

**А.А. Маркович, С.В. Ширяев, М.О. Гончаров, А.С. Крылов, Д.А. Комановская, А.Д. Рыжков**

## **ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ СЦИНТИГРАФИИ РЕЦЕПТОРОВ СОМАТОСТАТИНА С $^{111}\text{In}$ -ОКТРЕОТИДОМ В ДИАГНОСТИКЕ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Москва. E-mail: m\_goncharov@mail.ru

А.А. Маркович – к.м.н., с.н.с.; С.В. Ширяев – д.м.н., зав. лаб., президент Онкологического общества молекулярной визуализации, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Американской коллегии ядерной медицины и молекулярной визуализации, член Общества ядерной медицины и молекулярной визуализации (США); М.О. Гончаров – врач-радиолог; А.С. Крылов – к.м.н., врач-радиолог, член Европейской ассоциации ядерной медицины и молекулярной визуализации; Д.А. Комановская – врач-радиолог; А.Д. Рыжков – д.м.н., в.н.с.

### **Реферат**

**Цель:** Изучить возможности метода сцинтиграфии рецепторов соматостатина с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом для повышения эффективности диагностики нейроэндокринных опухолей (НЭО) различных локализаций.

**Материал и методы:** В исследование было включено 125 пациентов с НЭО различных локализаций. Активность вводимого  $^{111}\text{In}$ -октреотида составляла 200–250 МБк (удельная эффективная доза 0,054 мЗв/МБк), что позволяет проводить как планарное исследование, так и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию. Исследование проводилось через 24 ч после внутривенного введения радиоиндикатора на гибридной системе ОФЭКТ/РКТ Symbia T2 (Siemens, Германия).

**Результаты:** Проанализирована эффективность сцинтиграфии с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом. Исследование значений характеристических параметров показало, что чувствительность метода составляет 73 % (95 % ДИ: 63–83 %), специфичность – 97 % (95 % ДИ: 88–100 %), точность метода 79 % (95 % ДИ: 71–87 %). Значение прогностической ценности положительного результата составляет 99 % (95 % ДИ = 94–100 %), прогностической ценности отрицательного результата – 55 % (95 % ДИ: 40–70 %).

Наблюдается высокая частота истинно положительных результатов, при этом частоты истинно и ложноотрицательных результатов достоверно не отличаются (средняя частота ложноотрицательных результатов попадает в значение доверительного интервала для частоты истинно отрицательных результатов). Метод обладает высоким значением прогностической ценности положительного результата, что дает право утверждать о высокой вероятности наличия нейроэндокринного новообразования при получении положительного результата.

**Выводы:** Метод сцинтиграфии рецепторов соматостатина с использованием отечественного меченного аналога соматостатина в диагностике НЭО обладает высокой эффективностью (эффективность метода, вычисленная как среднее значение параметров чувствительности и специфичности, составляет 85 % (95 % ДИ: 66–100 %)).

**Ключевые слова:**  $^{111}\text{In}$ -октреотид, нейроэндокринные опухоли, сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов

Поступила: 02.04.2018. Принята к публикации: 26.04.2018

### **Введение**

Ранняя диагностика злокачественных образований до сих пор является одной из первоочередных задач современной медицины. Для этого используются различные методы, в т.ч. с применением современной диагностической аппаратуры и диагностических препаратов, но существуют группы заболеваний, которые трудно диагностировать, даже используя широкий спектр новых методов исследования. Одной из таких патологий являются нейроэндокринные опухоли (НЭО).

НЭО – гетерогенная группа новообразований, происходящая из клеток диффузной нейроэндокринной системы. Продолжаются дискуссии об особенностях биологического поведения и клинико-морфологических характеристиках этих новообразований [1, 2]. На НЭО приходится, по разным данным, от 0,5 до 2,2 % от общего числа опухолей. Заболеваемость нейроэндокринными опухолями составляет 2–5 случаев на 100 тыс. человек в год [2–4]. Интерес специалистов к данной проблеме обуславливается и значительным (пятикратным в течение 30 лет) увеличением частоты НЭО. Наибольший риск заболеть этим видом опухолей приходится на возраст 50–55 лет, кроме нейроэндокринных новообразований аппендикса, которые чаще возникают в возрасте до 30 лет [5, 6]. Мужчины болеют чаще, чем женщины (соотношение составляет 2,5:1) [7–9].

Для точной диагностики лучше всего применять методы, имеющие высокую специфичность по отношению к данной группе новообразований. Так как особенностью НЭО является гиперэкспрессия рецепторов соматостатина на поверхности клеток, это позволяет использовать для их визуализации методы радионуклидной диагностики, основанные на применении рецептор-специфических радиофармацевтических препаратов (РФП). Данные методы относятся к методам функциональной визуализации и позволяют оценить жизнеспособность опухолевых тканей, количественно оценить биологическую активность [10].

Высокой диагностической эффективностью обладает радионуклидное исследование с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом. Отечественный препарат «Октреотид,  $^{111}\text{In}$ » в качестве активного носителя содержит синтетический октапептид (октреотид), являющийся аналогом гормона соматостатина. Биологическое действие соматостатина опосредуется через специальные рецепторы. Поскольку клетки опухолей нейроэндокринной системы характеризуются гиперэкспрессией рецепторов соматостатина, оправдано применение РФП на основе синтетических аналогов соматостатина в целях диагностики этих новообразований. Таким образом, сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом может быть использована для определения рецепторного статуса опухолевых клеток и позволяет выбрать оптимальную тактику лечения, помогает принять решение о целесообразности

сти биотерапии аналогами соматостатина или таргетной радионуклидной терапии, при условии высокого уровня их экспрессии и функциональной активности. Радионуклидное исследование с меченым октреотидом предоставляет уникальную информацию, которую невозможно получить другими визуализирующими методами.

Сцинтиграфия с РФП, аналогом которого является отечественный  $^{111}\text{In}$ -октреотид, уже порядка 25 лет успешно применяется в зарубежных клиниках для диагностики, в т.ч. инеירוэндокринных опухолей. Несмотря на то, что в России препарат активно используется с 2007 г., до сих пор в отечественной литературе можно встретить весьма ограниченное количество публикаций, посвященных данной тематике [11–13]. И это обусловлено, как указывалось выше, не столько низкой частотой НЭО в структуре онкологической заболеваемости, сколько, прежде всего, недостаточным числом медицинских учреждений, где возможно выполнение сцинтиграфии соматостатиновых рецепторов. Поэтому возникла необходимость в получении дополнительной информации для оценки его диагностической эффективности и особенностей фармакокинетики при практическом применении. Данная работа посвящена определению эффективности сцинтиграфии с использованием отечественного  $^{111}\text{In}$ -октреотида в комплексной диагностике нейроэндокринных опухолей различной локализации.

## Материал и методы

### Пациенты

В настоящее исследование были включены пациенты, находившиеся под наблюдением в НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина Минздрава России в период с 2007 по 2016 гг., с морфологически подтвержденными НЭО различных локализаций.

Количество включенных в исследование больных 125, из них 83 (66 %) женщины и 42 (34 %) мужчины. Средний возраст пациентов составил 50,5 лет (от 17 до 81 года). Карциноидный синдром имелся у 60 пациентов (13 мужчин и 47 женщин), у трех больных НЭО проявлялись в виде АКТГ-эктопированного синдрома (1 мужчина и 2 женщины). Данные о биохимических показателях крови были доступны для 96 больных, среди них у 11 человек были нормальные показатели, у 59 человек наблюдалось патологическое повышение уровня хромогранина А.

Среди пациентов, которым проводилось иммуногистохимическое исследование, индекс пролиферации Ki67 для диагностированных или резецированных опухолей составил не менее 2 % у 31 больного, более 2 % и не менее 15 % – у 46 пациентов, а свыше 15 % – у 25 человек.

### Подготовка пациентов к исследованию

Перед исследованием отменялся прием октреотида пролонгированного действия (за месяц до исследования) или короткого действия (за 3–4 дня). Рекомендуемый интервал между химиотерапией и проведением исследования составлял 3 нед. За день до

проведения исследования было рекомендовано сделать очистительную клизму для уменьшения фонового накопления препарата в кишечнике. Непосредственно перед исследованием пациенту необходимо опорожнить мочевой пузырь.

### Радиофармпрепарат

Октреотид выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для внутривенных инъекций. Препарат готовится из лиофилизата и раствора  $^{111}\text{In}$ -хлорида: раствор  $^{111}\text{In}$ -хлорида вводится во флакон с лиофилизатом, после растворения лиофилизата полученный раствор инкубируется 30 мин при комнатной температуре (не выше 25 °С). Готовый препарат можно использовать в течение 6 ч. Препарат связывается с рецепторами соматостатина 2 и 5 подтипов.

Радионуклид  $^{111}\text{In}$  имеет период полураспада 67,37 ч (2,8 сут). При распаде испускает гамма-кванты с энергией 0,171 и 0,245 МэВ.

Пациентам внутривенно вводился РФП с активностью 200–250 МБк. Удельная эффективная доза РФП составляет 0,054 мЗв/МБк. Таким образом, пациенты получали лучевую нагрузку 10,8–13,5 мЗв. Пациенты, которым проводилась ОФЭКТ/РКТ, дополнительно получали дозовую нагрузку, составляющую в среднем 1,84 мЗв во время рентгеновской компьютерной томографии. Суммарная лучевая нагрузка при проведении ОФЭКТ/РКТ составила 12,6–15,3 мЗв.

Лучевые нагрузки для сцинтиграфии и КТ рассчитывали согласно методическим указаниям МУ 2.6.1.3151-13 и МУ 2.6.1.2944-11 соответственно.

### Диагностическая аппаратура

В работе использован гибридный сканер Symbia T2 (Siemens, Германия), объединяющий функции гамма-сцинтиграфии и низкоэнергетичной двухсрезовой КТ (толщина среза 5 мм, шаг спирали – 1,5 мм, размер фокусного пятна согласно IAC 60 360 0,8×0,4 мм/8°, 0,8×0,7 мм/8°. Гамма-камера оборудована плоскопараллельными коллиматорами высокого разрешения для средних энергий (для поглощения рентгеновского излучения, образующегося при взаимодействии гамма-квантов и материала коллиматора) и сопряжена с рабочей станцией Syngo (Siemens, Германия) для анализа, хранения и обработки информации. Параметры ОФЭКТ: матрица 128×128, 64 угловые позиции при вращении детекторов, время записи на один угол вращения 50 с.

### Анализ характеристических параметров диагностического метода

Оценивались следующие характеристические параметры метода:

- Диагностическая чувствительность (ДЧ) – способность метода выявлять заболевание в группе больных.
- Диагностическая специфичность (ДС) – способность метода исключить заболевание в группе здоровых пациентов.
- Диагностическая точность (ДТ) – способность метода правильно выявлять больных и здоровых пациентов.

Таблица 1

Таблицы абсолютных частот наблюдений. Используется для оценки количества истинно положительных (ИП), ложноположительных (ЛП), истинно отрицательных (ИО) и ложноотрицательных (ЛО) результатов

Радионуклидное исследование с $^{111}\text{In}$ -октреотидом	Наличие НЭО			$\Sigma = a + b$
	Есть очаги	Болен	Здоров	
		ИП (a)	ЛП (b)	
Нет очагов	ЛО (c)	ИО (d)	$\Sigma = c + d$	
$\Sigma$	$\Sigma = a + c$	$\Sigma = b + d$	$\Sigma = a + b + c + d$	

- Прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР) – вероятность наличия заболевания при положительном результате теста.
- Прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР) – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате теста.
- Диагностическая эффективность (ДЭ) – параметр, характеризующий качество метода в диагностике определенной патологии.

В результате проведения исследования возможно получение положительного или отрицательного результата. После сравнения диагностического заключения исследования с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом с данными других методов, строилась четырехпольная таблица (табл. 1). При совпадении результата исследования с истинным наличием/отсутствием НЭО, в соответствующую ячейку таблицы заносилось количество таких заключений.

Характеристические параметры метода вычислялись по следующим формулам [14]:

$$\text{ДЧ} = a/(a + c); \quad (1)$$

$$\text{ДС} = d/(b + d); \quad (2)$$

$$\text{ДТ} = (a + d)/(a + b + c + d); \quad (3)$$

$$\text{ПЦПР} = a/(a + b); \quad (4)$$

$$\text{ПЦОР} = d/(c + d); \quad (5)$$

$$\text{ДЭ} = (\text{ДЧ} + \text{ДС})/2. \quad (6)$$

Далее вычислялись значения доверительных интервалов характеристических параметров метода.

### Результаты и обсуждение

Для корректной интерпретации результатов и адекватного анализа полученных данных необходимо было в первую очередь проанализировать структуру имеющейся выборки пациентов. В выборке пациентов распределение НЭО по локализациям указано на рис. 1. Из полученного распределения можно сделать вывод, что большинство очагов НЭО располагались не в кишечнике, в связи с чем их интерпретация не вызывала особых затруднений. Большая доля пациентов с метастазами из невыявленного первичного очага (НПО) говорит о том, что при интерпретации скинтиграмм необходимо особое внимание обратить на накопление препарата в брюшной полости, где может располагаться возможный первичный очаг.

Для анализа эффективности метода в первую очередь проводилась визуальная оценка скинтиграмм, по-

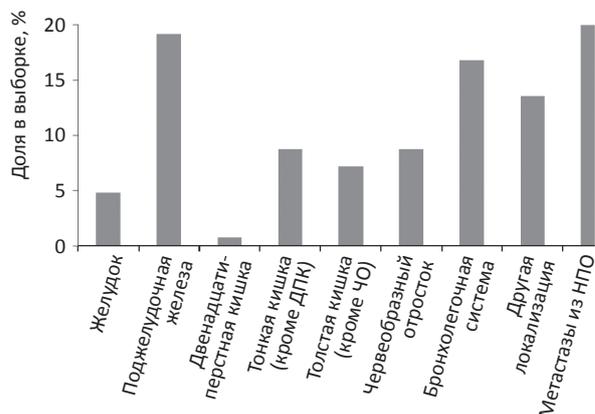


Рис. 1. Распределение нейроэндокринных опухолей по локализации в представленной выборке пациентов. ДПК – двенадцатиперстная кишка, НПО – не выявленный первичный очаг. В подпункт «другая локализация» попали случаи локализации очагов НЭО в мягких тканях, мочевыделительной системе, средостении и др.

лученных при проведении скинтиграфии рецепторов соматостатина с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом, с целью определения наличия или отсутствия очагов патологической гиперфиксации используемого РФП.

Результаты проведения исследования с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом представлены в виде скинтиграмм в режиме сканирования «всё тело» и в виде однофотонных эмиссионных компьютерных томограмм, совмещенных с рентгеновскими компьютерными томограммами. Ниже приведены примеры наиболее наглядных скинтиграмм в режиме сканирования «всё тело» (рис. 2–4).

В случае, когда при планарной скинтиграфии в режиме «всё тело» очаг визуализируется нечётко или достоверность результата сомнительна, возможна его визуализация с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии. На рис. 5 изображена эмиссионная томограмма, совмещенная с компьютерной томограммой пациента, у которого скинтиграмма в режиме «всё тело» была отрицательна, а при проведении магнитно-резонансной томографии визуализировался очаг в печени. При рентгеновской компьютерной томографии поражённая ткань печени визуально слабо отличается от нормальной (измерение радиационной плотности тканей не проводилось).

На рис. 6 изображена эмиссионная томограмма, совмещенная с компьютерной томограммой, на которой визуализированы очаги в костях, некоторые из которых видны на рентгеновской компьютерной томограмме. Благодаря исследованию ОФЭКТ визуализировано большее число метастазов, чем при проведении РКТ.

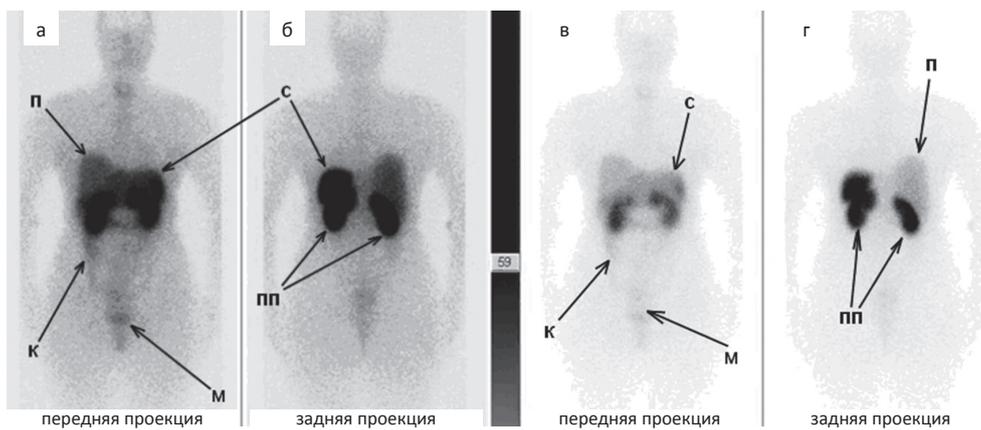


Рис. 2. Планарные сцинтиграммы (а, б, в, г), демонстрирующие физиологическое распределение препарата <sup>111</sup>In-октреотида при проведении исследования в режиме «всё тело». Наблюдается накопление препарата в печени (п), почках (пп), селезенке (с), мочевом пузыре (м), кишечнике (к)



Рис. 3. Планарные сцинтиграммы (а, б, в, г) с <sup>111</sup>In-октреотидом, демонстрирующие крупный очаг НЭО на шее. Указан стрелкой



Рис. 4. Планарные сцинтиграммы (а, б, в, г) с <sup>111</sup>In-октреотидом. Множественные метастазы НЭО (указаны стрелками) в костях (к), печени (п), мягких тканях (м). Первичный очаг (п.о.) находится в толстой кишке

Для определения эффективности сцинтиграфии с <sup>111</sup>In-октреотидом после визуальной оценки полученных сцинтиграмм вычислялось количество положительных и отрицательных результатов исследования. Проводилось сравнение с данными других

методов и определялось количество ИП, ИО, ЛП и ЛО результатов. Далее вычислялись характеристические параметры изучаемого метода для определения его эффективности.

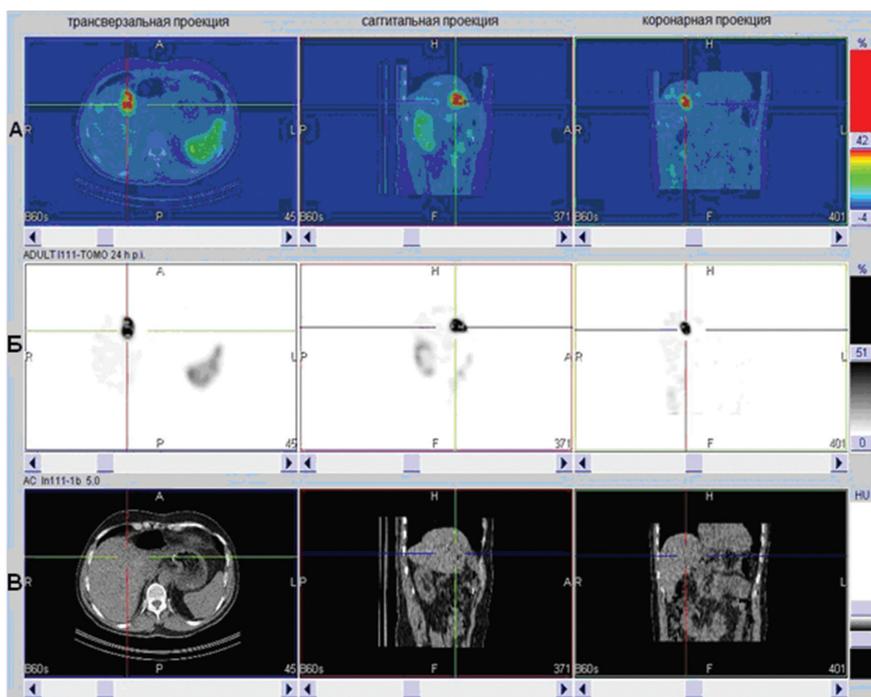


Рис. 5. ОФЭКТ/КТ живота с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (А), ОФЭКТ (Б), РКТ (В). Визуализирован метастаз НЭО в печень, не выявленный на сцинтиграммах в режиме «всё тело», но определяемый при проведении МРТ. На РКТ ткань печени визуально не изменена. Наблюдается физиологическое накопление РФП соответственно селезенке, почкам, толстой кишке

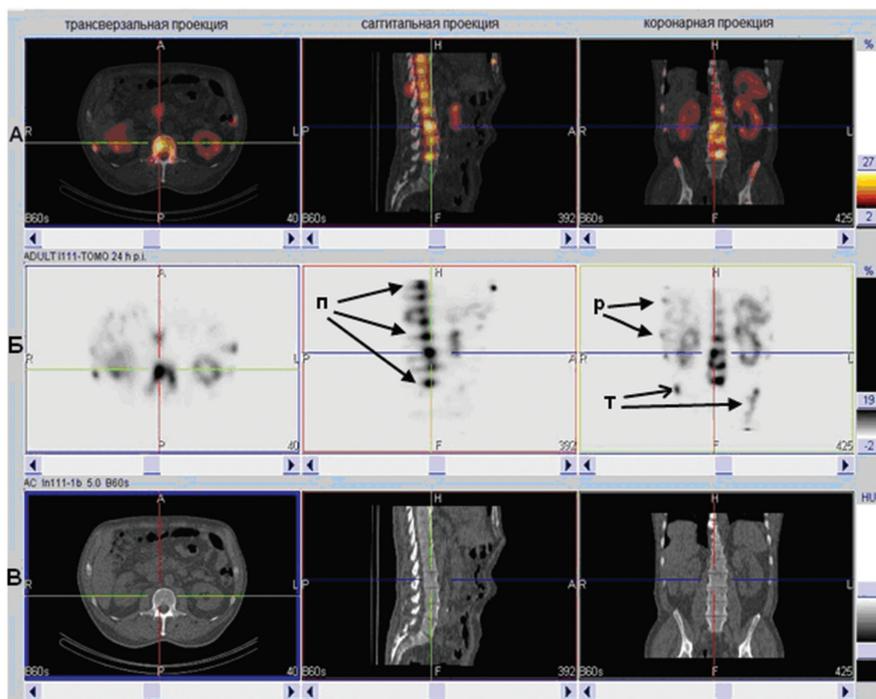


Рис. 6. ОФЭКТ/КТ живота с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом. Аксиальные срезы в режиме ОФЭКТ/РКТ (А), ОФЭКТ (Б), РКТ (В). Визуализируется множественное специфическое поражение костей (позвонок (п), костей таза (т), некоторых ребер (р)). На РКТ определяются лишь некоторые очаги. Не обнаруживается поражение ребер и костей таза, остистых отростков позвонков и тел некоторых позвонков. Наблюдается физиологическое накопление РФП соответственно селезенке, почкам, толстой кишке

Абсолютные частоты возникновения истинно и ложноположительных, а так же истинно и ложноотрицательных результатов вносились в табл. 2.

Значения характеристических параметров метода представлены на рис. 7.

Таким образом, можно сделать вывод, что исследуемый метод обладает высокой эффективностью в

диагностике НЭО (среднее значение эффективности составляет 85 %), при проведении исследования наблюдается высокая частота ИП результатов, при этом частоты ИО и ЛО результатов достоверно не отличаются (средняя частота ЛО результатов попадает в значение доверительного интервала для частоты ИО результатов).

Таблица 2

**Значения абсолютных частот результатов радионуклидного исследования с <sup>111</sup>In-октреотидом при диагностике НЭО различной локализации**

Радионуклидное исследование с <sup>111</sup> In-октреотидом	Наличие НЭО			
	Есть очаги	Болен	Здоров	Σ
Нет очагов	25	31	56	
Σ	93	32	125	

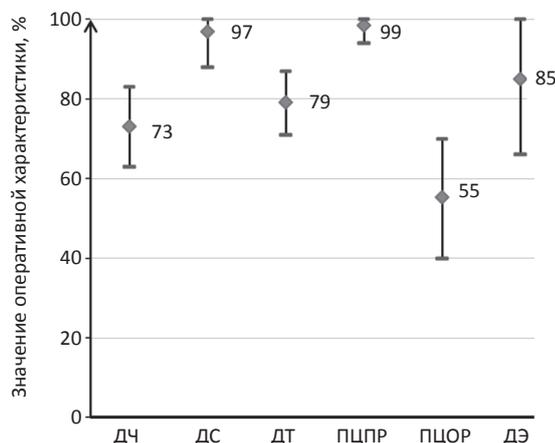


Рис. 7. Значения характеристических параметров метода сцинтиграфии с использованием <sup>111</sup>In-октреотида в диагностике НЭО различной локализации

Метод обладает высоким значением прогностической ценности положительного результата, что означает высокую вероятность наличия нейроэндокринного новообразования при получении положительного результата.

Для определения характеристических параметров сцинтиграфии с <sup>111</sup>In-октреотидом выборка пациентов составила 125 человек. Такой объем выборки позволяет получить статистически достоверные результаты на интересующем уровне значимости ( $p = 0,05$ ).

Чувствительность изучаемого метода составила 73 % (95 % ДИ = 63–83 %). Данный результат согласуется с результатами зарубежных авторов [15–17]. Сравнительно невысокие значения чувствительности объясняются наличием ЛО результатов, полученных в большинстве случаев вследствие ограничения пространственного разрешения метода (выявляются очаги диаметром только от 1,5–2 см). У некоторых пациентов с отрицательными результатами сцинтиграфии при последующем проведении лапаротомии были обнаружены мелкие очаги (диаметром до 0,5 см) диффузно разбросанные на протяжении 30–50 см тонкой кишки. Затруднение в выявлении подобных очагов обусловлено также наличием абдоминального фона, не позволяющего визуализировать мелкие очаги. В таких случаях, когда предполагаемый первичный очаг расположен в области кишечника, наиболее эффективными методами поиска новообразований являются позитронно-эмиссионная томография с применением соединений, специфичных для нейроэндокринных опухолей [18, 19], или интраоперационный поиск очагов с использо-

ванием меченных радиоактивными изотопами аналогов соматостатина и аппарата типа gamma probe [20].

Специфичность изучаемого метода, вычисленная в ходе данного исследования, составила 97 % (95 % ДИ = 88–100 %). Значение ниже 100 % получено по причине наличия ЛП результата вследствие накопления <sup>111</sup>In-октреотида в кишке (возможно, вызванное нарушением пассажа кишечного содержимого). В настоящей работе не получено ЛП результатов вследствие наличия сопутствующих заболеваний, при которых возможно накопление используемого РФП, поскольку данные о наличии таких заболеваний учитывались при анализе сцинтиграмм. Повышенное накопление изучаемого РФП в щитовидной железе пациентов с различными формами тиреоидита не принималось за положительный результат. Данные о значении специфичности соответствуют данным, полученным другими авторами [15].

Для практического применения метода важно знать значения прогностической ценности положительного и отрицательного результатов. Зная эти параметры, с определенной степенью уверенности можно говорить о наличии/отсутствии заболевания при получении положительного/отрицательного результата исследования.

Высокое значение прогностической ценности положительного результата 99 % (95 % ДИ = 94–100 %) говорит о том, что в случае получения положительного результата сцинтиграфии с <sup>111</sup>In-октреотидом с вероятностью 99 % можно говорить о наличии заболевания. В то же время, при получении отрицательного результата исследования вероятность отсутствия заболевания составляет 55 % (значение прогностической ценности отрицательного результата составляет 55 % (95 % ДИ = 40–70 %), что говорит о необходимости дальнейшего диагностического поиска. Данные, полученные в настоящей работе, хорошо согласуются с данными, полученными другими авторами, а также более ранних отечественных публикаций. Стоит заметить, что эти данные были получены на выборках малой мощности, без указания доверительных интервалов; вводимая активность была меньшей, чем в данном исследовании [5, 18].

Диагностическая точность изучаемого метода (параметр, характеризующий долю правильно поставленных диагнозов) составляет 79 % (95 % ДИ = 40–70 %), что согласуется с данными других авторов [18]. Кроме того, возможность получения большего объема информации, чем при использовании классических методов визуализации (при проведении ОФЭКТ/РКТ ткань с патологическим накоплением <sup>111</sup>In-октреотида на

рентгеновских компьютерных томограммах выглядела интактной), позволяет рекомендовать метод в качестве метода выбора при диагностике НЭО различной локализации. Это подтверждается высокой эффективностью метода (параметр, отражающий среднее значение диагностической чувствительности и специфичности), составляющей 85 % (95 % ДИ = 66–100 %).

Использование сканирования с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом позволяет адекватно оценить радикальность оперативного лечения. В частности, при проведении данной работы двум пациентам проводилось повторное исследование после оперативного вмешательства, в одном случае результат повторного исследования был идентичен первичному, что говорит о нерадикально выполненной операции; во втором случае часть очагов была удалена во время хирургической операции, но один очаг был пропущен. Таким образом, метод позволяет увеличить эффективность лечения в случаях, когда проводится оперативное вмешательство. В некоторых случаях проведение сцинтиграфии с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом позволяло выявить рецидив заболевания. В двух случаях был обнаружен первичный очаг в кишке, не выявленный ранее другими методами и впоследствии подтвержденный в ходе лапаротомии.

## Выводы

1. Исследование значений характеристических параметров метода радионуклидной диагностики НЭО с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом для первичных пациентов показало, что чувствительность метода составляет 73 % специфичность – 97 %, точность метода – 79 %. Значение prognostической ценности положительного результата составляет 99 %, prognostической ценности отрицательного результата – 55 %. Метод сцинтиграфии рецепторов соматостатина с использованием отечественного аналога соматостатина в диагностике НЭО обладает высокой эффективностью, составляющей 85 %.

2. Результаты использования отечественного аналога соматостатина, меченного  $^{111}\text{In}$ , соответствуют эффективности методики с использованием аналогичных зарубежных РФП.

3. Высокие значения положительной prognostической ценности свидетельствуют о том, что положительный результат с высокой вероятностью подтверждает наличие заболевания, но невысокое значение параметра prognostической ценности отрицательного результата не дает с уверенностью опровергнуть наличие НЭО при отрицательном результате исследования, поэтому в случае получения отрицательного результата сцинтиграфии рецепторов соматостатина необходимо продолжить диагностический поиск.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Finnerty B.M., Gray K.D., Moore M.D. et al. Epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A clinicopathologic perspective // *World J. Gastrointest. Oncol.* 2017. Vol. 9. № 9. P. 341–353. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i9.341.
2. Oronsky B., Ma P.C., Morgensztern D., Carter C.A. Nothing but NET: a review of neuroendocrine tumors and carcinomas // *Neoplasia.* 2017. Vol. 19. № 12. P. 991–1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002.

3. Горбунова В.А., Орел Н.Ф., Егоров Г.Н., Кузьминов А.Е. Высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (карциноиды) и нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы. Современный взгляд на проблему. – М.: Литтерра. 2007. 104 с.
4. Hemminki K., Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden // *Cancer.* 2001. Vol. 92. № 8. P. 2204–2210.
5. Егоров А.В., Кондрашкин С.А., Фоминых Е.В. и соавт. Аналоги соматостатина в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей // *Анналы хирургической гепатологии.* 2009. Т. 14. № 4. С. 1–7.
6. Oberg K. Neuroendocrine gastroenteropancreatic tumours – current views on diagnosis and treatment // *Eur. Oncol. Rev.* 2005. P. 1–6. URL: <https://www.iart.academy/images/letteratura/O/oberg.pdf>.
7. Симоненко В.Б. Нейроэндокринные опухоли. – М.: Медицина. 2003. 216 с.
8. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Пикин О.В. и соавт. Нейроэндокринные опухоли легких. Опыт диагностики и лечения // *Вестник Москов. онкол. общества.* 2010. Т. 11. № 572. С. 3–5.
9. Ni S.J., Sheng W.Q., Du X. Pathologic research update of colorectal neuroendocrine tumors // *World J. Gastroenterol.* 2010. Vol. 16. № 14. P. 1713–1719.
10. Yu R., Wachsman A. Imaging of neuroendocrine tumors: indications, interpretations, limits, and pitfalls // *Endocrinol. Metab. Clin. North. Amer.* 2017. Vol. 46. № 3. P. 795–814. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.04.008.
11. Ширяев С.В. Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей // *Эффективная фармакотерапия. Онкология, Гематология и Радиология.* 2010. № 3. С. 50–52.
12. Солодоцкий В.А., Иванова В.В., Панышин Г.А., Ставицкий Р.В. Возможности применения радиофармацевтического препарата «Октреотид  $^{111}\text{In}$ » в онкологической практике // *Радиология-практика.* 2010. № 4. С. 42–48.
13. Ширяев С.В., Оджарова А.А., Орел Н.Ф. и соавт. Сцинтиграфия с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом в диагностике карциноидных опухолей различных локализаций и высокодифференцированного рака поджелудочной железы // *Мед. радиол. и радиац. безопасность.* 2008. Т. 53. № 1. С. 53–62.
14. Реброва О.Ю.: Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М.: МедиаСфера. 2002. 312 с.
15. Bombardieri E., Coliva A., Maccauro M. et al. Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals // *Quart. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010. Vol. 54. № 1. P. 3–15.
16. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E. et al. Comparison of somatostatin analog and metaiodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001. Vol. 86. № 2. P. 895–902. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7194
17. Koopmans K.P., Jager P.L., Kema I.P. et al.  $^{111}\text{In}$ -octreotide is superior to  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas // *J. Nucl. Med.* 2008. Vol. 49. № 8. P. 1232–1237. DOI: 10.2967/jnumed.107.047738.
18. Gnanasegaran G., O'Doherty M.J. Imaging neuroendocrine tumours with radionuclide techniques // *Minerva Endocrinol.* 2008. Vol. 33. № 2. P. 105–126.
19. Lee S.T., Kulkarni H.R., Singh A., Baum R.P. Theranostics of neuroendocrine tumors // *Visc Med.* 2017. Vol. 33. № 5. P. 358–366. DOI: 10.1159/000480383.
20. Gay E., Vuillez J. P., Palombi O. et al. Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas // *Neurosurgery.* 2005. Vol. 57. Suppl. 1. P. 107–113.

**Для цитирования:** Маркович А.А., Ширяев С.В., Гончаров М.О., Крылов А.С., Комановская Д.А., Рыжков А.Д. Оценка эффективности сцинтиграфии рецепторов соматостатина с  $^{111}\text{In}$ -октреотидом в диагностике нейроэндокринных опухолей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность.* 2018. Т. 63. № 3. С. 44–51.

DOI: 10.12737/article\_5b179a86bf0387.39000853

## Evaluating the Effectiveness of Somatostatin Receptors Scintigraphy with <sup>111</sup>In-Octreotide in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors

A.A. Markovich, S.V. Shiryaev, M.O. Goncharov, A.S. Krylov, D.A. Komanovskaya, A.D. Ryzhkov

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: m\_goncharov@mail.ru

A.A. Markovich – PhD Med, Senior Researcher; S.V. Shiryaev – Dr. Sc. Med., Head of Lab., President of the OSMI, Member of the EANMMI, Member of the ACNMMI, Member of the SNMMI; M.O. Goncharov – Radiologist; A.S. Krylov – PhD Med., Radiologist, Member of the EANMMI; D.A. Komanovskaya – Radiologist; A.D. Ryzhkov – Dr. Sc. Med., Leading Researcher

### Abstract

**Purpose:** Exploring methods to improve diagnosis of neuroendocrine tumors (NET) in different locations using somatostatin receptors scintigraphy with <sup>111</sup>In-octreotide.

**Material and methods:** The study included 125 patients with NET in different locations. Activity of injected <sup>111</sup>In-octreotide was 200–250 MBq (effective dose – 0.054 mSv/MBq), which allows to carry out a planar study as and single photon emission computed tomography. The study was performed after 24 hours on intravenous injection of indicator on the combined SPECT/CT machine Symbia T2 (Siemens, Germany).

**Results:** In the sample of patients, NET distribution by localization is indicated in Fig. 1. The results of the study with <sup>111</sup>In-octreotide are presented in the form of scintigrams in the whole body scanning mode and in the form of single-photon emission computer tomograms combined with CT. To determine the effectiveness of scintigraphy with <sup>111</sup>In-octreotide, after a visual evaluation of the scintigrams obtained, the number of positive and negative results of the study was calculated. A comparison was made with the data of other methods and the number of TP, TN, FP, and FN results was determined. Further, the characteristic parameters of the method studied were calculated to determine its effectiveness. The study of values of characteristic parameters showed that the sensitivity was 73 % (95 % CI: 63–83 %), specificity – 97 % (95 % CI: 88–100 %) accuracy is 79 % (95 % CI: 71–87 %). The value of the positive predictive value of 99 % (95 % CI: 94–100 %), the predictive value of negative results – 55 % (95 % CI: 40–70 %).

While the study shows a high frequency of TP results, while the frequencies of the TN and FN results are not significantly different (the average frequency of the FN results falls within the confidence interval for the frequency of the TN results). The method has a high value of the prognostic value of the positive result, which gives the right to assert about the high probability of the presence of a neuroendocrine neoplasm in obtaining a positive result. In the present study, no FP results were obtained due to the presence of concomitant diseases, in which accumulation of used radiopharmaceutical is possible, since the data on the presence of such diseases were taken into account in the analysis of scintigrams. The data obtained in this paper are in good agreement with the data obtained by other authors, as well as early Russian publications. It is worth noting that the data of domestic authors were obtained on a small sample, without specifying confidence intervals; the injected activity was less than in this study. In addition, the possibility of obtaining more information than using classical imaging methods (for SPECT/CT, the tissue with the pathological accumulation of <sup>111</sup>In-octreotide appeared to be intact on CT), allows us to recommend the method as a method of choice in the diagnosis of NET of different localization.

**Conclusions:** The method of somatostatin receptors scintigraphy using domestic analogue of somatostatin in the diagnosis of NET has a high efficiency (efficiency of the method, calculated as the average value of the parameters of sensitivity and specificity of 85 % (95 % CI: 66–100 %).

**Key words:** <sup>111</sup>In-octreotide, neuroendocrine tumors, somatostatin receptor scintigraphy

### REFERENCES

1. Finnerty BM, Gray KD, Moore MD, et al. Epigenetics of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: A clinicopathologic perspective. *World J Gastrointest Oncol.* 2017;9(9):341-53. DOI: 10.4251/wjgo.v9.i9.341.
2. Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, Carter CA. Nothing But NET: A Review of Neuroendocrine Tumors and Carcinomas. *Neoplasia.* 2017;19(12):991-1002. DOI: 10.1016/j.neo.2017.09.002.
3. Gorbunova VA, Orel NF, Egorov GN, Kuzminov AE. Highly differentiated neuroendocrine tumors (carcinoids) and neuroendocrine tumors of the pancreas. A modern view of the problem. Moscow, Litterra; 2007. 104 p. Russian.
4. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer.* 2001;92(8):2204-10.
5. Egorov AV, Kondrashin SA, Fominikh EV, et al. Analogs of Somatostatin in Diagnostics and Managements of Neuroendocrine Tumors. *Annals of HPB surgery.* 2009;14(4):71-8. Russian.
6. Oberg K. Neuroendocrine Gastroenteropancreatic Tumours – current views on diagnosis and treatment. *Eur Oncol Rev.* 2005. P. 1-6. Available from: <https://www.iart.academy/images/letteratura/O/oberg.pdf>.
7. Simonenko VB. Neuroendocrine tumors. Moscow, Medicine; 2003. 216 p. Russian.
8. Trakhtenberg AH, Frank GA, Pikin OV, et al. Neuroendocrine tumors of the lungs. Experience of diagnosis and treatment. *Herald of the Moscow Cancer Society.* 2010;11(572):3-5. Russian.
9. Ni SJ, Sheng WQ, Du X. Pathologic research update of colorectal neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol.* 2010;16(14):1713-9.
10. Yu R, Wachsmann A. Imaging of Neuroendocrine Tumors: Indications, Interpretations, Limits, and Pitfalls. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(3):795-814. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.04.008.
11. Shiryaev SV. The possibilities of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of neuroendocrine tumors. *Effective pharmacotherapy. Oncology, Hematology and Radiology.* 2010;(3):50-2. Russian.
12. Solodotsky VA, Ivanova VV, Panshin GA, Stavitsky RV. Possibilities of using the radiopharmaceutical Octreotide <sup>111</sup>In in oncological practice. *Radiology-Practice.* 2010;(4):42-8. Russian.
13. Shiryaev SV, Odzharova AA, Orel NF, et al. Scintigraphy with <sup>111</sup>In-octreotide in Diagnosis of Carcinoid Tumors of Different Location and Highly-differentiated Neuroendocrine Pancreatic Cancer. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2008;53(1):53-62. Russian.
14. Rebrova OYu. Statistical analysis of medical data. Application of the STATISTICA software package. Moscow. 2002. 312 p. Russian.
15. Bombardieri E, Coliva A, Maccauro M, et al. Imaging of neuroendocrine tumours with gamma-emitting radiopharmaceuticals. *Quart J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;54(1):3-15.
16. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, et al. Comparison of somatostatin analog and meta-iodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):895-902. DOI: 10.1210/jcem.86.2.7194.
17. Koopmans KP, Jager PL, Kema IP, et al. <sup>111</sup>In-octreotide is superior to <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine for scintigraphic detection of head and neck paragangliomas. *J Nucl Med.* 2008;49(8):1232-7. DOI: 10.2967/jnumed.107.047738.
18. Gnanasegaran G, O'Doherty MJ. Imaging neuroendocrine tumours with radionuclide techniques. *Minerva Endocrinol.* 2008;33(2):105-26.
19. Lee ST, Kulkarni HR, Singh A, Baum RP. Theranostics of neuroendocrine tumors. *Visc Med.* 2017;33(5):358-66. DOI: 10.1159/000480383.
20. Gay E, Vuillez JP, Palombi O, et al. Intraoperative and postoperative gamma detection of somatostatin receptors in bone-invasive en plaque meningiomas. *Neurosurgery.* 2005;57 Suppl 1:107-13.

**For citation:** Markovich AA, Shiryaev SV, Goncharov MO, Krylov AS, Komanovskaya DA, Ryzhkov AD. Evaluating the Effectiveness of Somatostatin Receptors Scintigraphy with <sup>111</sup>In-Octreotide in the Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Medical Radiology and Radiation Safety.* 2018;63(3):44-51. Russian. DOI: 10.12737/article\_5b179a86bf0387.39000853