серотонин — методом высокоэффективной жидкостной хроматографии, хромогранин-А — посредством иммуноферментного анализа. Биохимический рецидив фиксировался при превышении одним из онкомаркеров пороговых значений: серотонин — 220 нг/мл, хромогранин-А — 100 мкг/л. В табл. 1 и 2 указано, как часто выявлен биохимический рецидив перед первой ПЭТ/КТ, а также всеми последующими.

Таблица 1

Исходные данные пациентов на момент первой ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE
Baseline data of patients at the time of the first ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT

Всего 50 пациентов		
Параметр		Число пациентов
Степень злокачественности (Grade)	1	8 (16 %)
	2	37 (74 %)
	3	5 (10 %)
Стадия	1	4 (8 %)
	2	11 (22 %)
	3	3 (6 %)
	4	32 (64 %)
Пациенты, не получавшие лечения		11 (22 %)
Пациенты, получавшие различные виды лечения		39 (78 %)
Вид лечения	Только хирургическое	14 (28 %)
	Комбинация хирургического и системного	25 (50 %)
Наличие карциноидного синдрома		3 (6 %)
Повышенный уровень онкомаркеров (биохимический рецидив)	Есть	30 (60 %)
	Нет	20 (40 %)
Опухолевые очаги по данным МСКТ и МРТ	Есть	34 (68 %)
	Нет	16 (32 %)

Таблица 2

Результаты МСКТ, МРТ и уровни онкомаркеров перед ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE
Results of CT, MRI and levels of tumor markers before ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT

Группы пациентов		Всего 208 ПЭТ/КТ-исследований
Исследования, выполненные после различных видов лечения 197 (94,7 %)		
Биохимический рецидив	Есть	92 (46,7 %)
	Нет	104 (53,3 %)
Опухолевые очаги при МСКТ и МРТ	Есть	107 (54,3 %)
	Нет	90 (45,7 %)
Исследования, выполненные у пациентов, не получавших лечения 11 (5,3 %)		
Уровень онкомаркеров выше порога	Есть	7
	Нет	4
Опухолевые очаги при МСКТ и МРТ	Есть	10
	Нет	1

Из табл. 1 следует, что наибольшее число опухолей имело Grade 2 ($n = 37$, 74 %). Четвёртая стадия заболевания была установлена у большинства пациентов ($n = 32$, 64 %). Карциноидный синдром наблюдался только у трёх больных (6 %). Большинство пациентов получали лечение до первой ПЭТ/КТ ($n = 39$, 78 %), и целью исследования являлся контроль эффективности лечения или поиск рецидива. Радикальная хирургическая операция проведена у 14 пациентов (28 %), однако для 39 пациентов (78 %) потребовалась комбинация хирургического лечения и системной терапии. Несколько пациентов ($n = 11$, 22 %) не получали лечения, цель ПЭТ/КТ заключалась в стадировании опухолевого процесса. У большинства пациентов до ПЭТ/КТ был диагностирован биохимический рецидив ($n = 30$, 60 %), а также выявлены опухолевые очаги по данным МСКТ и МРТ ($n = 34$, 68 %).

Из табл. 2 следует, что до лечения было выполнено всего 11 ПЭТ/КТ-исследований (5,3 %), из них у семи больных были выявлены повышенные уровни онкомаркеров, а у 10 пациентов было известно о наличии опухолевых очагов при структурно-морфологических методах визуализации. Среди пациентов, получавших лечение, группы с наличием и отсутствием биохимического рецидива, а также опухолевых очагов при МСКТ и МРТ были примерно сопоставимы по численности.

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE

Методика проведения соответствовала рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины (EANM). На один килограмм массы тела больного вводили внутривенно 2 МБк радиофармпрепарата (РФЛП). Через час после введения начинали исследование на одном из гибридных ПЭТ/КТ-томографов Discovery 690, Biograph mCT40 и Biograph mCT128. Все томографы регулярно проходили калибровку по стандартам Национальной ассоциации производителей электрооборудования (NEMA) для получения сопоставимых данных. Этапы сканирования включали: топограмму в передней и боковой проекциях, КТ-сканирование грудной клетки при задержке дыхания на вдохе, КТ-сканирование всего тела от макушки до верхней трети бедра в артериальную фазу с использованием внутривенного контрастного препарата «Омнипак-350» из расчёта 1 мл на 1 кг массы тела больного без задержки дыхания, а также ПЭТ-скан по 3 мин

на одну «кровать». Исследование в целом занимало около 30 мин.

Каждое ПЭТ/КТ-исследование проанализировано коллегиально двумя врачами-радиологами. За очаг патологического накопления (ОПН) ^{68}Ga -DOTATATE принята его очаговая фиксация, не характерная для нормального физиологического распределения. При наличии ОПН результат ПЭТ/КТ считался «положительным», при отсутствии — «негативным». Подчитано число пациентов с наличием и отсутствием ОПН и сопоставлено с данными предшествовавших МСКТ и МРТ, а также с результатами определения уровней онкомаркеров. Определены группы пациентов в зависимости от динамики, наблюдаемой при ПЭТ/КТ. Рецидивом считали появление метастатической диссеминации после негативного ПЭТ/КТ-результата. Прогрессированием — появление новых ОПН по сравнению с предыдущим положительным результатом. Стабилизацию фиксировали при неизменном числе и размерах ОПН. Ремиссию — при получении негативного результата ПЭТ/КТ после положительного.

Для оценки влияния ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE на лечебную тактику пациенты с положительным результатом первичной ПЭТ/КТ разделены на три группы в зависимости от распространённости опухолевого процесса и планируемой тактики лечения:

- 1) Диссеминированный процесс без возможности локорегионарного лечения;
- 2) Опухолевый процесс ограничен брюшной полостью;
- 3) Диссеминированный процесс с возможностью локорегионарных методов лечения.

В каждой группе при дальнейшем наблюдении оценён результат применяемой лечебной тактики.

Статистическая обработка данных проведена в IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения данных проверена при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для данных, распределённых нормально, представлено среднее $\pm$ стандартное отклонение (СО). Для переменных, не подчиняющихся нормальному распределению, указана медиана $\pm$ СО.

Результаты

При первой ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE ОПН выявлены у 46 пациентов из 50 (92 %). В то же время, до первой ПЭТ/КТ опухолевые очаги при МСКТ и МРТ выявлены только у 34 паци-

ентов (68 %). Таким образом, по сравнению со структурно-морфологическими методами визуализации дополнительно опухолевые очаги выявлены у 12 больных (24 %). Среди всех 208 ПЭТ/КТ-исследований позитивные результаты составили 166 (79,8 %). По результатам всех МСКТ- и МРТ-исследований опухолевые очаги диагностированы в 117 случаях (56,3 %). По сравнению с МСКТ и МРТ дополнительно опухолевые очаги выявлены при 49 исследованиях (23,6 %).

В табл. 3 представлены результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в зависимости от наличия или отсутствия повышенных уровней онкомаркеров выше пороговых значений, а также наличия или отсутствия опухолевых очагов на предшествовавших МСКТ и МРТ-исследованиях. При исследовании пациентов, ранее получавших лечение (197 исследований, 94,7 %), при биохимическом рецидиве позитивные результаты ПЭТ/КТ выявлены во всех случаях. Однако, несмотря на отсутствие повышенных уровней онкомаркеров, позитивные результаты ПЭТ/КТ были определены ещё при 43 исследованиях (21,8 %). Аналогично, при наличии опухолевых очагов на МСКТ и МРТ получены также и позитивные результаты ПЭТ/КТ. Дополнительно, позитивные результаты ПЭТ/КТ выявлены при 28 исследованиях (14,2 %), хотя опухолевые очаги при МСКТ и МРТ отсутствовали. В группе пациентов, не получавших лечения, позитив-

ные результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE получены у всех больных.

В ходе наблюдения пациентов по уровням онкомаркеров, проведения МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE у шести пациентов после ремиссии были выявлены позитивные результаты ПЭТ/КТ — рецидив опухоли (рис. 1 и 2). При МСКТ и МРТ в этой группе рецидив визуализировался только у троих пациентов. Продолжительность ремиссии составила 8–40 мес (среднее $25,3 \pm 15,8$). Четыре пациента до рецидива не получали системной терапии, после выявления новых опухолевых очагов им начата биотерапия аналогами соматостатина длительного действия. Биотерапия на момент ремиссии не прерывалась у одного пациента, после выявления рецидива она была продолжена, а также дополнительно у него выполнена радиочастотная абляция метастазов в печени (рис. 3). Хирургическая радикальная резекция новых выявленных метастазов была выполнена у одного пациента.

Прогрессирование опухолевого процесса при ПЭТ/КТ диагностировано у 10 пациентов. При МСКТ и МРТ аналогичная картина прогрессирования выявлена только у пяти из этих больных. У других пяти пациентов из этой группы новые метастазы зарегистрированы только при ПЭТ/КТ, а при МСКТ и МРТ картина заболевания оставалась прежней. Продолжительность стабилизации до прогрессирования составила 6–39 мес (среднее

Таблица 3

Результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в зависимости от наличия биохимического рецидива и опухолевых очагов при МСКТ и МРТ

Results of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CTs depending on the presence of biochemical recurrence and tumor foci in CT and MRI

Группы пациентов		Всего 208 ПЭТ/КТ исследований	
		Позитивные результаты	Негативные результаты
Исследования, выполненные после различных видов лечения 197 (94,7 %)			
Биохимический рецидив	Есть	92 (46,7 %)	0
	Нет	43 (21,8 %)	62 (31,5 %)
Опухолевые очаги при МСКТ и МРТ	Есть	107 (54,3 %)	0
	Нет	28 (14,2 %)	62 (31,5 %)
Исследования, выполненные у пациентов, не получавших лечения 11 (5,3 %)			
Уровень онкомаркеров выше порога	Да	7	0
	Нет	4	0
Опухолевые очаги при МСКТ и МРТ	Есть	10	0
	Нет	1	0

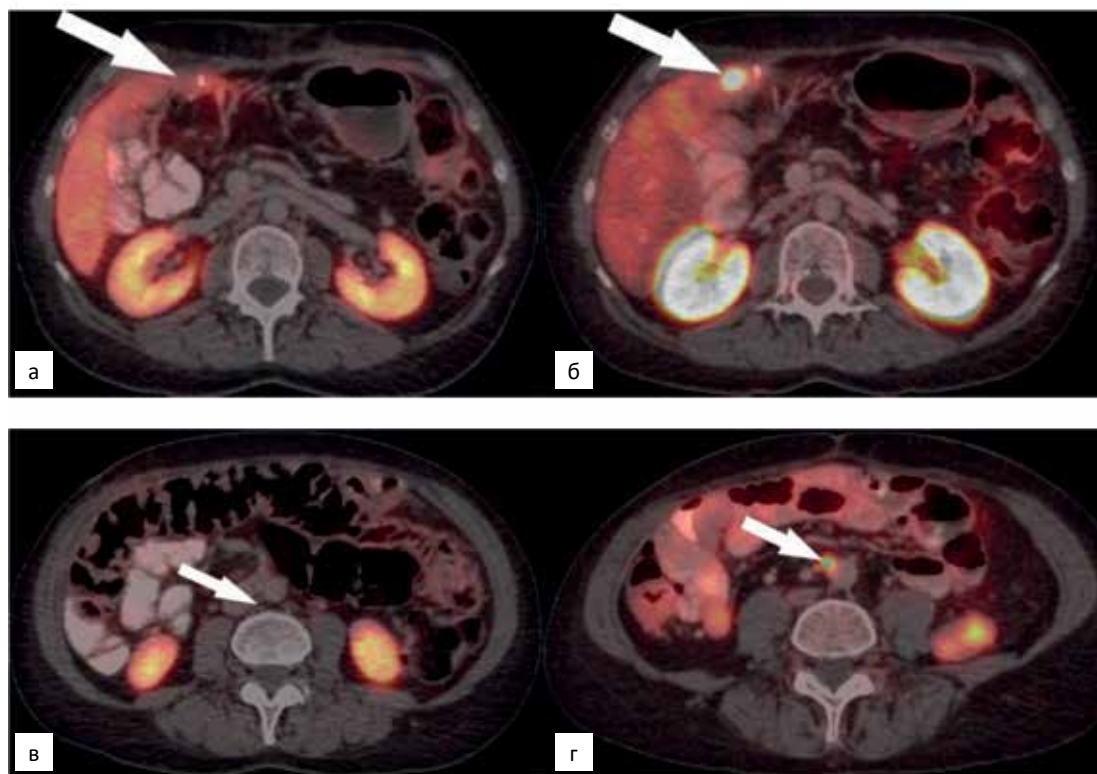


Рис. 1. Аксиальные совмещённые изображения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE (КТ выполнена в позднюю артериальную фазу) на уровне нижнего края правой доли печени (а, б) и на инфраренальном уровне (в, г). Рецидив НЭО ПЖ после панкреатодуоденальной резекции. На изображениях (а) и (в) состояние на момент ремиссии, очаги патологического накопления ^{68}Ga -DOTATATE не визуализируются. Через 8 мес отмечено появление гиперфиксации ^{68}Ga -DOTATATE в зоне панкреатоэнтероанастомоза (б) и в неувеличенном забрюшинном лимфоузле (г)

Fig. 1. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT axial fused images (late arterial phase CT) on the level of lower margin of liver right lobe (a, б) and infrarenal level (в, г). pNET recurrence after pancreatoduodenal resection. Images (a, в) showing the remission, no ^{68}Ga -DOTATATE foci revealed. After 8 months high ^{68}Ga -DOTATATE uptake appeared in pancreatoenteroanastomosis (б) and in small retroperitoneal lymph node (г)

16,9±8,2). Биотерапия аналогами соматостатина длительного действия продолжена у пяти пациентов, у одного из них в комбинации с ингибитором протеинкиназы. Биотерапия назначена впервые у трёх пациентов, у одного из них в комбинации с химиоэмболизацией метастазов в печени. Хирургическая резекция выявленных опухолевых очагов проведена у одного пациента. Курсы химиоэмболизации метастазов в печени продолжены у одного пациента.

Стабилизация по данным ПЭТ/КТ в течение всего периода наблюдения достигнута у 11 больных. Постоянное число ОПН зафиксировано в течение 3–36 мес (среднее $17,2 \pm 9,4$). Неизменная картина заболевания позволила сохранить схемы получаемого лечения в данной группе.

Ремиссия на основании результатов всех ПЭТ/КТ-исследований зарегистрирована у

12 пациентов. Отсутствие метастазов в этой группе также подтверждено дальнейшими ПЭТ/КТ, МСКТ и МРТ исследованиями. Уровни онкомаркеров после достижения ремиссии не превышали пороговых значений.

Табл. 4 демонстрирует, что на основании результатов первичной ПЭТ/КТ у большинства больных ($n = 31$ из 46, 67,4 %) изменена лечебная тактика. Чаще всего это выражалось в назначении биотерапии аналогами соматостатина длительного действия ($n = 17$, из них у 4 пациентов в комбинации с таргетной терапией ингибитором протеинкиназы или химиотерапией). У 8 пациентов после исключения отдалённых метастазов выполнена хирургическая резекция выявленных опухолевых очагов (из них у пяти в комбинации с химиоэмболизацией, биотерапией или лучевой терапией). У четырёх пациентов проведена химиоэмболизация

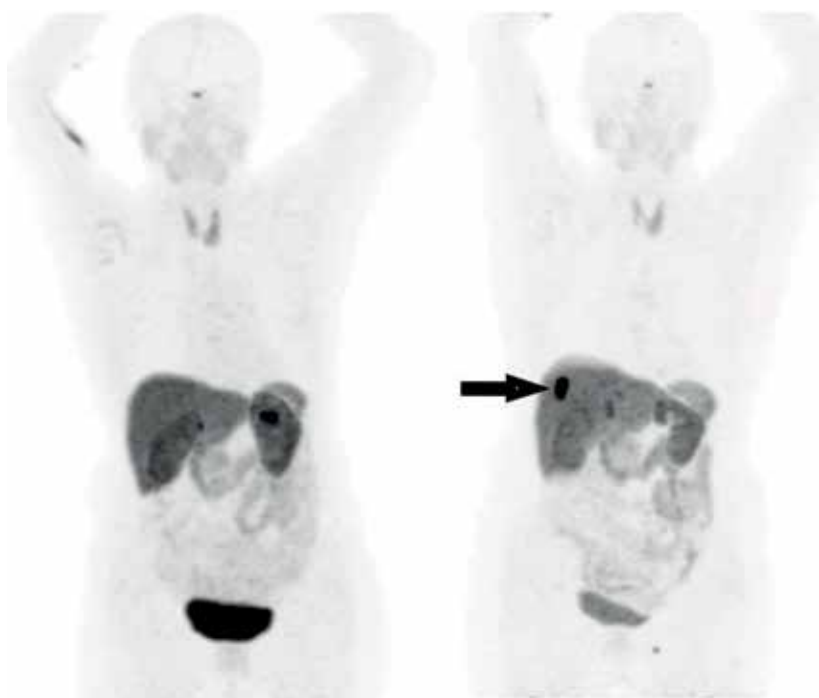


Рис. 2. 3D-изображения (проекция максимальной интенсивности) ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE. После радикального хирургического лечения достигнута ремиссия (а). Через 9 мес выявлено вторичное поражение печени (б, указано стрелкой). Отмечено физиологическое накопление ^{68}Ga -DOTATATE в почках, селезёнке, мочевом пузыре

Fig 2. ^{68}Ga -DOTATATE PET 3D-image (maximum intensity projection). Remission achieved after radical surgical treatment (a). After 9 months secondary lesion in the liver revealed (b, arrow). Physiological uptake in kidneys, spleen, bladder

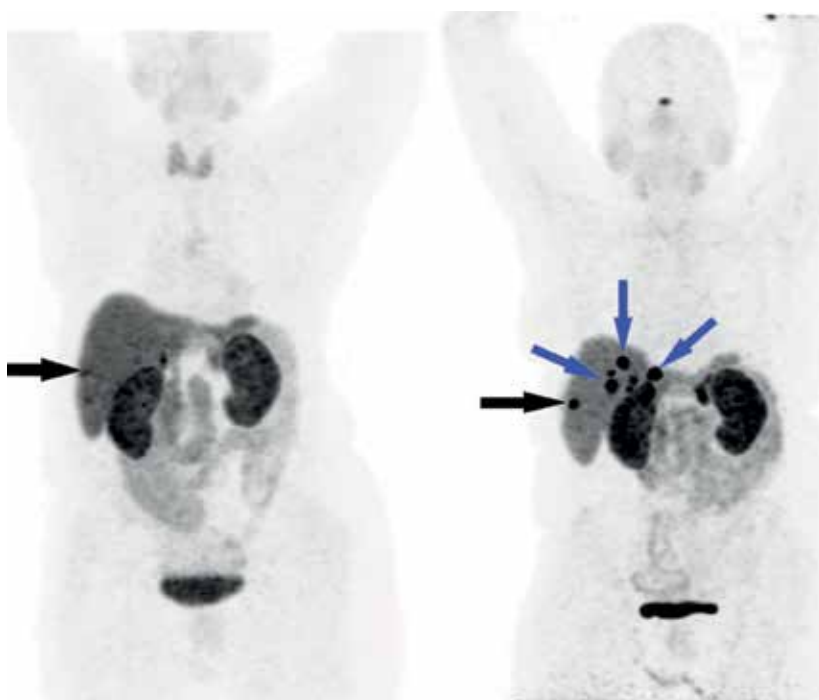


Рис. 3. 3D-изображения (проекция максимальной интенсивности) ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE. После радикального хирургического лечения выявляется вторичное поражение печени (а, чёрная стрелка). Продолжена биотерапия. Через 17 мес отмечено прогрессирование в виде появления новых очагов гиперфиксации ^{68}Ga -DOTATATE (б, синие стрелки). Физиологическое накопление ^{68}Ga -DOTATATE в почках, селезёнке, мочевом пузыре

Fig 3. ^{68}Ga -DOTATATE PET 3D-image (maximum intensity projection). After radical surgical treatment, secondary lesion in the liver revealed (a, black arrow). Biotherapy continued. After 17 months progression diagnosed as new ^{68}Ga -DOTATATE foci (b, blue arrows). Physiological uptake in kidneys, spleen, bladder

метастазов в печени. У одного пациента начата радионуклидная терапия (^{177}Lu -DOTATATE). Ещё у одного пациента начата химиотерапия. При повторном ПЭТ/КТ-исследовании у большинства пациентов зарегистрирована стабилизация опухолевого процесса ($n = 24$, 52,2 %). Прогрессирование — у 12 пациентов (26,1 %). Положительная динамика — у 10 больных, из них у одного уменьшение числа ОПН, у девяти полная ремиссия заболевания.

Обсуждение

В исследовании проведено сравнение информативности уровней онкомаркеров, а также результатов МСКТ, МРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в выявлении рецидивов и прогрессирования НЭО ПЖ. При помощи ПЭТ/КТ у всех пациентов с биохимическим рецидивом подтверждено наличие метастазов опухоли. Аналогично, при выявлении очагов при МСКТ и МРТ, их опухолевая природа также

Таблица 4

Влияние ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE на тактику ведения пациентов
Impact of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT on patient management

Всего 46 пациентов			
Группы	Сохранение прежней схемы лечения	Добавление новых видов лечения	Эффект от лечения
1. Диссеминированный процесс без возможности локорегионарного лечения $n = 6$ (13 %)	4	2	Стабилизация 3
			Прогрессирование 2
			Положительная динамика 1
2. Опухолевый процесс ограничен брюшной полостью $n = 37$ (80,4 %)	11 (29,7 %)	26 (70,3 %)	Стабилизация 19
			Прогрессирование 9
			Ремиссия 9
3. Диссеминированный процесс с возможностью локорегионарных методов лечения $n = 3$ (6,6 %)	0	3	Стабилизация 2
			Прогрессирование 1

подтверждена при ПЭТ/КТ. Однако среди всех проведенных ПЭТ/КТ-исследований метастазы опухоли выявлены в 47 случаях (22,6 %) у пациентов с нормальным уровнем онкомаркеров и в 29 случаях (13,9 %) при отсутствии опухолевых очагов при МСКТ и МРТ.

В нашей работе при помощи ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE метастатическая диссеминация выявлялась чаще, чем при использовании структурно-морфологических методов визуализации. Так же, чаще определяются и новые метастазы, в то время как МСКТ и МРТ показывают стабильную картину заболевания. Эти факты подтверждены в нескольких клинических исследованиях.

В частности, в исследовании, выполненном у 54 больных с НЭО ЖКТ, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE продемонстрировала более высокую эффективность, в сравнении с МСКТ, особенно в выявлении внепеченочных метастазов. При ПЭТ/КТ обнаружено 139 костных метастазов против 48 при МСКТ, 106 поражённых лимфоузлов против 71, в лёгких выявлено одинаковое число метастазов — 26. Чувствительность ПЭТ/КТ в выявлении костных метастазов составила 100 % против 47 % у МСКТ, в отношении поражённых лимфоузлов — 92 % против 64 % [4].

В другое исследование вошли 34 пациента с синдромом множественной эндокринной неоплазии 1 типа (МЭН1). ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE оказалась более чувствительной к метастазам НЭО (85 %), чем МСКТ (47,5 %) [5]. Аналогичное исследование было проведено с целью оценки дополнительной информации, получаемой при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, по

сравнению с МСКТ у пациентов с метастазами НЭО из неизвестной первичной локализации. Включено 38 пациентов, из них первичный очаг выявлен в ПЖ у 12 человек. Общая чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE составила 94 %, для МСКТ — 63 % [6]. Прямое сравнение ПЭТ/КТ и МРТ в выявлении НЭО ЖКТ проводилось в единичных исследованиях. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE и МРТ (T_2 , DWI, T_1 с контрастным препаратом) выполнены у 18 пациентов с НЭО ПЖ. На T_2 -взвешенных изображениях выявлено 9 очагов в ПЖ, на DWI — 15 очагов, на T_1 с контрастным препаратом — 15 очагов. При ПЭТ/КТ в ПЖ выявлено 23 очага [7]. Еще в одном исследовании приняли участие 32 пациента. Изучены возможности МРТ и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в диагностике вторичного поражения печени. Полученные результаты показывают, что на один очаг, выявленный при ПЭТ/КТ, приходится 1,28 метастазов на DWI и 1,33 метастаза на МРТ-изображениях с динамическим контрастированием (DCI) [8].

В проведенном нами исследовании среди всех позитивных ПЭТ/КТ-результатов в трети случаев биохимического рецидива не зафиксировано. Это означает, что не всегда можно полагаться на динамику уровней онкомаркеров в оценке ремиссии или прогрессии заболевания. В зависимости от синтеза биологически активных веществ НЭО подразделяются на две группы: функционирующие и нефункционирующие. Однако функционирование опухоли (карциноидный синдром) не обязательно означает наличие симптомов этого синдрома. Чаще всего, это выражается только в наличии повышенных уровней онкомаркеров НЭО, как это происхо-

дит с НЭО ПЖ. Отслеживание уровней онкомаркеров может дать информацию о наличии заболевания [9].

Но не для всех онкомаркеров есть достаточная доказательная база. Рутинное измерение уровней серотонина и хромогранина-А на данный момент является наиболее распространённым у пациентов с НЭО. Тем не менее, согласно доступным публикациям, здесь скрываются определённые трудности. Например, онкомаркер может быстро распадаться в крови на метаболиты, или синтезироваться в опухоли, но не выделяться в кровь в достаточном объёме. Так же, на уровни серотонина и хромогранина-А могут влиять некоторые сопутствующие заболевания и приём медикаментов [10, 11]. Существуют единичные публикации на тему взаимосвязи биохимического рецидива НЭО и позитивного результата ПЭТ/КТ. В одной из последних работ ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE проведена у 32 пациентов с метастатическими НЭО ЖКТ. Уровень хромогранина-А был определён у всех пациентов. На ПЭТ-сериях автоматически высчитан ^{68}Ga -DOTATATE-позитивный объём опухоли. Получена умеренная корреляция уровня хромогранина-А и общего объёма опухоли, полученной при ПЭТ ($r = 0,43$, $p = 0,01$). При этом динамика уровня хромогранина-А не соответствовала ответу на лечение, наблюдаемому при последующих ПЭТ/КТ ($p = 0,25$) [12].

В нашем исследовании ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE оказала решающее влияние на изменение тактики лечения у 31 пациента из 50 (62 %). Наиболее частое изменение тактики заключалось в назначении биотерапии. Так же, более точная картина заболевания позволила отобрать пациентов для проведения хирургических и интервенционно-радиологических вмешательств.

Тенденция по изменению планируемой схемы лечения совпадает с результатами доступных публикаций. В одной из них оценено влияние ПЭТ/КТ-исследований с ^{68}Ga -DOTATATE в динамике на тактику ведения 63 больных с НЭО различных локализаций. Наибольшее число больных имело диагноз НЭО ПЖ ($n = 23$, 36,5 %). На повторных ПЭТ/КТ прогрессия заболевания была выявлена у 21 пациента (33,3 %). Из них лечебная тактика изменена у 15 больных (23,8 %): изменение лекарственной терапии ($n = 9$), расширение объёма запланированного хирургического вмешательства ($n = 5$), отмена хирургической резекции ($n = 1$) [13]. На

основе нескольких подобных работ составлен обзор, посвящённый влиянию ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE на тактику ведения больного. Авторы обзора приходят к выводу, что данное исследование влияет на тактику ведения примерно трети больных. Помимо стандартных задач: стадирования, рестадирования, оценки эффективности хирургических вмешательств, добавилась оценка наличия соматостатиновых рецепторов, которая необходима для прогноза эффективности биотерапии и радионуклидной терапии [14].

Заключение

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE является высокоинформативным неинвазивным методом диагностики НЭО ПЖ, который эффективен не только при первичном стадировании, но и в оценке эффективности лечения и рестадировании в ходе диспансерного наблюдения. Определено, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE оказывает решающее влияние на тактику ведения больных при отсутствии других признаков рецидива или прогрессирования заболевания. Оно заключалось в выборе оптимальной схемы: переходе к системной терапии у неоперабельных пациентов, а также к отбору пациентов для хирургических и интервенционно-радиологических вмешательств. Метод необходимо использовать у пациентов в процессе наблюдения независимо от отсутствия подъёма уровней онкомаркеров или наличия очагов по данным структурно-морфологических методов визуализации. ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE в сочетании с МСКТ и МРТ способствует более ранней диагностике рецидивирующих метастатических НЭО ПЖ. Остаётся дискуссионным вопрос об оптимальной периодичности проведения ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE у основных групп пациентов — в ремиссии и в стабилизации.

Список литературы / References

1. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol* 2022;33:115-54. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2.
2. Norlén O, Montan H, Hellman P, et al. Preoperative ^{68}Ga -DOTA-Somatostatin Analog-PET/CT Hybrid Imaging Increases Detection Rate of Intra-abdominal Small Intestinal Neuroendocrine Tumor Lesions. *World J Surg* 2018;42:498-505. DOI: 10.1007/s00268-017-4364-1.
3. Ronot M, Clift AK, Baum RP, et al. Morphological and Functional Imaging for Detecting and Assessing the Re-

- sectability of Neuroendocrine Liver Metastases. *Neuroendocrinol.* 2018;106:74-88. DOI: 10.1159/000479293.
4. Albanus DR, Apitzsch J, Erdem Z, et al. Clinical value of ⁶⁸Ga-DOTATATE-PET/CT compared to stand-alone contrast enhanced CT for the detection of extra-hepatic metastases in patients with neuroendocrine tumours (NET). *Eur J Radiol.* 2015;84(10):1866-72. DOI: 10.1016/j.ejrad.2015.06.024.
 5. Patil VA, Goroshi MR, Shah H, et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-NaI3-Octreotide/tyr3-octreotate positron emission tomography/computed tomography and contrast-enhanced computed tomography in localization of tumors in multiple endocrine neoplasia 1 syndrome. *World J Nucl Med.* 2020;19(2):99-105. Published 2020 Jan 29. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM_24_19.
 6. Kazmierczak PM, Rominger A, Wenter V, et al. The added value of ⁶⁸Ga-DOTA-TATE-PET to contrast-enhanced CT for primary site detection in CUP of neuroendocrine origin. *Eur Radiol.* 2017;27(4):1676-84. DOI: 10.1007/s00330-016-4475-3.
 7. Schmid-Tannwald C, Schmid-Tannwald CM, Morelli JN, et al. Comparison of abdominal MRI with diffusion-weighted imaging to ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in detection of neuroendocrine tumors of the pancreas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(6):897-907. DOI: 10.1007/s00259-013-2371-5.
 8. Haider M, Jiang BG, Parker JA, et al. Use of MRI and Ga-68 DOTATATE for the detection of neuroendocrine liver metastases. *Abdom Radiol (NY).* 2022;47(2):586-95. DOI: 10.1007/s00261-021-03341-z
 9. Chbat J, Amer L, Akirov A, Ezzat S. The diagnosis of neuroendocrine neoplasms. In: Asa SL, La Rosa S, Mete O, editors. *The Spectrum of Neuroendocrine Neoplasia.* Cham, Switzerland: Springer Nature. 2021:15-28.
 10. Hofland J, Kaltsas G, de Herder WW. Advances in the Diagnosis and Management of Well-Differentiated Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Rev.* 2020;41(2):371-403. DOI: 10.1210/endo/bnz004.
 11. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of Neuroendocrine Neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022;33(1):115-54. DOI: 10.1007/s12022-022-09708-2.
 12. Ohlendorf F, Henkenberens C, Brunkhorst T, et al. Volumetric ⁶⁸Ga-DOTA-TATE PET/CT for assessment of whole-body tumor burden as a quantitative imaging biomarker in patients with metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2022;66(4):361-71. DOI: 10.23736/S1824-4785.20.03238-0.
 13. Anderson RC, Velez EM, Desai B, et al. Management Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Neuroendocrine Tumors. *Nucl Med Mol Imaging.* 2021;55(1):31-7. DOI: 10.1007/s13139-020-00677-0.
 14. Calabrò D, Argalia G, Ambrosini V. Role of PET/CT and Therapy Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Diagnostics (Basel).* 2020;10(12):1059. Published 2020 Dec 7. DOI: 10.3390/diagnostics10121059.

Вклад авторов

Н.А. Носов, С.А. Попов: обзор публикаций по теме статьи, сбор и систематизация материала, статистическая обработка, написание текста рукописи.

Е.В. Розенгауз, А.В. Павловский: разработка концепции и дизайна, анализ и интерпретация данных.

А.А. Станжевский, Д.Н. Майстренко: рецензия рукописи и проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи.

Authors' contributions

N.A. Nosov, S.A. Popov: literature review, data collection and systematization, statistical processing, writing the text of the manuscript.

E.V. Rozengauz, A.V. Pavlovskii: concept and design development, analysis and interpretation of data.

A.A. Stanzhevsky, D.N. Maistrenko: revision of the manuscript and verification of critical intellectual content, final approval for publication of the manuscript.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Not declared.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study had no sponsorship.

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

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

Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией

Носов Николай Алексеевич — врач-радиолог отделения радиоизотопной позитронно-эмиссионной томографии. AuthorID: 1105324 SPIN-код: 3070-9803 mr.claus93@gmail.com

Сведения об остальных авторах статьи

Попов Сергей Александрович — к.м.н., заведующий хирургии РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова. AuthorID: 968782 SPIN-код: 2615-8848; spsergey27@mail.ru

Розенгауз Евгений Владимирович — д.м.н., врач-рентгенолог, г.н.с. РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова, профессор кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии СЗГМУ им. И.И. Мечникова. AuthorID: 568607. SPIN-код: 5662-6639; rozengaouz@yandex.ru.

Станжевский Андрей Алексеевич — д.м.н., заместитель директора по научной работе РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова. AuthorID: 199418. SPIN-код: 4025-4260; stanzhevsky@gmail.com.

Павловский Александр Владимирович — д.м.н., врач-онколог, г.н.с. РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова. AuthorID: 128941; av_pavlovskii@rrcrst.ru

Майстренко Дмитрий Николаевич — д.м.н., директор РНЦПХТ им. ак. А.М. Гранова. AuthorID: 661060. SPIN-код 7363-4840; dn_maistrenko@rrcrst.ru

The Role of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in the Follow-Up of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: a Retrospective Study

N.A. Nosov¹, S.A. Popov¹, E.V. Rozengauz^{1,2}, A.A. Stanzhevskii¹, A.V. Pavlovskii¹, D.N. Maystrenko¹

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

² I.I. Mechnikov North-West state medical university; 191015, St-Petersburg, Kirochnaya st., 41.

Abstract

Purpose: To study the impact of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT on the treatment tactics of metastatic pancreatic neuroendocrine tumors (pNETs).

Material and methods: 208 ^{68}Ga -DOTATATE PET/CTs enrolled in 50 patients. Each patient underwent ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT two to ten times (median 4.2 ± 2.2). At the time of the first study, the diagnosis of pNET was confirmed histologically and immunohistochemically in all patients. CT and MRI, as well as assessment of biochemical recurrence (serotonin and chromogranin-A levels exceeding the reference intervals) performed in all patients within one month before the next PET/CT. The results of all the listed studies in the detection of recurrent metastatic pNETs compared.

Results: At the first ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, metastases were detected in 46 patients out of 50 (92 %). At the same time, prior to the first PET/CT, CT and MRI revealed tumor foci only in 34 patients (68 %). Thus, compared with routine imaging methods, additional tumor foci detected in 12 patients (24 %). Among all 208 PET/CT examinations, 166 results were positive (79.8 %). According to the results of all CT and MRI studies, tumor foci diagnosed in 117 cases (56.3 %). Compared to CT and MRI, additional tumor foci detected in 49 studies (23.6 %). Metastases on PET/CT detected in 43 studies, despite the absence of biochemical recurrence. On PET/CT, pNETs recurrence was detected in six patients versus three on CT and MRI. Tumor progression — in 10 patients versus five on CT and MRI.

Conclusion: We revealed the influence of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT on the management of patients in the absence of other signs of disease recurrence or progression. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in combination with CT and MRI contributes to earlier diagnosis of recurrent metastatic pNETs.

Key words: neuroendocrine tumors, pancreas, PET/CT, ^{68}Ga -DOTATATE, CT, MRI, serotonin, chromogranin-A

For citation: Nosov NA, Popov SA, Rozengauz EV, Stanzhevskii AA, Pavlovskii AV, Maystrenko DN. The Role of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT in the Follow-Up of Patients with Pancreatic Neuroendocrine Tumors: a Retrospective Study. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2023;6(1):9-19. (In Russian).

DOI: 10.37174/2587-7593-2023-6-1-9-19

Information about the authors:

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

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

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

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

Pavlovskii A.V. <https://orcid.org/0000-0003-3994-1329>

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