

ГБУЗ «НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ЦЕНТР ДИАГНОСТИКИ И
ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ ДЕПАРТАМЕНТА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
ГОРОДА МОСКВЫ»

ЛУЧШИЕ ПРАКТИКИ ЛУЧЕВОЙ И ИНСТРУМЕНТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ



**ПРАВИТЕЛЬСТВО МОСКВЫ
ДЕПАРТАМЕНТ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ГОРОДА МОСКВЫ**

СОГЛАСОВАНО

Главный внештатный специалист
Департамента здравоохранения города
Москвы по лучевой и
инструментальной диагностике

_____ С.П. Морозов
« » _____ 2021 г.



РЕКОМЕНДОВАНО

Экспертным советом по науке
Департамента здравоохранения
города Москвы № 18

«08» _____ 2021 г.



**ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ
В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Методические рекомендации № 38

Организация-разработчик:

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»

Составители:

Киреева Е.Д. – врач-радиолог отделения ПЭТ и радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, эксперт ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Румянцев П.О. – д. м. н., профессор, и. о. заместителя директора – директор Института онкоэндокринологии, заведующий отделом радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Рыжов С.А. – руководитель центра по радиационной безопасности и медицинской физике ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Слащук К.Ю. – научный сотрудник отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Димитрова Д.А. – врач-эндокринолог отделения нейроэндокринологии и остеопатий, специалист редакционно-издательского отдела ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Баранова О.Д. – врач-онколог, радиолог отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Дегтярев М.В. – врач-радиолог, заведующий отделением радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Трухин А.А. – медицинский физик отдела радионуклидной диагностики и терапии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России

Ликарь Ю.Н. – д. м. н., профессор, заведующий отделением, врач-радиолог отделения ПЭТ и радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Рыжова Д.В. – д.м.н., профессор РАН, главный научный сотрудник научно-исследовательского отдела ядерной медицины и тераносттики Института онкологии и гематологии, руководитель научно-клинического объединения ядерной медицины, заведующий кафедрой ядерной медицины и радиационных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, врач-радиолог высшей категории

Станжевский А.А. – д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А.М. Гранова» Минздрава России, профессор кафедры ядерной медицины и радиационных технологий ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России

Рыжова О.Д. – врач-радиолог отделения позитронной эмиссионной томографии отдела радиоизотопной диагностики и терапии НИИ КиЭР ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Смолярчук М.Я. – эксперт отдела клинического аудита ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

Морозов С.П. – д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по лучевой и инструментальной диагностике ДЗМ и Минздрава России по ЦФО РФ, директор ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»

П 75 Применение методов ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей: методические рекомендации / сост. Е.Д. Киреева, П.О. Румянцев, С.А. Рыжов [и др.] // Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики». – Вып. 91. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2020. – 52 с.

Рецензенты:

Сергиенко Владимир Борисович – д.м.н., профессор, руководитель отдела радионуклидной диагностики ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России

Каралкин Анатолий Васильевич – д.м.н., профессор, профессор кафедры радиотерапии и радиологии им. академика А.С. Павлова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий отделением радионуклидной диагностики ГКБ №1 им. Пирогова

Методические рекомендации предназначены прежде всего для использования в повседневной практике врачей-радиологов, а также они могут быть полезны врачам-онкологам, рентгенологам рентгенолаборантам, руководителям медицинских организаций, специалистам в радиационной безопасности и медицинским физикам. Методические рекомендации содержат основные сведения о возможностях методов радионуклидной диагностики нейроэндокринных новообразований, основанные на международном опыте и последних научных достижениях; в материале представлены основные методики ядерной диагностики нейроэндокринных опухолей, используемые в ведущих медицинских учреждениях Российской Федерации.

Данный документ является собственностью Департамента здравоохранения города Москвы, не подлежит тиражированию и распространению без соответствующего разрешения

СОДЕРЖАНИЕ

| | |
|---|----|
| Нормативные ссылки..... | 5 |
| Обозначения и сокращения..... | 6 |
| Введение..... | 8 |
| Основные сведения о нейроэндокринных новообразованиях..... | 9 |
| Классификация нейроэндокринных новообразований..... | 11 |
| <i>Классификация по локализации первичной опухоли:</i> | 13 |
| <i>Классификация по степени злокачественности</i> | 14 |
| <i>Классификация по системе TNM</i> | 15 |
| Применение методов ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных новообразований..... | 16 |
| Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ при нейроэндокринных новообразованиях..... | 16 |
| Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с аналогами соматостатина..... | 17 |
| <i>Форма выпуска и контроль качества</i> | 17 |
| <i>Фармакокинетика и фармакодинамика</i> | 17 |
| <i>Дозиметрия и расчет вводимой активности</i> | 18 |
| <i>Меры предосторожности</i> | 19 |
| <i>Подготовка к исследованию</i> | 20 |
| <i>Визуализация</i> | 21 |
| <i>Интерпретация результатов исследования</i> | 21 |
| Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ¹²³ I-МИБГ..... | 23 |
| <i>Форма выпуска и контроль качества</i> | 23 |
| <i>Фармакокинетика и фармакодинамика</i> | 23 |
| <i>Дозиметрия и расчет вводимой активности</i> | 24 |
| <i>Меры предосторожности</i> | 25 |
| <i>Подготовка к исследованию</i> | 25 |
| <i>Визуализация</i> | 26 |
| <i>Интерпретация результатов исследования</i> | 26 |
| ПЭТ/КТ-диагностика нейроэндокринных новообразований..... | 27 |
| ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-DOTA-конъюгированными пептидами (⁶⁸ Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸ Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸ Ga-DOTA-TATE)..... | 30 |

| | |
|---|-----------|
| Синтез и контроль качества..... | 31 |
| Фармакокинетика и фармакодинамика..... | 31 |
| Дозиметрия и расчет вводимой активности..... | 31 |
| Меры предосторожности..... | 32 |
| Подготовка к исследованию..... | 32 |
| Визуализация..... | 33 |
| Интерпретация результатов исследования..... | 33 |
| ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ДОФА..... | 35 |
| Синтез и контроль качества..... | 35 |
| Фармакокинетика и фармакодинамика..... | 36 |
| Дозиметрия и расчет вводимой активности..... | 37 |
| Меры предосторожности..... | 38 |
| Подготовка пациента..... | 39 |
| Визуализация..... | 39 |
| Интерпретация результатов исследования..... | 39 |
| Формирование протокола исследования сцинтиграфии, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ у пациентов с нейроэндокринными новообразованиями..... | 40 |
| Заключение..... | 42 |
| Список использованных источников..... | 43 |
| Приложение..... | 50 |

НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

1. Приказ Министерства здравоохранения РФСР от 02.08.1991 №132 «О совершенствовании службы лучевой диагностики».

2. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17.04.2017 №289 «Об организации направления пациентов на позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с рентгеновской компьютерной томографией».

3. Приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 07.04.2020 №360 «О внесении изменений в приказ Департамента здравоохранения города Москвы от 17 апреля 2017 года №289».

4. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 20.07.2015 № 31 «Об утверждении СанПиН 2.6.1.3288-15 „Гигиенические требования по обеспечению радиационной безопасности при подготовке и проведении позитронной эмиссионной томографии“».

5. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 07.07.2009 № 47 «Об утверждении СанПиН 2.6.1.2523-09» (вместе с «НРБ-99/2009. СанПиН 2.6.1.2523-09. Нормы радиационной безопасности. Санитарные правила и нормативы»).

6. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 26.04.2010 № 40 (ред. от 16.09.2013) «Об утверждении СП 2.6.1.2612-10 „Основные санитарные правила обеспечения радиационной безопасности (ОСПОРБ-99/2010)“».

7. Приказ Министерства промышленности и торговли Российской Федерации от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

8. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2015 № 211н «Об утверждении Порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АКТГ – адренокортикотропный гормон.

ДОФА (ДОРА) – дигидроксибензилаланин.

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.

КТ – компьютерная томография.

МРТ – магнитно-резонансная томография.

МЭН – множественные эндокринные неоплазии.

МИБГ (МЙБГ) MIBG – метайодобензилгуанидин.

НкА – нейрокинин А.

НСЕ – нейроспецифическая енолаза.

НЭН – нейроэндокринное новообразование, аналогично NEN.

НЭО – нейроэндокринная опухоль.

НЭК – нейроэндокринная карцинома.

ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография.

ОФЭКТ/КТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография, совмещенная с компьютерной томографией.

ПП – панкреатический полипептид.

РФЛП – радиофармацевтические лекарственные препараты, то же, что и РФП.

РФП – радиофармацевтический препарат, то же, что и РФЛП.

ТТГ – тиреотропный гормон.

ХгА – хромогранин А.

ХгБ – хромогранин Б.

ААДС – декарбоксилаза ароматических L-аминокислот.

American Joint Committee on Cancer (AJCC) – Американский объединенный онкологический комитет.

European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) – Европейское общество специалистов в области нейроэндокринных опухолей.

NET – neuroendocrine tumor.

NEC – neuroendocrine cancer, аналогичен НЭК.

NEN – neuroendocrine neoplasms, аналогичен НЭН.

SCNEC – мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома.

LCNEC – крупноклеточная нейроэндокринная карцинома.

MiNEN – смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное образование.

Grade – степени злокачественности опухоли.

TNM – классификация опухолевого роста.

Ki67 – индекс пролиферативной активности.

Union for International Cancer Control (UICC) – Союз по международному контролю рака.

5-ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота.

10 HPF – митотический индекс опухоли на 10 полей зрения.

ВВЕДЕНИЕ

Нейроэндокринные новообразования (НЭН, neuroendocrine neoplasms – NEN) представляют собой гетерогенную группу злокачественных новообразований, происходящих из клеток диффузной нейроэндокринной системы, часто обладающих способностью продуцировать биогенные амины и/или полипептидные гормоны. НЭН разнообразны по гистологическому строению и имеют разный потенциал злокачественности, от высокодифференцированных нейроэндокринных опухолей (НЭО, neuroendocrine tumor – NET) до нейроэндокринной карциномы (НЭК, neuroendocrine cancer – NEC), для которых прогноз выживаемости, алгоритмы диагностики и лечения значительно отличаются.

Молекулярная радиоизотопная визуализация является методом выбора при дифференциальной диагностике нейроэндокринных опухолей от других новообразований. Современная ядерная медицина характеризуется развитием гибридных методов визуализации, опухолевых маркеров и радиофармацевтических лекарственных препаратов (РФЛП), совершенствованием радиотерапии.

В представленных методических рекомендациях приведены основные сведения о возможностях методов радионуклидной диагностики НЭН в настоящее время, основная цель которых – унифицировать, оптимизировать и стандартизировать порядок применения методов в повседневной практике врачей-радиологов при проведении исследований. Рекомендации могут быть также полезны рентгенологам, онкологам, рентгенолаборантам, руководителям медицинских организаций, специалистам в области радиационной безопасности и медицинским физикам.

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ

Термин «нейроэндокринный» применяют к распространенным в организме клеткам с «нейро» и «эндокринными» свойствами. «Нейро»-признаки связаны с наличием в клетках везикул, в которых хранятся моноамины, схожих с везикулами в серотонинергических нейронах (но, в отличие от нейронов, между нейроэндокринными клетками отсутствуют синапсы). «Эндокринное» свойство отражает способность к синтезу и секреции этих моноаминов [1–3].

На долю НЭН приходится около 2% всех злокачественных новообразований [1, 4]. Заболеваемость в настоящее время растет, возможно, благодаря улучшению ее выявляемости, и составляет примерно 5,25 на 100 000 человек в год в США и 3,24 на 100 000 человек в Северной Европе [5], причем соотношение женщин и мужчин составляет около 2,5:1,15 соответственно. Ввиду особенностей учета точные данные о заболеваемости в Российской Федерации привести достаточно сложно [65, 66], тем не менее, по мнению Российской ассоциации эндокринологов, Ассоциации онкологов России и Российского общества клинической онкологии, заболеваемость в России должна находиться на уровне 7350 пациентов в год [67, 68].

Большинство НЭН – это спорадические опухоли. Однако они могут наблюдаться и при некоторых наследственных синдромах: множественных эндокринных неоплазиях 1 типа (мутации в гене *MEN1*), множественных эндокринных неоплазиях 2 типа (мутации в гене *RET*), болезни фон Гиппеля-Линдау (мутации в гене *VHL*), нейрофиброматозе 1 типа (мутации в гене *NF1*), туберозном склерозе (мутации в генах *TSC1*, *TSC2*), комплексе Карни (мутации в гене *PRKAR1A*) и др. Поиск герминальных мутаций следует проводить при известном или возможном семейном анамнезе НЭН, а также если присутствуют другие компоненты синдромов [6].

НЭН могут быть разделены на нефункционирующие опухоли, которые не имеют клинических признаков, и функционирующие опухоли, симптомы которых связаны с высвобождением пептидов и гормонов. При всех НЭН могут присутствовать неспецифические симптомы, такие как боль (которая может быть периодической и сохраняться в течение многих лет, что может быть вызвано местной инвазией опухоли), тошнота и рвота и в некоторых случаях – анемия. Функционирующие НЭН вызывают симптомы в зависимости от типа секреции опухоли (табл. 1).

Таблица 1 – Клинические и лабораторные признаки наиболее распространенных НЭН [6–13]

| Опухоль/МКБ-10 | Возможные симптомы | Биохимические маркеры |
|--|--|--|
| НЭН грудной клетки | | |
| НЭН тимуса (С37) НЭН легких (С34.9) | Кашель, рецидивирующая пневмония, кровохарканье, одышка АКТГ-эктопический синдром Карциноидный синдром (приливы, покраснение кожи (обычно верхняя половина тела), тахикардия, расстройства ЖКТ (боли в животе, тенезмы, диарея), бронхообструкция) | ХгА ^{1*} ; НСЕ ^{2*} ; 5-ОИУК ^{3**} (при карциноидном синдроме); свободный кортизол в моче, слюне; ночной подавляющий тест с 1 мг дексаметазона; АКТГ* (при подозрении на АК-ТГ-эктопию); электролиты в крови и моче – при синдроме неадекватной секреции АДГ |
| НЭН ЖКТ | | |
| НЭН поджелудочной железы (С25.9) | | |
| Инсулинома | Чувство голода, слабость, улучшение состояния после приема пищи | Инсулин*, проинсулин*, С-пептид*, глюкоза, ХгА* |
| Глюкагонома | Некротическая мигрирующая сыпь, диарея, сахарный диабет, стоматит, потеря веса | ХгА*, глюкагон* |
| Гастронома | Синдром Золлингера-Эллисона (рецидивирующие язвы желудка и 12-перстной кишки, диарея) | ХгА*, гастрин* |
| ВИПома | Синдром Вернера-Моррисона (профузная диарея с гипокалиемией) | ХгА*, вазоинтестинальный пептид* |
| Соматостатинома | Холелитиаз, диарея, стеаторея, потеря веса, сахарный диабет | ХгА*, соматостатин* |
| Нефункциональная опухоль | Симптомы масс-эффекта новообразования и/или метастазов в печень | ХгА*, ПП ^{4*} |
| НЭН тонкого кишечника (С17.9) | Карциноидный синдром, неспецифическая боль в животе | ХгА*, 5-ОИУК ^{5**} , НкА ^{5*} |

* В крови.

** В моче.

¹ ХгА – хромогранин А.

² НСЕ – нейроспецифическая енолаза.

³ 5-ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота.

⁴ ПП – панкреатический полипептид.

⁵ НкА – нейрокинин.

Продолжение таблицы 1

| | | |
|--|--|---|
| НЭН проксимального отдела толстого кишечника | Карциноидный синдром, неспецифическая боль в животе | ХгА*, 5-ОИУК**, НкА ^{6*} , ПП* |
| НЭН аппендикса (С18.1) НЭН из бокаловидных клеток | Симптомы острого аппендицита, часто бессимптомно, редко – карциноидный синдром | ХгА*, 5-ОИУК**, НкА*, ПП* – повышены при наличии метастазов |
| НЭН прямой кишки (С19) | Часто протекают бессимптомно, но примерно в 50% случаев они могут проявляться ректальным кровотечением, нарушениями в работе кишечника, необъяснимой потерей веса или болью. Крайне редко – карциноидный синдром | ХгА*, ПП*, бета-ХГЧ*, глюкагон*, ХгБ ^{7*} |
| Мозговой слой надпочечников/вненадпочечниковые хромаффинные опухоли | | |
| Феохромоцитома/ парагангиома (E27.5) | Постоянная или пароксизмальная артериальная гипертензия, аритмия, диспепсия, сахарный диабет, одышка | ХгА*, метанефрин* **, норметанефрин* **, 3-метокситирамин* ** |
| Медуллярный рак щитовидной железы | | |
| Медуллярный рак ЩЖ (С73) | Чаще всего протекает бессимптомно; возможны симптомы наподобие карциноидного синдрома | Кальцитонин*, раково-эмбриональный антиген* |

Способность продуцировать и депонировать гормоны и биологически активные вещества, а также гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток НЭН дают возможности для идентификации данного типа опухолей с помощью различных РФЛП на основе синтетических аналогов нейроамина и соматостатина.

Классификация нейроэндокринных новообразований

Традиционно нейроэндокринные опухоли классифицируют по их анатомической локализации и/или эмбриологическому происхождению. Нейроэндокринные клетки расположены в различных областях тела и наиболее распространены в кишечнике, поджелудочной железе и легких. Различные типы клеток, которые могут вызывать НЭН, присутствуют и в эндокринных железах (например,

* В крови.

** В моче.

⁶ НкА – нейрокинин.

⁷ ХгБ – хромогранин Б.

гипофизе, щитовидной и околощитовидных железах, мозговом веществе надпочечников и т. д.), а также диффузно распределены по всему телу – чаще всего это энтерохромаффинные клетки (клетки Кульчицкого) или энтерохромаффиноподобные клетки, которые преимущественно встречаются в ЖКТ и легких.

Учитывая распределение по всему телу нейроэндокринных клеток, НЭН были описаны в центральной нервной системе, дыхательных путях, гортани, желудочно-кишечном тракте, поджелудочной железе, щитовидной железе, коже, молочной железе и мочеполовой системе. Наиболее распространены опухоли ЖКТ, поджелудочной железы и легких.

Классификация НЭН является достаточно сложной и претерпевала некоторые изменения в разные годы. Согласно рекомендациям международных сообществ (ESMO, ENETS, NANETS, NCCN, AOP и некоторых других) все НЭН классифицируют по степени злокачественности (Grade), стадируют при помощи TNM и разделяют на функционирующие и нефункционирующие.

Исходя из эмбриологических особенностей различают бронхопульмональные (Foregut) НЭН, гастроэнтеропанкреатические (Midgut и Hindgut) и другие более редкие локализации.

Широко применяется классификация по степени злокачественности (Grade), в которой разделяются высокодифференцированные НЭО Grade 1–2, высоко-/низкодифференцированные НЭО Grade 3 и НЭК Grade 3. Данная классификация учитывает индекс пролиферативной активности (Ki67, %) и митотический индекс опухоли на 10 полей зрения (10 HPF).

Стадию опухолевого процесса описывают согласно международной классификации TNM, которая отражает размеры первичной опухоли, объем метастатического поражения лимфатических узлов и наличие/локализацию отдаленных метастазов; в некоторых случаях дополняя данными об инвазивных характеристиках опухоли.

Помимо классификаций TNM и Grade, важно учитывать такие гистологические признаки как атипия клеток, количество некрозов, соотношение ядер к цитоплазме, инвазия в сосуды и некоторые другие. Также в большинстве случаев незаменимо иммуногистохимическое исследование (хромогранин А, синаптофизин и рецепторы к соматостатину 1–5 подтипов; а в ряде случаев дополнительно – цитокератины, CD56, TTF-1 и CK7, CDX2, PDX-1).

Кроме того, НЭН могут быть гормонально активными (функционирующими) или гормонально неактивными (нефункционирующими); одним из частых проявлений, встречающихся у пациентов с данным видом опухолей, является карциноидный синдром.

Классификация по локализации первичной опухоли:

- НЭН легких;
- НЭН тимуса;
- НЭН пищевода;
- НЭН желудка;
- НЭН тонкой кишки (в т.ч. 12-перстной кишки);
- НЭН поджелудочной железы:

в случае продуцирования специфических гормонов НЭН поджелудочной железы может быть:

- гастринома (продуцирует гастрин; проявление – синдром Золлингера-Эллисона);
- инсулинома (инсулин; гипогликемия);
- ВИПома (вазоинтестинальный пептид; диарея, гипокалиемия, ахлоргидрия);
- соматостатинома (соматостатин; диабет, стеаторея, желчнокаменная болезнь);
- глюкагонома (глюкагон; некротическая сыпь, диабет, кахексия);
- кальцитониннома (кальцитонин);
- АКТПома (адренорекотропный гормон – АКТГ; синдром Кушинга).
- НЭН червеобразного отростка;
- НЭН ободочной кишки;
- НЭН прямой кишки;
- опухоли надпочечника (феохромоцитома) и вненадпочечниковые хромофинные опухоли (параганглиома);
- синдром множественных эндокринных неоплазий I типа (МЭН 1):
- гиперпаратиреоз,
- гастринома,
- глюкагонома, инсулинома,
- ВИПома, полипептидома поджелудочной железы, соматостатинома, нефункционирующие опухоли,
- опухоли гипофиза (пролактинома, болезнь Иценко-Кушинга, акромегалия, аденома, продуцирующая ТТГ, нефункционирующая аденома),
- опухоль надпочечника,
- НЭН бронхов и тимуса.
- Синдром множественных эндокринных неоплазий II типа (МЭН 2):
- медуллярный рак щитовидной железы,
- феохромоцитома,
- гиперпаратиреоз,
- марфаноподобный синдром,

- слизистые невриномы,
- амилоидоз Lichen planus.
- НЭН без выявленного первичного очага;
- карцинома из клеток Меркеля.

Классификация по степени злокачественности

Классификации НЭН легких представлена в таблице 2, опухолей ЖКТ, гепатобилиарной системы и поджелудочной железы – в таблице 3.

Таблица 2 – Классификация для НЭН легких [14]

| Гистологический тип | Количество митозов (на 10 ПЗБУ) | Некрозы |
|--|---------------------------------|-----------|
| G1, типичный карциноид | <2 | Нет |
| G2, атипичный карциноид | 2–10 | Фокальные |
| G3, крупноклеточная нейроэндокринная карцинома | >10 (в среднем 60) | Обширные |
| G3, мелкоклеточная карцинома | >10 (в среднем 70) | Обширные |

Примечание – ПЗБУ – поле зрения при большом увеличении (40x) = 2мм², не менее 40 полей, оцененных в областях наибольшей митотической плотности

Таблица 3 – Классификация НЭН желудочно-кишечного тракта и гепатопанкреато-билиарной системы [15]

| Термины/названия | Дифференцировка | Митотический индекс (митозы/2 мм ²) | Индекс Ki67 |
|-------------------------------------|-------------------------------------|---|--------------|
| NET G1 | Высоко дифференцированные | <2 | <3% |
| NET G2 | | 2–20 | 3–20% |
| NET G3 | | >20 | >20% |
| NEC G3, мелкоклеточный тип (SCNEC) | Низкодифференцированные | >20 | >20% |
| NEC G3, крупноклеточный тип (LCNEC) | | >20 | >20% |
| MINEN | Высоко- или низкодифференцированные | Вариабельный | Вариабельный |

Также ряд авторов предлагает выделять гиперпластические и предопухолевые процессы.

Продолжение таблицы 2

Примечание – NET – нейроэндокринная опухоль; NEC – нейроэндокринная карцинома; SCNEC – мелкоклеточная нейроэндокринная карцинома; LCNEC – крупноклеточная нейроэндокринная карцинома; MiNEN – смешанное нейроэндокринное-ненейроэндокринное образование (в большинстве MiNEN как нейроэндокринный компонент, так и ненейроэндокринный компонент плохо дифференцированы, однако не исключена возможность различных вариаций, поэтому при возможности каждый компонент должен быть оценен индивидуально).

Митотический индекс необходимо выражать как число митозов / 2 мм², он определяется путем подсчета в 50 полях по 0,2 мм² (т.е. на общей площади 10 мм²).

Значение индекса пролиферации Ki-67 определяют путем подсчета не менее 500 клеток в областях наибольшего мечения (горячих точках), которые идентифицируются при увеличении при сканировании; окончательная оценка основывается на том, какой из двух индексов пролиферации относит неоплазмы к категории более высокой степени

Классификация по системе TNM

Для НЭН желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы существуют две системы TNM-стадирования, разработанные Европейским обществом специалистов в области нейроэндокринных опухолей (European Neuroendocrine Tumor Society – ENETS) и Американским объединенным онкологическим комитетом (American Joint Committee on Cancer – AJCC) / Союзом по международному контролю рака (Union for International Cancer Control – UICC). Новообразования должны быть стадированы в соответствии с TNM-классификацией органа, в котором возникли.

НЭН легких стадируют по TNM как мелкоклеточный рак легкого.

Для НЭН средостения используют классификацию, рекомендованную для опухолей средостения.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Традиционная диагностическая визуализация НЭН часто затруднена из-за небольшого размера образования, вариаций анатомического расположения и низкой скорости метаболизма. Для определения начальной стадии опухоли, а также последующего наблюдения и мониторинга лечения, как правило, применяют трехфазную КТ. Однако метастатическое поражение лимфатических узлов и костей может быть не заметно на ранней стадии из-за низкой чувствительности. Возможно также выполнение МРТ с контрастированием и обязательным наличием диффузионно-взвешенных изображений.

С помощью компьютерной томографии (КТ), ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии (МРТ) часто невозможно охарактеризовать, а иногда и визуализировать образование и метастатические очаги. Таким образом, функциональная визуализация играет важную роль в определении локализации НЭН: РФЛП, излучающие гамма-частицы и позитроны, обеспечивают функциональную (молекулярную) визуализацию НЭН, дополняющую анатомические/морфологические методы диагностики, такие как КТ и МРТ [16, 17].

Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ при нейроэндокринных новообразованиях

Способность к синтезу и накоплению гормонов и биологически активных веществ, а также повышенная экспрессия соматостатиновых рецепторов на мембранах клеток НЭН открывают значительные возможности для определения данного типа опухолей и их метастазов с РФЛП на основе рецепторных лигандов (аналоги соматостатина – небольшого циклического нейропептида, представленного в нейронах и эндокринных клетках, наибольшее его количество в головном мозге, периферических нейронах, поджелудочной железе и желудочно-кишечном тракте) и аналогов нейрамина. Особенно важно отметить, что на способности НЭН к повышенной экспрессии соматостатиновых рецепторов основана радионуклидная терапия этих опухолей [17, 18]. Сцинтиграфические исследования с мечеными аналогами соматостатина и метайодобензилгуанидином (МЙБГ) дают важную информацию о функциональном статусе, метаболизме и жизнеспособности этих новообразований [19, 20].

Получение изображений ОФЭКТ по сравнению с планарной сцинтиграфией значительно информативней, особенно в случае небольших опухолей, расположенных в брюшной полости, забрюшинном пространстве и тазу и не визуализируемых на планарных сканах из-за проекционного наложения тканей и / или органов, физиологически накапливающих РФЛП (печень, селезенка, почки, мочевой пузырь и кишечник) [21, 22]. Однако при интерпретации исследований ОФЭКТ, без совмещения с морфологическими методами визуализации, затруднительно определить точную анатомическую локализацию очагов повышенного накопления РФЛП.

Гибридное исследование – ОФЭКТ, совмещенная с КТ (ОФЭКТ/КТ), зачастую является необходимым при проведении сцинтиграфии пациентам с НЭН.

При проведении ОФЭКТ/КТ дополнительная эффективная доза от КТ определяется согласно утвержденной методике (МУ 2.6.1.2944-11). Суммарную дозу за ОФЭКТ/КТ-исследование определяют, как сумму доз от введенного РФЛП и от КТ-сканирования.

Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с аналогами соматостатина

Длительный период времени «золотым стандартом» для диагностики нейроэндокринных опухолей оставался ^{111}In -октреотид (пентреотид), который до сих пор применяют во многих странах. Однако поскольку в Российской Федерации в настоящее время данный РФЛП не производится, постольку он подробно не рассматривается в представленных методических рекомендациях

В Российской Федерации для сцинтиграфии НЭН в настоящее время используется $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НУНУС-октреотид ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотид, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид). Препарат применяют в качестве вспомогательного средства при первичной диагностике (поиск первичного очага, оценка распространенности, стадирование заболевания) и контроле эффективности лечения нейроэндокринных образований, имеющих рецепторы соматостатина. Опухоли, не экспрессирующие рецепторы соматостатина, при сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотидом не визуализируются.

Форма выпуска и контроль качества

Препарат выпускается в виде набора для приготовления $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотида, состоящего из 2-х флаконов, первый из которых с HYNIC-[D-Phe, Tug-октреотид]-трифторацетатом (основное вещество), второй – с этилендиамином-N,N'-диуксусной кислоты (EDDA) (обязательное вспомогательное вещество).

Препарат необходимо приготовить по инструкции производителя (радиометка с раствором натрия пертехнетата $^{99\text{m}}\text{Tc}$), радиохимическую чистоту можно определить с помощью тонкослойной хроматографии (препарат не следует использовать, если радиохимическая чистота составляет менее 90%). После создания радиометки возможно разбавление препарата физиологическим раствором объемом до 5 мл.

Фармакокинетика и фармакодинамика

Считается, что при химических концентрациях, используемых для диагностических исследований, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотид не имеет каких-либо фармакодинамических эффектов.

После внутривенного введения $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотид быстро выводится из крови. Концентрация препарата, накопленного в клетках крови, ниже 5% от введенной активности вне зависимости от времени после инъекции. Уже через 10 минут накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотида наблюдается в основных органах, т.е. печени, селезенке и почках, а также в опухолях, экспрессирующих рецепторы соматостатина.

Максимальные значения отношения «опухоль/фон» наблюдаются через 4 часа после инъекции.

Препарат выводится в основном почками и незначительно печенью.

Дозиметрия и расчет вводимой активности

Технеций (^{99m}Tc) получают из радионуклидного генератора $^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$, он испускает гамма-излучение (энергия 141 кэВ), физический период полураспада – 6,02 часа.

Граймс (Grimes) и соавторы [23] провели специфическую для пациентов дозиметрию ^{99m}Tc -октреотида при НЭН с программным обеспечением OLINDA/EXAM с интегрированными по времени коэффициентами активности, оцененными с помощью гибридной двухмерной и ОФЭКТ-техники. Средние дозы, поглощенные органом, и средняя эффективная доза ^{99m}Tc -октреотида приведены ниже (таблица 4).

Таблица 4 – Коэффициенты для оценки органных доз при применении ^{99m}Tc -октреотида

| Орган | Поглощенная доза на единицу активности введенного препарата (мГр/мБк) |
|---|---|
| Надпочечники | 0,0060 ± 0,0015 |
| Головной мозг | 0,0022 ± 0,0005 |
| Молочные железы | 0,0062 ± 0,0017 |
| Стенка желчного пузыря | 0,0038 ± 0,0007 |
| Тонкий кишечник | 0,0041 ± 0,0008 |
| Стенка желудка | 0,0049 ± 0,0012 |
| Стенка верхнего отдела толстого кишечника | 0,0042 ± 0,0001 |
| Стенка сердца | 0,0050 ± 0,0009 |
| Почки | 0,0208 ± 0,0068 |
| Печень | 0,0118 ± 0,0046 |
| Легкие | 0,0036 ± 0,0009 |
| Мышцы | 0,0030 ± 0,0006 |
| Яичники | 0,0042 ± 0,0007 |
| Поджелудочная железа | 0,0071 ± 0,0019 |
| Красный костный мозг | 0,0030 ± 0,0006 |
| Мезенхимальные клетки кости | 0,0079 ± 0,0016 |
| Кожа | 0,0019 ± 0,0004 |
| Селезенка | 0,0296 ± 0,0121 |
| Яички | 0,0024 ± 0,0004 |
| Вилочковая железа | 0,0029 ± 0,0006 |
| Щитовидная железа | 0,0040 ± 0,0006 |
| Стенка мочевого пузыря | 0,0142 ± 0,0039 |
| Матка | 0,0045 ± 0,0008 |
| Все тело | 0,0035 ± 0,0007 |
| Эффективная доза | 0,0051 ± 0,0010 |

Типичный диапазон вводимой активности для взрослых составляет от 370 до 1020 МБк на одну внутривенную инъекцию [23, 71]. В зависимости от массы тела и характеристик используемого оборудования, как правило, вводится от 8 до 12 МБк/кг. Эффективная доза в результате введения максимальной рекомендуемой радиоактивности 740 МБк для взрослого человека весом 70 кг составляет около 3,8 мЗв. Для введенной активности 740 МБк типичная доза облучения критического органа, т.е. почек, составляет 15,4 мЗв. Референтный диагностический уровень следует устанавливать на уровне 740 МБк. Приведенные референтные диагностические уровни (РДУ) устанавливаются для стандартного пациента как 75% квантиль от максимальной рекомендуемой вводимой активности. Медицинские организации могут самостоятельно пересматривать и устанавливать РДУ с учетом имеющейся практики и достигнутого уровня оптимизации диагностических процедур. При более высоких значениях вводимой активности, чем указанные РДУ, необходимо провести оценку правильности выполняемых методик и выяснить причины более высоких значений (технические характеристики оборудования или протокола исследования, особенности методики исследования, особенности антропометрии пациентов).

Для аппаратов последнего поколения с цифровыми детекторами рекомендуется уменьшать вводимую активность на 30–50%. При введении меньшего количества активности на стандартных аппаратах необходимо увеличивать время сбора данных. Следует обратить внимание, что рекомендуемая активность и референтные уровни не являются предельными и при наличии показаний могут быть превышены.

В настоящее время данные о безопасности и эффективности применения препарата ^{99m}Tc -тектротид у детей достаточно мало. Усредненные органые дозы для детей на 30% больше, чем дозы взрослых. Подобные значения были получены при дозиметрии с использованием программного обеспечения OLINDA с адаптированными массами органов [70]. При недостаточности других диагностических методов следует тщательно рассмотреть вариант использования препарата у детей и подростков, основываясь на клинических потребностях и оценке соотношения «риск/польза» в этой группе пациентов.

Меры предосторожности

Применение препарата сопряжено с риском гиперчувствительности или анафилактических реакций.

Использование при нарушении функции почек

При проведении исследований пациентам с нарушением функции почек требуется тщательная оценка назначаемой активности, при этом дополнительно оценивается польза от полученной диагностической информации в сравнении

с возможным риском негативного воздействия облучения, что связано с тем, что почки являются критическим органом и получают достаточно высокую лучевую нагрузку. У пациентов с выраженной почечной недостаточностью применение препарата ^{99m}Tc -октреотида не рекомендуется. Снижение функции основного пути экскреции препарата или ее отсутствие приводит к существенному увеличению лучевой нагрузки.

Интерпретируемые сцинтиграммы могут быть получены после проведения гемодиализа, во время которого высокая фоновая радиоактивность может, по меньшей мере, быть частично снижена. После диализа могут наблюдаться более высокие, чем обычно, уровни поглощения в печени, селезенке и желудочно-кишечном тракте, а также более высокая, чем обычно, активность в кровообращении.

Использование при нарушении функции печени

При нарушении функции печени нет необходимости в снижении вводимой активности и количества РФЛП.

Исследование при беременности

Использование радиофармацевтических препаратов не рекомендовано при беременности.

Применение во время лактации

Если введение препарата считается необходимым, то кормление грудью следует прервать не менее чем на 24 часа (необходимо сцеживание молока). При наличии возможности рекомендуется прерывание кормления грудью на 48 часов.

Нежелательные эффекты и передозировка

Нежелательные эффекты, связанные с введением ^{99m}Tc -октреотида, встречаются очень редко (<1/10000). Непосредственно после введения препарата может возникать транзиторная головная боль или боль в эпигастрии.

Нет сообщений ни об одном случае передозировки.

Подготовка к исследованию

Перед диагностическим исследованием с использованием препарата ^{99m}Tc -октреотид рекомендуется временно отменить лечение аналогами соматостатина (как «холодными», так и мечеными радиоактивными изотопами): аналогами короткого действия – по крайней мере, за 2 дня до планируемого обследования; аналогами длительного действия – ланреотидом – по крайней мере, за 3 недели, октреотидом – по крайней мере, за 5 недель до планируемого обследования.

Отмена терапии аналогами соматостатина в качестве подготовительного этапа к сцинтиграфии может спровоцировать тяжелые нежелательные эффекты,

как правило, в виде возврата симптомов, наблюдаемых до начала этой терапии, поэтому возможность отмены препаратов должен заблаговременно оценить лечащий врач (не исключено проведение исследования незадолго до планируемого введения аналога соматостатина длительного действия).

Пациенту за два дня до исследования рекомендуют «жидкую» диету и применение слабительных препаратов за день до исследования. Способы подготовки пациента могут несколько отличаться в зависимости от применяемого протокола исследования и локализации изображаемых поражений. Через час после введения РФЛП пациенту рекомендуется обильное питье с целью снижения лучевой нагрузки на организм и улучшения градиента «очаг/фон». После проведения исследования пациенту рекомендовано повторно опорожнить мочевой пузырь.

Следует соблюдать осторожность при применении препарата ^{99m}Tc -октреотида у пациентов с сахарным диабетом. Им может быть рекомендован более частый контроль уровня глюкозы после введения препарата в силу различных ингибирований гормонов гипер- и гипогликемии аналогами соматостатина.

Визуализация

Изображения рекомендуется получать спустя 3–4 часа после внутривенной инъекции РПФ с использованием двухдетекторной гамма-камеры. Применяют низкоэнергетический коллиматор высокого разрешения с параллельными отверстиями.

Сканирование проводится с учетом возможностей используемого оборудования и количества введенной активности со скоростью 6–10 см в минуту на матрицу 256 × 1024. Рекомендуется дополнять исследование протоколом ОФЭКТ/КТ области живота или другой области интереса на матрицу 128 × 128, 60 проекций, время съемки – по 25 сек на проекцию. КТ выполняется с параметрами, рекомендованными производителем томографа с учетом антропометрических характеристик пациента. В большинстве случаев компьютерная томография выполняется с максимальным качеством изображения, однако, возможно проведение исследования в низкодозном режиме.

Интерпретация результатов исследования

Физиологическое распределение ^{99m}Tc -октреотида отражает специфический и неспецифический характер связывания и экскреции.

^{99m}Tc -октреотид выделяется в основном почками и в небольшом количестве печени. Совокупная экскреция с мочой в течение 24 часов находится в диапазоне 24–64% от введенной активности [24]. Однако поглощение почками

^{99m}Tc -октреотида является более сложным из-за того факта, что специфические и высокоаффинные рецепторы соматостатина также были идентифицированы в почках человека (преимущественно подтип 2).

В связи с печеночной экскрецией возможно физиологическое накопление РФЛП в желчном пузыре.

Накопление РФЛП в печени, селезенке, гипофизе, щитовидной железе, надпочечниках, слюнных железах, стенке желудка, кишечнике опосредовано экспрессией соматостатиновых рецепторов с различной плотностью их подтипов, также возможно накопление РФЛП в тимусе.

К ложноположительным результатам исследования может приводить физиологическое очаговое накопление РФЛП в головке поджелудочной железы (за счет большей плотности соматостатиновых рецепторов 2-го подтипа), неравномерное накопление РФЛП в кишечнике и в легких (особенно при наличии воспалительных изменений), накопление в добавочной селезенке. Повышенное поглощение ^{99m}Tc -октреотида иногда выявляется при доброкачественных процессах в костях (остеобласты экспрессируют соматостатиновые рецепторы), для которых характерна более выраженная экспрессия соматостатиновых рецепторов, например, дегенеративные заболевания костей, переломы, а также зоны роста костей у детей [24, 25]. Кроме того, аденома паращитовидной железы и воспалительные процессы в различных органах, такие как колит, простатит и тиреоидит, также могут привести к ложноположительным результатам. Необходимо принимать во внимание, что некоторые не нейроэндокринные опухоли также экспрессируют соматостатиновые рецепторы с высокой плотностью (менингиома, рак молочной железы, лимфома, рак предстательной железы) [26].

Сцинтиграфия с ^{99m}Tc -октреотидом может быть менее чувствительна в выявлении НЭН в органах с выраженным физиологическим накоплением РФЛП, кроме того, плотность рецепторов в опухоли может изменяться из-за ее дедифференцировки или после терапии.

Выявление очага патологического накопления ^{99m}Tc -октреотида отражает скорее наличие повышенной плотности тканевых рецепторов соматостатина, а не злокачественное заболевание. Опухоли, которые не несут рецепторы, не будут визуализированы. У ряда пациентов, страдающих нейроэндокринными опухолями, плотность рецепторов может быть недостаточной, чтобы исследование с препаратом ^{99m}Tc -октреотида смогло их выявить. В таких случаях возможно рекомендовать другие методы исследования, например, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Косвенным предиктором вероятности визуализации НЭО в таких случаях может быть уровень Ki-67.

Если пациент не подготовлен должным образом к исследованию, поглощение препарата кишечником может повлиять на качество изображения. Значительное неспецифическое накопление, происходящее в пищеварительном

тракте, может быть неверно истолковано как патологическое или может отрицательно повлиять на оценку изображения.

Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -МЙБГ

Сцинтиграфию с ^{123}I -МЙБГ применяют при диагностике в основном у пациентов с нейробластомой, ганглионейробластомой, ганглионейромой, феохромоцитомой, параганглиомой, в редких случаях – при медуллярном раке щитовидной железы, с целью инициальной диагностики (стадирования) и дифференциальной диагностики, оценки эффективности лечения, при динамическом наблюдении – с целью ранней диагностики рецидива и для планирования МЙБГ-терапии.

МЙБГ является аналогом норадреналина. Специфический захват меченого радиоактивным йодом МЙБГ происходит благодаря механизму активного транспорта с помощью переносчика норадреналина (NET). Далее с помощью везикулярного моноаминного переносчика (VMAT 1 и 2) РФЛП накапливается в нейросекреторных пузырьках внутри терминальных отделов симпатических ганглиев и в опухолях, растущих из клеток нейрогенной природы [27, 28].

Форма выпуска и контроль качества

^{123}I -МЙБГ в настоящее время поставляется как стерильный апиrogenный раствор для внутривенного использования в виде готового РФЛП. Объемная активность ^{123}I от 150 до 300 МБк/мл на дату и время изготовления препарата. Радиохимическая чистота препарата должна быть не менее 95,0%. Выпускается в виде стерильных флаконов в фасовках активностью 150 и 300 МБк. Радиохимическую чистоту можно определить с помощью тонкослойной хроматографии. Параметры контроля качества и референсные значения должны быть указаны в паспорте готового РФЛП [23, 29].

Фармакокинетика и фармакодинамика

После внутривенного введения МЙБГ концентрируется в печени (33%), легких (3%), сердце (0,8%), селезенке (0,6%) и слюнных железах (0,4%). В сосудистом русле небольшое количество оставшегося МЙБГ концентрируется в тромбоцитах через транспортер 5-гидрокситриптамина (5HT). Поглощение в нормальных надпочечниках слабое, в связи с чем они могут плохо визуализироваться [30].

В организме МЙБГ практически не метаболизируется, а выводится путем гломерулярной фильтрации. При нормальной функции почек 50% введенной

дозы выводятся в первые 24 часа и 90% в течение 96 ч, элиминация с калом слабая (<2% до 4-го дня) [30].

Дозиметрия и расчет вводимой активности

^{123}I распадается электронным захватом, является γ -излучателем с основной гамма-линией 159 кэВ (выход 83,3%) и периодом полураспада 13,2222 ч. [31–33]. Основной вариант наработки из газовой мишени на протонном ускорителе в реакции $^{124}\text{Xe}(p,2n)^{123}\text{Cs} \rightarrow ^{123}\text{Xe} \rightarrow ^{123}\text{I}$.

Средние дозы, поглощенные органом, и средняя эффективная доза ^{123}I -МИБГ приведены ниже (таблица 5).

Таблица 5 – Коэффициенты для оценки органных доз при применении ^{123}I -МИБГ

| Органы | Поглощенная доза на единицу активности введенного препарата (мГр/мБк) | | |
|----------------------|---|--------|-------|
| | взрослые | 15 лет | 5 лет |
| Надпочечники | 0,017 | 0,022 | 0,045 |
| Мочевой пузырь | 0,048 | 0,061 | 0,084 |
| Кости | 0,011 | 0,014 | 0,034 |
| Мозг | 0,0047 | 0,006 | 0,016 |
| Грудь | 0,0053 | 0,0068 | 0,017 |
| Желчный пузырь | 0,021 | 0,025 | 0,054 |
| Желудок | 0,0084 | 0,011 | 0,03 |
| Тонкая кишка | 0,0084 | 0,011 | 0,03 |
| Толстая кишка | 0,0086 | 0,011 | 0,029 |
| Сердце | 0,018 | 0,024 | 0,055 |
| Почки | 0,014 | 0,017 | 0,036 |
| Печень | 0,067 | 0,087 | 0,18 |
| Легкие | 0,016 | 0,023 | 0,049 |
| Мышцы | 0,0066 | 0,0084 | 0,02 |
| Пищевод | 0,0068 | 0,088 | 0,021 |
| Яичники | 0,0082 | 0,011 | 0,025 |
| Поджелудочная железа | 0,013 | 0,017 | 0,042 |
| Красный костный мозг | 0,0064 | 0,0079 | 0,018 |
| Кожа | 0,0042 | 0,0051 | 0,013 |
| Селезенка | 0,02 | 0,028 | 0,066 |

Продолжение таблицы 5

| | | | |
|----------------------------|--------|--------|-------|
| Семенники | 0,0057 | 0,0075 | 0,018 |
| Тимус | 0,0068 | 0,0088 | 0,021 |
| Щитовидная железа | 0,0056 | 0,0073 | 0,019 |
| Матка | 0,01 | 0,013 | 0,029 |
| Остальные органы | 0,0067 | 0,0085 | 0,02 |
| Эффективная доза (мЗв/МБк) | 0,013 | 0,017 | 0,037 |

Диапазон активности РФЛП составляет от 37 до 407 МБк на одну внутривенную инъекцию, в среднем для взрослого пациента с массой тела 70 кг необходимо ввести 370 МБк активности, у детей вводимая активность значительно зависит от массы тела (в среднем из расчета 4,2–5,2 МБк/кг, но не менее 50 МБк). Для расчета активности у детей можно использовать калькуляторы на сайте Европейской ассоциации ядерной медицины (www.eanm.org/publications/dosage-calculator/) и Общества ядерной медицины и медицинской визуализации (<http://www.snmmi.org/ClinicalPractice/PediatricTool.aspx?ItemNumber=11216&navItemNumber=11219>). Более подробная информация, включая рекомендованные активности и референтные диагностические уровни, изложены в методических рекомендациях по проведению сцинтиграфических исследований с ^{123}I -MIBG при различных патологических состояниях организма [63].

Меры предосторожности

Побочные эффекты (тахикардия, бледность, рвота, боль в животе) связаны с фармакологическими эффектами молекулы, а не с аллергией, и при правильном медленном внутривенном введении МИБГ встречаются очень редко.

Исследование при беременности

Использование радиофармацевтических препаратов не рекомендовано при беременности.

Применение во время лактации

При введении пациентке ^{123}I -МИБГ грудное вскармливание необходимо прекратить в течение 48 часов после введения РФЛП.

Подготовка к исследованию

Необходимость замены или отмены некоторых лекарственных средств, мешающих полноценному проведению сцинтиграфии с МИБГ, при наличии клинической возможности должна быть заблаговременно оценена направляющим на исследование врачом.

За два дня до введения ^{123}I -МЙБГ необходимо исключить употребление кофе и продуктов питания, содержащих ванилин и катехоламиноподобные вещества (шоколад и сыр с голубой плесенью), так как они могут влиять на накопление МЙБГ.

Для блокады щитовидной железы (с целью ее насыщения и предотвращения накопления радиоактивного йода) у взрослых достаточно однократного приема внутрь 125–250 мг йодида калия за 30–60 минут до внутривенного введения ^{123}I -МЙБГ. Блокада щитовидной железы с использованием 1% раствора Люголя взрослым и детям проводится из расчета 1 капля на 1 кг массы тела в сутки, но не более 40 капель в сутки, суточную дозу необходимо разделить на три приема. Прием препарата начинают за двое суток до введения препарата и продолжают в день введения [34–36].

Визуализация

Сканирование выполняют через 24 часа после введения ^{123}I -МЙБГ, при необходимости применяют отсроченное сканирование через 48 часов после введения. Для проведения сцинтиграфии с ^{123}I -МЙБГ можно использовать как низкоэнергетический коллиматор, так и среднеэнергетический (3% фотонов ^{123}I обладают энергией более 400 кэВ, что может влиять на четкость изображения и его качество при использовании низкоэнергетического коллиматора), однако применение среднеэнергетических коллиматоров требует большего времени экспозиции зоны исследования, что может вызвать дискомфорт пациента.

Стандартная визуализация включает планарное сканирование всего тела в передней и задней проекциях на матрицу 1024 × 256 или 1024 × 512 при скорости движения стола 5–6 см в минуту. Возможно выполнение передних и задних планарных статических сцинтиграмм головы и шеи (дополнительно боковые проекции в большинстве случаев), грудной клетки, живота и таза по 10 мин на снимок на матрицу 256 × 256.

Сбор данных ОФЭКТ выполняют при следующих параметрах: 3° (60 проекций) по 25–35 сек или 6° (30 проекций) по 40–45 сек; матрица – 128×128. Компьютерная томография выполняется с параметрами, рекомендованными производителем томографа, с учетом антропометрических характеристик пациента с использованием протоколов, оптимизированных медицинскими физиками медицинской организации. Возможно проведение исследования в низкодозном режиме.

Интерпретация результатов исследования

МЙБГ в норме накапливается в слюнных железах, слизистой оболочке полости носа, миокарде, легких, печени, надпочечниках, кишечнике, матке

(во время менструации) и мочевом пузыре. В некоторых случаях возможно накопление МЙБГ в слезных железах, а также в небольшом количестве – в селезенке [37]. В случае недостаточного блокирования щитовидной железы МЙБГ может накапливаться в ее паренхиме.

Кроме того, накопление МЙБГ, имитирующее патологическое, иногда возникает при ателектазах, пневмонии, фокальной нодулярной гиперплазии печени, гемангиомах печени, радиационном повреждении печени, при наличии большой добавочной селезенки, остром пиелонефрите, гидронефрозе, стенозе почечной артерии, сосудистых мальформациях. Также фокусы физиологического накопления в мочевых путях и кишечнике могут восприниматься как патологические. Большинство из этих ложноположительных результатов может быть исключено при помощи ОФЭКТ/КТ.

Повышенное и/или неоднородное накопление РФЛП в увеличенном надпочечнике является патологическим признаком, предполагающим наличие нейрогенного образования.

В норме МЙБГ не накапливается в костных структурах, очаговое накопление радиофармпрепарата в костях свидетельствует о наличии метастатического процесса (нейробластома, злокачественная феохромоцитома). Некоторые метастатические поражения могут быть МЙБГ-отрицательными на фоне МЙБГ-положительной первичной опухоли или, наоборот, МЙБГ-отрицательная первичная опухоль может быть связана с метастазами, накапливающими РФЛП. В таких ситуациях рекомендовано проведение дополнительных уточняющих исследований.

Любое вненадпочечниковое очаговое накопление МЙБГ, которое не может быть подтверждено как нормальное физиологическое, следует рассматривать как патологическое.

ПЭТ/КТ-диагностика нейроэндокринных новообразований

Так же, как и при выполнении сцинтиграфии, доминирующее место в ПЭТ/КТ-диагностике нейроэндокринных опухолей занимают РФЛП, являющиеся агонистами соматостатиновых рецепторов, такие как ^{68}Ga -DOTA-конъюгированные пептиды. Прежде всего это объясняется возможностью оценить необходимость радионуклидной терапии мечеными ^{177}Lu и ^{90}Y аналогами соматостатина [38]. Однако в клинической практике значение имеют и другие РФЛП.

Один из таких препаратов, применяемый в РФЛП, – ^{18}F -дигидроксифенилаланин (^{18}F -ДОФА). В настоящее время основным клиническим показанием для визуализации НЭН с ^{18}F -ДОФА (учитывая его относительно трудную доступность и дорогостоящий синтез) являются опухоли с низкой / переменной экспрессией рецепторов соматостатина, такие как нейроэктодермальные опухоли [39].

ПЭТ/КТ-визуализация с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -FDG) прежде всего оказывает важное влияние на прогнозирование течения НЭН. В то время как

большинство высокодифференцированных НЭН накапливают аналоги соматостатина, меченные радиоактивными изотопами, низкодифференцированные и более агрессивные НЭН демонстрируют преимущественное поглощение аналога глюкозы. Существуют сведения, что накопление ^{18}F -ФДГ НЭН является прогностически неблагоприятным фактором (характерно для более агрессивных заболеваний с худшим прогнозом) [40].

Новообразования, являющиеся показанием к ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-конъюгированными пептидами:

1. Опухоли с высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов:
 - НЭН желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы;
 - НЭН легких;
 - опухоли симпатoadренальной системы (например, параганглиома);
 - менингиома.
2. Опухоли с вариабельной экспрессией соматостатиновых рецепторов:
 - карцинома молочной железы;
 - меланома;
 - лимфома;
 - карцинома предстательной железы;
 - немелкоклеточный рак легких;
 - новообразования головы и шеи;
 - саркома;
 - почечноклеточная карцинома;
 - дифференцированная карцинома щитовидной железы;
 - астроцитомы.

Новообразования, являющиеся показанием к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА:

1. Опухоли с нейроэндокринными/нейроэктодермальными характеристиками:

- НЭН тощей и подвздошной кишки;
- феохромоцитомы;
- параганглиома;
- нейробластома;
- медуллярный рак щитовидной железы;

2. Другие новообразования, накапливающие ^{18}F -ДОФА:

- опухоли головного мозга;
- β -клеточная гиперплазия (преимущественно при диагностике врожденной гиперинсулинемии).

Новообразования с нейроэндокринными свойствами, интенсивно накапливающие ^{18}F -ФДГ:

- НЭК;
- НЭН с высоким гистологическим Grade или G2 и G3 НЭО с подозреваемым агрессивным течением;

- медуллярный рак щитовидной железы;
- смешанные нейроэндокринные-ненейроэндокринные образования (MiNEN);
- синхронные/метахронные ненейроэндокринные опухоли [41].
- В таблице 6 представлены данные по видам РФЛП для ПЭТ/КТ в зависимости от типа NEN.

Таблица 6 – Показания для ПЭТ/КТ с различными РФЛП [41]

| Вид НЭН | ⁶⁸ Ga-DOTA-конъюгированные аналоги соматостатина | ¹⁸ F-ДОФА | ¹⁸ F-FDG |
|-----------------------------------|--|--|--|
| Медуллярный рак щитовидной железы | III (в случае, если планируется лечение аналогами соматостатина) | У пациентов с высоким уровнем кальцитонина в крови – I. У пациентов с высоким уровнем карциноэмбрионального антигена в крови – II | У пациентов с высоким уровнем кальцитонина в крови – II. У пациентов с высоким уровнем карциноэмбрионального антигена в крови – I |
| НЭН передней кишки (Foregut) | I | - | I |
| НЭН средней кишки (Midgut) | I | I | II |
| НЭН задней кишки (Hindgut) | II | II | I |
| Феохромоцитома | II/III | C SDHD-мутацией – I C SDHB-мутацией – II | C SDHD-мутацией – II C SDHB-мутацией – I |
| Параганглиома | Головы и шеи – I Живота и таза – II | Головы и шеи – II Живота и таза – I | Головы и шеи – III Живота и таза – III |
| Карцинома неизвестной локализации | Если предполагается НЭН передней кишки – I | Если предполагается НЭН средней кишки – II | Для обнаружения ненейроэндокринной опухоли – I |
| Нейробластома | - | I | Большой возраст, поздняя стадия, NMYC-амплификация – I |
| Гиперинсулинизм у детей | - | I | - |

Примечание – I – препарат первого выбора; II – препарат второго выбора; III – препарат третьего выбора.

Из передней кишки в процессе эмбриогенеза формируются глотка, пищевод, желудок, проксимальная часть двенадцатиперстной кишки (до большого сосочка), печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, органы дыхательной системы; из средней кишки – дистальная часть двенадцатиперстной кишки, тощая, подвздошная кишка, проксимальная часть ободочной кишки (до селезеночного изгиба); из задней кишки – дистальная часть ободочной кишки, сигмовидная кишка, прямая кишка

ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-конъюгированными пептидами (^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE)

В настоящее время в Российской Федерации не так много медицинских учреждений, в которых возможно проведение ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, меченными Ga-68. Однако развитие не стоит на месте и в ближайшем будущем с большой долей вероятности данные исследования будут более доступны для пациентов в России.

Основой применения ^{68}Ga -конъюгированных пептидов для диагностики при опухолях, экспрессирующих соматостатиновые рецепторы, является высокая аффинность этих соединений к данным рецепторам.

В настоящее время с диагностическими целями применяют следующие ^{68}Ga -DOTA-конъюгированные пептиды: ^{68}Ga -DOTA-TOC – ^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr³-octreotide; ^{68}Ga -DOTA-NOC – ^{68}Ga -DOTA⁰-1NaI³-octreotide; ^{68}Ga -DOTA-TATE – ^{68}Ga -DOTA⁰-Tyr³-octreotate.

^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE могут связываться с рецепторами соматостатина 2-го подтипа. Однако они имеют различную аффинность к другим видам соматостатиновых рецепторов. ^{68}Ga -DOTA-NOC имеет высокое сродство к соматостатиновым рецепторам 3 и 5, ^{68}Ga -DOTA-TOC также связывается с рецепторами соматостатина 5 (менее выражено, чем ^{68}Ga -DOTA-NOC). ^{68}Ga -DOTA-TATE имеет доминирующую аффинность к рецепторам соматостатина 2 подтипа.

Подтип 2 соматостатиновых рецепторов наиболее часто встречается в НЭН, аффинность же их к РФЛП разная (чем меньше число, тем больше аффинность): TATE (0,2 +/- 0,04); NOC (1,9 +/- 0,4); TOC (2,5 +/- 0,5).

^{68}Ga -DOTA-конъюгированные пептиды необходимо использовать для:

- определения локализации первичной опухоли и метастатического поражения;
- контроля остаточного заболевания, исключения или подтверждения прогрессирования и рецидива;
- оценки соматостатин-рецепторного статуса (визуальная и полуколичественная оценка);
- отбора пациентов с метастатическим поражением для соматостатин-рецепторной радионуклидной терапии (с ^{177}Lu - или ^{90}Y -DOTA-пептидами).

Также возможна оценка ответа на терапию с помощью ^{68}Ga -DOTA-конъюгированных пептидов, однако необходимо учитывать, что изменение рецепторного статуса не всегда означает ответ на лечение.

Чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-конъюгированными пептидами значительно различается в зависимости от типов опухоли. Чувствительность может понижаться при применении пациентом терапевтических доз октреотида.

Синтез и контроль качества

В настоящее время ни генераторы $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$, ни DOTA-конъюгированные пептиды не имеют регистрационного удостоверения на территории РФ и, следовательно, должны быть изготовлены с учетом национальных правил [69] и правил надлежащей производственной практики [77].

Применяются различные типы генераторов $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ (в каждом из которых присутствует сильноокислый раствор соляной кислоты 0,05–1N HCl) [41]. Для синтеза DOTA-конъюгированных пептидов были разработаны и используются различные методики, обычно в виде полуавтоматических или полностью автоматизированных систем. Они основаны на предварительной очистке и концентрации элюата генератора с использованием анионообменной [42, 43] / катионообменной техники [44, 45] либо используют фракцию генератора элюата непосредственно для радиоактивной метки [46, 47]. Радиомаркировка выполняется с использованием подходящего буфера при повышенной температуре с последующей хроматографической очисткой раствора радиомаркировки с использованием картриджа C18 и соответствующей асептической формулы. Используемый метод должен гарантировать, что уровень ^{68}Ge в конечном препарате ниже 0,001% от радиоактивности ^{68}Ga .

Параметры качества, подлежащие тестированию, могут варьироваться в зависимости от применяемой методики и в настоящее время определены в Европейской фармакопее для ^{68}Ga -2007 DOTA-TOC.

Протоколы контроля качества должны включать тесты на радионуклидную чистоту, радиохимическую чистоту, химическую чистоту (буфер, растворители), а также тесты на стерильность и эндотоксины с использованием проверенных методов.

Фармакокинетика и фармакодинамика

^{68}Ga -DOTA-конъюгированные пептиды быстро выводятся из крови. Артериальное выведение активности биэкспоненциальное, через 4 часа после введения препарат не определяется в ликворе и моче. Накопление в опухоли максимальное через 70+20 минут после введения. Максимальное поглощение активности почками в течение периода времени после инъекции составляет в среднем менее 50% поглощения селезенкой. Выведение происходит почти полностью почками.

Дозиметрия и расчет вводимой активности

Активность РФЛП рекомендуется рассчитывать исходя из директив 97/43/ЕВРОАТОМ. Обычно вводится от 100 МБк до 250 МБк в зависимости от массы тела

пациента и характеристик ПЭТ-томографа. Рекомендуемая активность должна быть не менее 100 МБк. Референтные диагностические уровни рекомендуется установить на уровне 200 МБк.

Опыт в педиатрической практике крайне ограничен; при исследованиях в соответствии с рекомендациями EANM Paediatric Task Group активность необходимо уменьшить до минимально возможной с учетом веса ребенка и квантовой эффективности (чувствительности [срм/кВк имп/мин/кБк]) используемого оборудования.

Критические органы, получающие максимальную дозу – почки, мочевыводящие пути, селезенка. Переводные коэффициенты для расчета эффективной дозы для ^{68}Ga -DOTA-TOC, DOTA-NOC и DOTA-TATE составляют 0,023, 0,025 и 0,0257 мЗв/МБк соответственно [58, 61, 62].

Количество ^{68}Ga -DOTA-конъюгированных пептидов должно быть менее 50 мг для исключения клинических эффектов от введения. Препарат нельзя вводить в венозный доступ вместе с парентеральным питанием.

Перед исследованием пациенту необходимо опорожнить мочевой пузырь для уменьшения видимого накопления в мочевых путях и снижения радиационной дозы для почек и мочевых путей.

Меры предосторожности

Исследование при беременности

Использование радиофармацевтических препаратов при беременности не рекомендовано.

Применение во время лактации

В случае проведения исследования кормящей матери грудное вскармливание необходимо приостановить и возобновить тогда, когда ожидаемая доза для ребенка будет ниже 1 мЗв.

Детский возраст

При проведении исследований детям необходимо тщательно оценить возможную пользу и предполагаемые риски для пациента.

Подготовка к исследованию

Некоторые специалисты рекомендуют отмену препаратов октреотида (короткодействующих за 1 день до исследования, длительнодействующих – за 3–4 недели до исследования), однако, учитывая отсутствие достоверных данных об ухудшении визуализации при приеме препаратов октреотида, а также эффектах при отмене препаратов, многие диагностические центры в мире не рекомендуют отмену препаратов октреотида [64].

Перед исследованием нет необходимости в голодании.

Визуализация

Данные получают с использованием ПЭТ/КТ-сканера. Время получения изображения составляет от 45 до 90 мин после введения РФЛП. Согласно мировому опыту наилучшие результаты достигаются при получении изображения через 60 мин после введения РФЛП [64]. Как правило, выполняют сканирование в режиме «все тело» (от макушки до середины бедер). КТ проводят с параметрами, установленными производителем томографа, с учетом антропометрических характеристик пациента с использованием протоколов, оптимизированных медицинскими физиками медицинской организации. Рекомендуется выполнять сканирование диагностического качества.

Интерпретация результатов исследования

Рецепторы соматостатина экспрессируются многими нейроэндокринными и неэндоэндокринными клетками (как уже указано выше), таким образом различные органы могут накапливать ^{68}Ga -DOTA-конъюгированные пептиды (печень, селезенка, гипофиз, щитовидная железа, почки, надпочечники, слюнные железы, стенка желудка, кишечник). В поджелудочной железе накопление РФЛП может быть различным, т.к. для нее характерно наличие 5-и типов соматостатиновых рецепторов, однако доминируют рецепторы 2-го подтипа, локализующиеся в островках. Накопление в островках в одной зоне поджелудочной железы (наиболее часто в головке) может имитировать новообразование. Предстательная железа и железистая ткань легких могут демонстрировать диффузный низкоинтенсивный захват РФЛП.

Накопление ^{68}Ga -DOTA-конъюгированных пептидов в структурах, которые физиологически не накапливают данный РФЛП, или накопление, превышающее фоновую активность, можно считать патологическими. Отграниченные очаги накопления РФЛП, более интенсивные по сравнению с накоплением в печени, интерпретируют как очаги повышенной экспрессии соматостатиновых рецепторов, что подозрительно на новообразование. Линейное нефокальное накопление РФЛП в кишечнике с вариабельной интенсивностью считают физиологическим. В поджелудочной железе возможно различное физиологическое поглощение, в том числе с фокусными областями, чаще всего в головке поджелудочной железы.

Интенсивное накопление РФЛП наблюдается в селезенке (а также в дополнительных селезенках), почках и гипофизе. Накопление в печени можно сравнить с интенсивностью в селезенке. Щитовидная железа и слюнные железы накапливают РФЛП с низкой интенсивностью.

Терапия октреотидом или эндогенная продукция соматостатина (опухолью) может мешать обнаружению новообразования (уменьшая или усиливая накопление в опухоли).

Различная опухолевая дифференциация и гетерогенная экспрессия подтипов рецепторов соматостатина могут влиять на сродство к ^{68}Ga -DOTA-конъюгированным пептидам и, следовательно, на диагностическую эффективность.

Обнаружение очага патологического накопления РФЛП при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -конъюгированными пептидами отражает повышенную плотность рецепторов соматостатина, но не означает злокачественное заболевание, т.к. поглощение специфично не только для злокачественных опухолей. При наличии очага патологического накопления следует учитывать возможность наличия других заболеваний, для которых характерен высокий соматостатиновый статус (например, менингиома, активированные лимфоциты в местах воспаления).

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА

^{18}F -ДОФА является синтетическим аналогом предшественника норадреналина-фенилаланина, меченный позитрон-излучающим изотопом ^{18}F .

В Российской Федерации на данный момент существуют единичные медицинские организации, проводящие ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА. В США ^{18}F -ДОФА в настоящее время используется только в клинических испытаниях. Однако во многих странах ^{18}F -ДОФА выпускается в виде стерильного бесцветного или бледно-желтого раствора для внутривенного применения.

В основе фармакодинамики этого РФЛП лежит способность клеток нейроэктодермального происхождения к продукции катехоламинов и их депонированию в секреторных гранулах. Нейроэндокринные опухоли могут поглощать и декарбоксилировать аминокислоты, такие как дигидроксифенилаланин (ДОФА). Это свойство зависит от активности декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (AADC). ДОФА, предшественник всех эндогенных катехоламинов, поглощается благодаря переносчикам L-аминокислот (LAT), в первую очередь LAT1. ^{18}F -ДОФА превращается в ^{18}F -допамин (^{18}F -DA) с помощью AADC и хранится в нейросекреторных гранулах.

Согласно рекомендациям EANM от 2019 года ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА может использоваться как для стадирования, оценки распространенности медуллярного рака щитовидной железы, так и в процессе динамического наблюдения, при оценке ответа на лечение. Наилучшие показатели чувствительности и специфичности достигаются при проведении исследования пациентам с базальным уровнем кальцитонина более 150 пг/мл или временем удвоения кальцитонина менее 2-х лет. Второй линией диагностики считается ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-конъюгированными пептидами или соматостатин-рецепторная скintiграфия ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -октреотид).

Другой чрезвычайно важной областью применения является дифференциальная диагностика диффузных и фокальных форм врожденного гиперинсулинизма. В отсутствие РФЛП глюкагон-подобного пептида 1 типа (GLP-1; Exendin-4), меченного ^{68}Ga , на территории Российской Федерации и при низкой информативности соматостатин-рецепторных исследований, ^{18}F -ДОФА ПЭТ/КТ является практически безальтернативным.

Синтез и контроль качества

Синтез и контроль качества ^{18}F -ДОФА проводится в соответствии с требованиями, изложенными в Приказе Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2015 №211 н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях» [69].

До 2016 года ^{18}F -ДОФА получали только посредством электрофильного синтеза, который требует до 4 часов, однако для данного метода характерен низкий выход продукта синтеза (11–25% [50, 51]). Поскольку он приготовлен в кислотном растворе, электрофильно полученный ^{18}F -ДОФА необходимо нейтрализовать с использованием набора бикарбонатного буфера, поставляемого производителем перед введением. Значение pH должно составлять от 4,0 до 5,0.

В 2016 году была проведена валидация процедуры нуклеофильного синтеза ^{18}F -ДОФА, что значительно улучшило устойчивость радиоактивной метки. Это увеличило ее выход и обеспечило готовый к применению РФЛП, который остается стабильным в течение 12 часов.

В настоящее время ^{18}F -ДОФА не зарегистрирован в реестре лекарственных средств, соответственно, препарат должен быть изготовлен с учетом национальных правил [69] и правил надлежащей производственной практики [77].

По мнению ряда исследователей дополнительного контроля качества не требуется [30]. Накопление ^{18}F -ДОФА в полосатом теле свидетельствует о целостности меченой молекулы и может использоваться в качестве внутреннего контроля качества. Однако мы рекомендуем проводить стандартные протоколы контроля качества, включающие тесты на радионуклидную чистоту, радиохимическую чистоту, химическую чистоту (буфер, растворители), а также тесты на стерильность и эндотоксины с использованием проверенных методов.

Фармакокинетика и фармакодинамика

После внутривенного введения ^{18}F -ДОФА специфически захватывается нейроэндокринной тканью и следует по пути метаболизма L-3,4-ДОФА (L-ДОФА). ^{18}F -ДОФА метаболизируется с помощью катехол-О-метилтрансферазы (COMT) и AADC. Таким образом, РФЛП быстро превращается в ^{18}F -допамин (^{18}F -DA), задерживается в нейросекреторных гранулах. Физиологическое (нормальное) биораспределение ^{18}F -ДОФА отмечается в базальных ганглиях, печени, в крючковидном отростке ПЖ и менее интенсивно – в области ее тела и хвоста, а также надпочечниках. Поскольку РФЛП экскретируется из организма человека через гепатобилиарную и мочевыделительную системы, то высокая аккумуляция ^{18}F -ДОФА наблюдается в желчном пузыре, желчных путях, почках, мочеточниках и мочевом пузыре. Минимальную физиологическую гиперфиксацию РФЛП можно обнаружить в сердечной и скелетных мышцах, молочных железах, ротовой полости, пищеводе и кишечнике [72, 73]. У детей может наблюдаться повышенное накопление ^{18}F -ДОФА в зонах роста костей [74].

Нейроэндокринные опухоли быстро накапливают ^{18}F -ДОФА. Для максимально хорошей визуализации опухоли получение ранних ПЭТ-изображений с использованием ^{18}F -ДОФА предпочтительно начинать через 10 минут после

инъекции РФЛП для диагностики локорегионарных метастазов медуллярного рака щитовидной железы. Для идентификации опухолевых очагов в печени, кишке или поджелудочной железе целесообразно выполнение ранних сканов через 5 минут после инъекции РФЛП. Далее происходит некоторое снижение опухолевого накопления, однако оно все еще остается на уровне 80% от максимального значения даже через 132 минуты [30, 48]. Поэтому позднее сканирование можно начинать через 30–60 минут после введения ^{18}F -ДОФА в режиме «все тело».

Для дифференциальной диагностики морфологических форм гиперинсулинизма проводится длительное сканирование: 10-минутные сканы брюшной полости через 10, 30, 40 и 50 минут после инъекции РФП.

Дозиметрия и расчет вводимой активности

Рекомендуемая активность для внутривенного введения – 2–4 МБк/кг массы тела. Вводимая активность в пересчете на стандартного пациента 140–280 МБк, не рекомендуется превышать максимальную вводимую активность более 400 МБк. У детей рекомендуемая активность РФП составляет 4 МБк/кг. Референтные диагностические уровни рекомендуется установить на уровне 300 МБк.

Дозовый коэффициент для расчета эффективной дозы для взрослых составляет 0,025 мЗв/МБк, органические дозы приведены в таблице 6 [54].

Таблица 6 – Коэффициенты для оценки органических доз при применении ^{18}F -ДОФА

| Органы | Поглощенная доза на единицу активности введенного препарата (мГр/мБк) | | |
|----------------|---|--------|-------|
| | взрослые | 15 лет | 5 лет |
| Надпочечники | 0,0099 | 0,013 | 0,031 |
| Мочевой пузырь | 0,3 | 0,38 | 0,78 |
| Кости | 0,0096 | 0,012 | 0,028 |
| Мозг | 0,0071 | 0,0088 | 0,024 |
| Грудь | 0,0067 | 0,0085 | 0,021 |
| Желчный пузырь | 0,01 | 0,013 | 0,029 |
| Желудок | 0,0095 | 0,012 | 0,028 |
| Тонкая кишка | 0,013 | 0,017 | 0,039 |
| Толстая кишка | 0,015 | 0,018 | 0,041 |
| Сердце | 0,0089 | 0,011 | 0,05 |
| Почки | 0,031 | 0,037 | 0,078 |

Продолжение таблицы 6

| | | | |
|----------------------------|--------|--------|-------|
| Печень | 0,0091 | 0,012 | 0,029 |
| Легкие | 0,0079 | 0,01 | 0,025 |
| Мышцы | 0,0099 | 0,012 | 0,03 |
| Пищевод | 0,0082 | 0,01 | 0,025 |
| Яичники | 0,017 | 0,022 | 0,047 |
| Поджелудочная железа | 0,01 | 0,013 | 0,031 |
| Красный костный мозг | 0,0098 | 0,012 | 0,027 |
| Кожа | 0,007 | 0,0085 | 0,022 |
| Селезенка | 0,0095 | 0,012 | 0,029 |
| Семенники | 0,013 | 0,018 | 0,045 |
| Тимус | 0,0082 | 0,01 | 0,025 |
| Щитовидная железа | 0,0081 | 0,01 | 0,027 |
| Матка | 0,028 | 0,033 | 0,075 |
| Остальные органы | 0,01 | 0,13 | 0,03 |
| Эффективная доза (мЗв/МБк) | 0,025 | 0,032 | 0,07 |

Перед исследованием пациенту необходимо опорожнить мочевой пузырь для уменьшения видимого накопления в мочевых путях и снижения радиационной дозы для почек и мочевых путей.

Меры предосторожности

Взаимодействия с лекарственными средствами и побочные эффекты

Существуют сведения о возможности локальной болезненности во время инъекции ^{18}F -ДОФА, полученного путем электрофильного синтеза, вероятно, из-за кислотного pH. По некоторым данным галоперидол и резерпин увеличивают и уменьшают накопление ^{18}F -ДОФА в полосатом теле соответственно [52, 53].

Исследование при беременности

Использование радиофармацевтических препаратов не рекомендовано при беременности.

Применение во время лактации

В случае проведения исследования кормящей матери грудное вскармливание следует прекратить на 12 ч после введения РФЛП.

Подготовка пациента

Подготовка к ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА требует 4-х часового голодания, чтобы избежать конкурентного связывания аминокислот из пищи с транспортером L1-типа. Отмена лекарственных препаратов при этом не требуется.

Некоторые авторы для улучшения качества радионуклидного изображения опухоли перед исследованием пациенту назначают прием препарата «Карбидопа»-ингибитора L-аминокислотной декарбоксилазы, который препятствует внутриклеточным метаболическим превращениям ^{18}F -ДОФА и способствует его накоплению в патологическом очаге и уменьшению физиологического поглощения РФЛП поджелудочной железой [49]. Тем не менее существует ряд публикаций, в которых необходимость приема препарата «Карбидопа» перед ПЭТ/КТ с ^{18}F -ДОФА ставится под сомнение [75]. Так, в исследовании С. Кауханена и соавторов (S. Kauhanen et al.) в 2008 г. было отмечено, что прием препарата «Карбидопа» способствовал снижению захвата РФЛП как в паренхиме поджелудочной железы, так и в инсулиномах [76]. Также следует отметить, что в настоящее время препарат «Карбидопа» (без леводопы) коммерчески недоступен.

Визуализация

Данные получают с использованием ПЭТ/КТ-сканера. Как правило, выполняют сканирование в режиме «все тело» (целиком или от основания черепа до середины бедер в зависимости от клинической ситуации). При необходимости возможно раннее сканирование области живота через 10 минут после инъекции РФЛП (например, при парагангиомах), через 10–20 минут – области шеи при MEN2 или медуллярной карциноме щитовидной железы [58, 59]. Компьютерная томография выполняется с параметрами, рекомендованными производителем томографа, с учетом антропометрических характеристик пациента, с использованием протоколов, оптимизированных медицинскими физиками медицинской организации. Рекомендуется выполнять сканирование диагностического качества.

Интерпретация результатов исследования

Физиологическое накопление ^{18}F -ДОФА характерно для базальных ганглиев, печени, поджелудочной железы (преимущественно в крючковидном отростке), надпочечников. Очень интенсивное накопление характерно для желчного пузыря, органов мочевыделительной системы; менее интенсивно (умеренно/слабо) ^{18}F -ДОФА накапливается в толстой кишке, печени, миокарде, также накопление может быть отмечено в молочных железах, полости рта, пищеводе.

Накопление РФЛП в надпочечниках, базальных ганглиях, поджелудочной железе бывает вариабельным [60]. По данным литературы у детей возможно накопление ^{18}F -ДОФА в зонах роста костей.

Любое нефизиологическое очаговое поглощение ^{18}F -ДОФА следует считать патологическим. При подозрении на параганглиому/ феохромоцитому любое нефизиологическое очаговое накопление вне надпочечников или асимметричное поглощение в надпочечниках, соответствующее изменениям структуры и размеров надпочечника, а также накопление в области надпочечников, превышающее накопление в печени, соответствующее изменениям их структуры и размеров, может считаться патологическим. Патологическую гиперфиксацию РФП могут вызывать и воспалительные процессы.

Формирование протокола исследования скинтиграфии, ОФЭКТ/КТ и ПЭТ/КТ у пациентов с нейроэндокринными новообразованиями

При оценке любых исследований (как скинтиграфии и ОФЭКТ/КТ, так и ПЭТ/КТ) необходимо учитывать следующие данные:

- показания к исследованию;
- анамнез, историю болезни пациента;
- результаты гистологического исследования новообразования;
- последние результаты лабораторных исследований (маркеры опухоли, хромогранин А, нейронспецифическая енолаза, специфические маркеры при функциональных НЭН);
- результаты предшествующих методов визуализации;
- особенности физиологического распределения РФЛП;
- соответствие очагов повышенного накопления РФЛП изменениям по данным совмещенной КТ или МРТ (а также по данным других методов визуализации – КТ, МРТ, УЗИ);
- интенсивность поглощения РФЛП;
- причины ложноотрицательных результатов;
- причины ложноположительных результатов.

Врач-радиолог в описании должен указать: краткую историю болезни пациента, включая проведенное лечение, тип и дату обследования, подготовку пациента, вид РФП, назначенную активность и способ введения РФЛП, время визуализации, область исследования, особенности проведения визуализации (если таковые имеются). Также в описание рекомендуется включать результаты лабораторных исследований и методов диагностической визуализации, результаты гистологического исследования, которые учитывались при интерпретации описываемого исследования.

В заключении необходимо описать полученные результаты (локализацию, размер очага поражения, интенсивность накопления РФЛП и т.д.) и сравнительные данные (с предыдущими ПЭТ и радионуклидными исследованиями, если выполнялись, а также с другими методами визуализации, если это уместно в конкретном случае). При необходимости врач-радиолог может рекомендовать проведение дополнительного обследования. Примеры оформления протоколов заключений приведены в приложении к данным методическим рекомендациям.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленных рекомендациях подробно не рассмотрена ПЭТ/КТ-диагностика с ^{18}F -ФДГ. Метод активно применяется всеми отделениями радионуклидной диагностики нашей страны, однако показания к нему у пациентов с НЭН определяются индивидуально.

Молекулярная визуализация НЭН играет важную роль в определении как локализации первичной опухоли, дифференциальной диагностике с другими заболеваниями, так и в оценке распространенности заболевания, а в ряде случаев – и в оценке эффекта проведенного лечения и выявлении прогрессирования. Методы ядерной медицины дополняют, а зачастую являются единственным возможным вариантом визуализации НЭН. Лечащему врачу следует планировать выполнение диагностического исследования совместно с врачом-радиологом для выбора подходящего препарата и адекватной подготовки пациента к исследованию.

Ядерная медицина на сегодняшний день – одна из самых активно развивающихся областей медицины, практически ежегодно исследуются и регистрируются новые РФЛП. В Российской Федерации необходимо развивать это направление для расширения применения уже существующих методов визуализации у большего количества пациентов и регистрации новых РФЛП.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Basu B, Sirohi B, Corrie P. Systemic therapy for neuroendocrine tumours of gastroenteropancreatic origin // *Endocr Relat Cancer*. 2010. Vol. 17, №1. P. 75–90.
2. Scalettar B.A., Jacobs C., Fulwiler A. et al. Hindered submicron mobility and long-term storage of presynaptic dense-core granules revealed by single-particle tracking // *Dev Neurobiol*. 2012. Vol. 72, №9. P. 1181–1195.
3. Kaltsas G.A., Besser G.M., Grossman A.B. The diagnosis and medical management of advanced neuroendocrine tumors // *Endocr Rev*. 2004. Vol. 25, №3, P. 458–511.
4. Taal B.G., Visser O. Epidemiology of neuroendocrine tumours // *Neuroendocrinology*. 2004. 80 (Suppl 1). P. 3–7.
5. Putzer D., Schullian P., Jaschke W. et al. NEN: Advancement in diagnosis and minimally invasive therapy // *Rofo*. 2020. Vol. 192, №05. P. 422–430. URL: <https://doi.org/10.1055/a-1030-4631> (дата обращения: 07.09.2020).
6. Kunz P.L., Reidy-Lagunes D., Anthony L.B. et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors // *Pancreas*. 2013. Vol. 42, №4. P. 557–577.
7. Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) // *Gut*. 2012. №61. P. 6–32.
8. Ramage J.K., de Herder W.W., Delle F.G. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for Colorectal Neuroendocrine Neoplasms // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103, №2. P. 139–143.
9. Caplin M.E., Baudin E., Ferolla P. et al. Pulmonary neuroendocrine (carcinoid) tumors: European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice for typical and atypical pulmonary carcinoids // *Ann Oncol*. 2015. Vol. 26, №8. P. 1604–1620.
10. Falconi M., Eriksson B., Kaltsas G. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103, №2. P. 153–171.
11. Shah M.H., Goldner W.S., Halfdanarson T.R. et al. NCCN Guidelines Insights: Neuroendocrine and Adrenal Tumors. Version 2.2018 // *J Natl Compr Canc Netw*. 2018. Vol. 16, №6. P. 693–702.
12. Pavel M., O'Toole D., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Distant Metastatic Disease of Intestinal, Pancreatic, Bronchial Neuroendocrine Neoplasms (NEN) and NEN of Unknown Primary Site // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103, №2. P. 172–185.

13. Pape U.F., Niederle B., Costa F. et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas) // *Neuroendocrinology*. 2016. Vol. 103, №2. P. 144–152.
14. Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D. et al. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas // *Neoplasia*. 2017. Vol. 19, №12. P. 991–1002.
15. Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D. et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system // Lyon: International Agency for Research on Cancer. World Health Organization, 2019. Vol. 3. 5th.
16. Van Essen M., Sundin A., Krenning E.P. et al. Neuroendocrine tumours: the role of imaging for diagnosis and therapy // *Nat Rev Endocrinol*. 2014. Vol.10, №2. P. 102–114. URL: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2013.246> (дата обращения: 07.09.2020).
17. Volterrani D., Orsini F., Chiacchio S. Multiagent targeting of neuroendocrine neoplasms // *Clin Transl Imaging*, 2013. №1. P. 407–421. URL: <https://doi.org/10.1007/s40336-013-0043-x> (дата обращения: 07.09.2020).
18. Bison S.M., Konijnenberg M.W., Melis M. Peptide receptor radionuclide therapy using radiolabeled somatostatin analogs: focus on future developments // *Clin Transl Imaging*. 2014. №2. P. 55–66. URL: <https://doi.org/10.1007/s40336-014-0054-2> (дата обращения: 10.09.2020).
19. Lamberts S.W., Bakker W.H., Reubi J.C. et al. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors // *N Engl J Med*. 1990. №323. P. 1246–1249. URL: <https://doi.org/10.1056/NEJM199011013231805> (дата обращения: 04.09.2020).
20. Sisson J.C., Yanik G.A. Theranostics: evolution of the radiopharmaceutical meta-iodobenzylguanidine in endocrine tumors // *Semin Nucl Med*. 2012. №42. P. 171–184. URL: https://doi.org/10.1053/j.sem_nuclmed.2011.11.004 (дата обращения: 04.09.2020).
21. Kuwert T., Schillaci O. SPECT/CT: yesterday, today, tomorrow // *Clin Transl Imaging*. 2014. №2. P. 443–444. URL: <https://doi.org/doi:10.1007/s40336-014-0088-5> (дата обращения: 01.10.2020).
22. Toumpanakis C., Kim M.K., Rinke A. et al. Combination of cross-sectional and molecular imaging studies in the localization of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *Neuroendocrinology*. 2014. №99. P. 63–74. URL: <https://doi.org/10.1159/000358727> (дата обращения: 01.10.2020).
23. Grimes J., Celler A., Birkenfeld B. et al. Patient-Specific Radiation Dosimetry of ^{99m}Tc-HYNIC-Tyr-octreotide in Neuroendocrine Tumours // *J Nucl Med*. 2011. Vol. 52, №9. P. 1474–1481.
24. Garai I., Barna S., Nagy G. et al. Limitations and pitfalls of ^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-TOC (Tectrotid) scintigraphy // *Nucl Med Rev*. 2016. Vol. 19, №2. P. 93–98. URL: <https://doi.org/10.5603/NMR.2016.0019> (дата обращения: 10.09.2020).

25. Mackie E.J., Trechsel U., Bruns C. Somatostatin receptors are restricted to a subpopulation of osteoblast-like cells during endochondral bone formation // *Development*. 1990. №110. P. 1233–1239.

26. Barbieri F., Bajetto A., Pattarozzi A. et al. Peptide receptor targeting in cancer: the somatostatin paradigm // *Int J Pept*. 2013. Vol. 2013. URL: <https://doi.org/10.1155/2013/926295> (дата обращения: 10.09.2020).

27. Freitas J.E. Adrenal cortical and medullary imaging // *Semin Nucl Med*. 1995. Vol. 25, №3. P. 235–230. URL: [https://doi.org/10.1016/s0001-2998\(95\)80013-1](https://doi.org/10.1016/s0001-2998(95)80013-1) (дата обращения: 07.09.2020).

28. Mairs R.J., Livingstone A., Gaze M.N. Prediction of accumulation of ¹³¹I-labelled meta-iodobenzylguanidine in neuroblastoma cell lines by means of reverse transcription and polymerase chain reaction // *Br J Cancer*. 1994. Vol. 70, №1. P. 97–101.

29. Decristoforo C., Mather S.J., Cholewinski W. et al. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with ¹¹¹In-labelled octreotide derivatives // *Eur J Nucl Med*. 2000. №27. P. 1318–1325. URL: <https://doi.org/10.1007/s002590000289> (дата обращения: 08.09.2020).

30. Taieb D., Hindie E., Hicks R. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019. Vol. 46, №10. P. 2112–2137.

31. Nuclear Data Services. URL: <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/MEDVChart.html> (дата обращения: 02.09.2020).

32. Ядерная медицина: физика, оборудование, технологии: учебное пособие / А.В. Хмелев. М.: НИЯУ МИФИ, 2018. 440 с.

33. Charged Particle Cross-Section Database for Medical Radioisotope Production: Diagnostic Radioisotopes and Monitor Reactions Final Report of a Coordinated Research Project IAEA-TECDOC-1211. 2001. 291 p.

34. Olivier P., Colarinha P., Fettich J. Guideline for radioiodinated MIBG scintigraphy in children // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003. Vol. 30, №5. P. B45–50.

35. Bombardieri E., Giammarile F., Aktolun C. ¹³¹I/¹²³I-metaiodobenzylguanidine (mIBG) scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. Vol. 37, № 12. P. 2436–2446.

36. Bar-Sever Z., Biassoni L., Shulkin B. Guidelines on nuclear medicine imaging in neuroblastoma // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018. Vol. 45, №11. P. 2009–2024.

37. Parisi M.T., Sandler E.D., Hattner R.S. The biodistribution of metaiodobenzylguanidine // *Semin Nucl Med*. 1992. Vol. 22, 1. P. 46–48.

38. Virgolini I. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): clinical significance of re-treatment? // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. Vol. 42, №13. P. 1949–1954.

39. Kauhanen S., Seppänen M., Ovaska J. et al. The clinical value of [^{18}F] fluoro-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in primary diagnosis, staging, and restaging of neuroendocrinotumors // *Endocr Relat Cancer*. 2009. №16. P. 255–265.

40. Binderup T., Knigge U., Loft A. et al. 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors // *Clin Cancer Res*. 2010. №16. P. 978–85.

41. Bozkurt M.F., Virgolini I., Balogova S. et al. Guideline for PET/CT imaging of neuroendocrine neoplasms with ^{68}Ga -DOTA-conjugated somatostatin receptor targeting peptides and ^{18}F -ДОФА // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017. Vol. 44, № 9 №. P. 1588–1601. URL: <https://doi.org/10.1007/s00259-017-3728-y> (дата обращения: 01.10.2020).

42. Henze M., Dimitrakopoulou-Strauss A., Milker-Zabel S. et al. Characterization of ^{68}Ga -DOTA-D-Phe 1 -Tyr 3 -octreotide kinetics in patients with me-ningiomas // *J Nucl Med*. 2005. № 46. P. 763–769.

43. Nanni C., Fantini L., Nicolini S. et al. Non FDG PET // *Clin Radiol*. 2010. №65. P. 536–548.

44. Chen W. Clinical applications of PET in brain tumors // *J Nucl Med*. 2007. № 48. P. 1468–1481.

45. Kauhanen S., Seppänen M., Minn H. et al. Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F- ДОФА) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients // *J Clin Endocrinol Metab*. 2007. № 92. P. 1237–44.

46. Traub-Weidinger T., Putzer D., von Guggenberg E. et al. Multiparametric PET imaging in thyroid malignancy characterizing tumour heterogeneity: somatostatin receptors and glucose metabolism // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015. №42. P. 1995–2001.

47. Prasad V., Ambrosini V., Hommann M. et al. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using (^{68}Ga)-DOTA-NOC receptor PET/CT // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. №37. P. 67–77.

48. Hentschel M., Rottenburger C., Boedeker C.C. et al. Is there an optimal scan time for 6-[F-18]fluoro-L-ДОФА PET in pheochromocytomas and paragangliomas? // *Clin Nucl Med*. 2012. №37. P. 24–29.

49. Timmers H.J., Hadi M., Carrasquillo J.A. et al. The effects of carbiДОФА on uptake of 6- ^{18}F - Fluoro-L-ДОФА in PET of pheochromocytoma and extraadrenal abdominal paraganglioma // *J Nucl Med*. 2007. №48. P. 1599–1606.

50. Luxen A., Perlmutter M., Bida G.T. et al. Remote, semiautomated production of 6-[^{18}F]fluoro-L-ДОФА for human studies with PET // *Int J Rad Appl Instrum A*. 1990. № 41. P. 275–81.

51. Namavari M., Bishop A., Satyamurthy N. et al. Regioselective radiofluorodestannylation with $[^{18}\text{F}]\text{F}_2$ and $[^{18}\text{F}]\text{CH}_3\text{COOF}$: a high yield synthesis of 6- $[^{18}\text{F}]\text{Fluoro-L-ДОФА}$ // *Int J Rad Appl Instrum A*. 1992. №43. P. 989–996.

52. Vernaleken I., Cumming P., Buchholz H.G. et al. Modulation of $[^{18}\text{F}]\text{fluoro-ДОФА}$ (ФДОФА) kinetics in the brain of healthy volunteers after acute haloperidol challenge // *Neuroimage*. 2006. №30. P. 1332–1339.

53. Garnett S., Firnau G., Nahmias C. et al. Striatal ДОФАmine metabolism in living monkeys examined by positron emission tomography // *Brain Res*. 1983. 280. P. 169–171.

54. ICRP. Radiation Dose to Patients from Radiopharmaceuticals: A Compendium of Current Information Related to Frequently Used Substances. ICRP Publication 128. Ann ICRP. 2015. P. 44.

55. Eriksson B., Orlefors H., Oberg K. et al. Developments in PET for the detection of endocrine tumours // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2005. №19. P. 311–324.

56. Ribeiro M.J., de Lonlay P., Delzescaux T. et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and ^{18}F -fluoro-L-ДОФА // *J Nucl Med*. 2005. №46. P. 560–566.

57. Kauhanen S., Seppänen M., Nuutila P. Premedication with carbидОФА masks positive finding of insulinoma and beta-cell hyperplasia in $[(^{18}\text{F})\text{-dihydroxyphenyl-alanine}]$ positron emission tomography // *J Clin Oncol*. 2008. №26. P. 5307–5308.

58. Beheshti M., Pocher S., Vali R. et al. The value of ^{18}F -ДОФА PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with ^{18}F -FDG PET-CT // *Eur Radiol*. 2009. №19. P. 1425–1434.

59. Soussan M., Nataf V., Kerrou K. et al. Added value of early ^{18}F -ФДОФА PET/CT acquisition time in medullary thyroid cancer // *Nucl Med Commun*. 2012. №33. P. 775–779.

60. Panagiotidis E., Alshammari A., Michopoulou S. et al. Comparison of the Impact of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT on Clinical Management in Patients with Neuroendocrine Tumors // *J Nucl Med*. 2017. №58. P. 91–96. URL: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.178095> (дата обращения: 01.10.2020).

61. Pettinato C., Sarnelli A., Di Donna M. et al. ^{68}Ga -DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2008. №35. P. 72–79.

62. Walker R.C., Smith G.T., Liu E. et al. Measured human dosimetry of ^{68}Ga -DOTATATE // *J Nucl Med*. 2013. №54. P. 855–860.

63. Проведение сцинтиграфических исследований с ^{123}I -MIBG при различных патологических состояниях организма. Раздел 1. Диагностика онкологических заболеваний / Киреева Е.Д., Ликарь Ю.Н., Смолярчук М.Я. [и др.]. М.: ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ», 2019. 34 с.

64. Virgolini I., Ambrosini V., Bomanji J.B. et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with ^{68}Ga -DOTA-conjugated peptides: ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC, ^{68}Ga -DOTA-TATE // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010. № 37. P. 2004–2010.

65. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена–филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019. илл. 250 с. URL: https://glavonco.ru/cancer_register/%D0%97%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB_2018_%D0%AD%D0%BB%D0%B5%D0%BA%D1%82%D1%80.pdf (дата обращения: 12.10.2020).

66. Клинические рекомендации по лечению нейроэндокринных опухолей / Бохан В.Ю., Бельцевич Д.Г., Вашакмадзе Л.А. [и др.]. М.: Общероссийский союз общественных объединений «Ассоциация онкологов России», 2014. 28 с. URL: <https://oncology-association.ru/docs/recomend/may2015/26vz-rek.pdf> (дата обращения: 12.10.2020).

67. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли». М.: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»; Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2018. 50 с. URL: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/neiroendokrinnye_opukholi_pr2018.pdf (дата обращения: 09.10.2020).

68. Клинические рекомендации «Нейроэндокринные опухоли». М.: Общероссийский национальный союз «Ассоциация онкологов России»; Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии»; Общественная организация «Российская Ассоциация Эндокринологов», 2020. 52 с. URL: <https://rae-org.ru/system/files/documents/pdf/neo.pdf> (дата обращения: 09.10.2020).

69. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 27.04.2015 №211н «Об утверждении порядка изготовления радиофармацевтических лекарственных препаратов непосредственно в медицинских организациях».

70. Hou X., Birkenfeld B., Piwowska-Bilska H. et al. Patient-specific dosimetry of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-Tyr3-Octreotide in children // *EJNMMI Phys*. 2017. Vol. 4, №24. URL: <https://doi.org/10.1186/s40658-017-0191-6> (дата обращения: 07.09.2020).

71. González-Vázquez A., Ferro-Flores G., Arteaga de Murphy C. et al. Biokinetics and dosimetry in patients of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-Tyr³-octreotide prepared from lyophilized kits // *Applied Radiation and Isotopes*. 2006. Vol. 64, № 7. P. 792–797. URL: <https://doi.org/10.1016/j.apradiso.2006.01.015> (дата обращения: 10.09.2020).

72. Koopmans K.P., Brouwers A.H., de Hooge M.N. et al. Carcinoid crisis after injection of 6-18F-fluorodihydroxyphenylalanine in a patient with metastatic carcinoid // *J Nucl Med*. 2005. Vol. 46. P.1240–1243.

73. Grassetto G., Massaro A., Cittadin S. et al. Kinetic of ^{18}F -ДОФА in basal ganglia of non-human primate // *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009. Suppl 2. Vol. 36. P. S469–S469.

74. Lopci E., D'Ambrosio D., Nanni C. et al. Feasibility of carbidОФА premedication in pediatric patients: a pilot study // *Cancer Biother Radiopharm.* 2012. Vol. 27. P. 729–33.

75. Imperiale A., Sebag F., Vix M. et al. 18F-ФДОФА PET/CT imaging of insulinoma revisited // *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2015. Vol. 42. P.409–418.

76. Kauhanen S., Seppänen M., Nuutila P. Premedication with carbidОФА masks positive finding of insulinoma and beta-cell hyperplasia in [(18)F]-dihydroxy-phenyl-alanine positron emission tomography // *J Clin Oncol.* 2008. Vol. 26. P. 5307–5308.

77. Приказ Минпромторга России от 14.06.2013 № 916 (ред. от 18.12.2015) «Об утверждении Правил надлежащей производственной практики».

Приложение

ПРИМЕРЫ ОФОРМЛЕНИЯ ПРОТОКОЛОВ ЗАКЛЮЧЕНИЙ

Образец оформления описания и заключения исследования «Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -МЙБГ»

Наименование исследования: сцинтиграфия и ОФЭКТ-КТ ^{123}I -МЙБГ

Дата/время исследования: 09.10.2020, 10:00

Радиофармпрепарат (РФП): ^{123}I -МЙБГ (MIBG)

Метод введения РФП: внутривенно

Введенная активность (МБк): 300 МБк

Эффективная доза: 3,9 мЗв

Тип исследования: планарная сцинтиграфия (в режиме «все тело»), ОФЭКТ-КТ (абдоминальная область)

Аппарат: GI Discovery NM/CT 670

Исследование выполнено через 24 часа после в/в введения радиофармпрепарата. На полученных планарных сцинтиграммах (всего тела) в передней и задней проекциях определяется интенсивный очаг патологического накопления РФП в проекции верхнего этажа брюшной полости левее срединной линии размерами засветки 15x25 мм.

В проекции слюнных желез, щитовидной железы, печени, желчного пузыря, селезенки, почек, мочевого пузыря и кишечника – физиологическое накопление РФП.

При ОФЭКТ-КТ брюшной полости, забрюшинного пространства, таза (без в/в контрастирования):

Надпочечники расположены типично.

Правый надпочечник обычной формы и размеров, РФП не накапливает.

В теле левого надпочечника определяется образование размерами 18x25x11 мм, плотностью 35 HU, интенсивно накапливающее РФП.

В других областях зоны исследования патологического очагового накопления радиоиндикатора не отмечается.

Заключение:

Сцинтиграфические и ОФЭКТ-КТ признаки образования левого надпочечника с повышенной адренергической активностью.

Образец оформления описания и заключения исследования «Сцинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с аналогами соматостатина»

Наименование исследования: соматостатин-рецепторная сцинтиграфия и ОФЭКТ-КТ

Дата/время исследования: 01.10.2020, 10:30

Радиофармпрепарат (РФП): ⁹⁹mTc-тектротид

Метод введения РФП: внутривенно

Введенная активность (МБк): 740 МБк

Эффективная доза: 3,8 мЗв

Тип исследования: планарная сцинтиграфия (в режиме «все тело»), ОФЭКТ-КТ (абдоминальная область)

Аппарат: G1 Discovery NM/CT 670

Исследование выполнено через 4 часа после в/в введения радиофармпрепарата. На полученных планарных сцинтиграммах (всего тела) в передней и задней проекциях определяется фокус накопления РФП в проекции верхнего этажа брюшной полости левее срединной линии размерами засветки 15x15 мм.

В других областях тела патологического очагового накопления не выявлено.

В печени, селезенке, желчном пузыре, почках, мочевом пузыре и кишечнике – физиологическое накопление РФП.

При ОФЭКТ-КТ брюшной полости (без в/в контрастирования):

На нативных КТ-сканах в теле поджелудочной железы визуализируется образование округлой формы с четкими ровными контурами 14x11x14 мм, активно накапливающее РФП.

В других областях зоны исследования патологического очагового накопления радиоиндикатора не отмечается.

Заключение:

Сцинтиграфические и ОФЭКТ-КТ-признаки образования тела поджелудочной железы с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов.

Серия «Лучшие практики лучевой и инструментальной диагностики»

Выпуск 91

Составители:

*Киреева Елена Дмитриевна
Румянцев Павел Олегович
Рыжов Сергей Анатольевич
Слащук Константин Юрьевич
Димитрова Диана Аршалуйсовна
Баранова Ольга Дмитриевна
Дегтярев Михаил Владимирович
Трухин Алексей Андреевич
Ликарь Юрий Николаевич
Рыжкова Дарья Викторовна
Станжевский Андрей Алексеевич
Рыжова Ольга Дмитриевна
Смолярчук Максим Ярославович
Морозов Сергей Павлович*

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДОВ ЯДЕРНОЙ МЕДИЦИНЫ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

Методические рекомендации

Отдел координации научной деятельности ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»
Технический редактор А.И. Овчарова
Компьютерная верстка Е.Д. Бугаенко

ГБУЗ «НПКЦ ДиТ ДЗМ»
127051, г. Москва, ул. Петровка, д. 24

