



ГУ РОНЦ
им. Н.Н. Блохина
РАМН

Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей

Д.м.н. С.В. ШИРЯЕВ

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) являются редкими новообразованиями, которые характеризуются наличием механизма захвата нейроаминов и/или рецепторами пептидов на клеточной мембране. Эти особенности лежат в основе клинического использования специфических радиомеченых лигандов как для визуализации, так и для терапии НЭО. Радиомеченый метайодбензилгуанидин (МИБГ) был первым радиофармпрепаратом (РФП), используемым для специфической визуализации катехоламиносекретирующих опухолей (феохромочитома, параганглиома, нейробластома). Данный РФП до сих пор остается методом выбора для диагностики и мониторинга этой группы НЭО. У больных со злокачественными опухолями сцинтиграфия с ^{123}I -МИБГ является обязательным этапом отбора пациентов для ^{131}I -МИБГ терапии.

тракта (высоко дифференцированные НЭО желудка, тощей кишки и аппендикса, происходящих из энтерохромаффинных клеток) и при некоторых продуцирующих пептиды НЭО поджелудочной железы [2]. Зарубежными исследователями было установлено, что среди продуцирующих амины опухолей существует разница по экспрессии VMAT. При продуцирующих серотонин НЭО, например, высокодифференцированные НЭО (ВДНЭО) тощей кишки и аппендикса экспрессированы преимущественно VMAT 1, в то время как при продуцирующих гистамин ВДНЭО желудка практически полностью экспрессированы VMAT 2 [3]. Проведенные исследования показали: информация о типе и степени экспрессии VMAT при НЭО будет чрезвычайно полезна для отбора пациентов, пригодных для диагностики и лечения с помощью меченого МИБГ [4]. Изучение внутриклеточного механизма включения МИБГ путем субклеточного фракционирования надпочечников собак продемонстрировало, что этот препарат накапливается в хромоаффинных гранулах цитоплазмы, являющихся специализированными органеллами, секретирующими катехоламины [5]. При дальнейшем изучении оказалось, что меченый радиоактивным йодом МИБГ пригоден для диагностики (^{123}I) и лечения (^{131}I) различных катехоламиносекретирующих опухолей, в частности феохромоцитомы и нейробластомы. Причем этот РФП интенсивно включается как в первичную опухоль, так и в метастатические очаги и рецидивы. Сцинтиграфия с МИБГ является эффективным методом локализации феохромоцито-

МИБГ имеет сходство по химической структуре с норадреналином. Первоначально этот препарат был разработан для получения изображения мозгового слоя надпочечников и сердца, то есть органов, имеющих богатую симпатическую иннервацию. Поступление норадреналина, так же как и его аналога МИБГ, в клетку осуществляется двумя путями. Первый механизм включения характерен для симпатического нейрона и осуществляется системой рецептор/транспортёр. Это специфичный вид захвата норадреналина, который имеет зависимость от наличия натрия, энергии и температуры и работает при низких концентрациях этого гормона. Кроме того, этот механизм нарушается всеми лекарственными средствами, блокирующими транспорт норадреналина. При повышении содержания гормона в действие вступает второй механизм посту-

пления норадреналина в клетки, обусловленный, как предполагается, диффузией. Этот неспецифичный путь включения гормона не зависит от наличия натрия, энергии и температуры [1]. Особое значение в механизме включения МИБГ в опухолевые клетки отводится так называемым синаптическим везикулярным протеинам: синаптический везикулярный протеин 2 (SV2), нейроэндокринный секреторный протеин 55 (NESP55) и везикулярные моноаминные транспортёры 1 и 2 (VMAT 1 и 2). SV2 экспрессирован при всех эндокринных опухолях гастроинтестинального тракта и поджелудочной железы и полностью отсутствует при аденокарциномах. NESP55 был экспрессирован при нейробластоме, феохромоцитоме надпочечников и при некоторых НЭО поджелудочной железы. VMAT 1 и 2 экспрессированы при продуцирующих амины опухолях гастроинтестинального



мы всех типов. Сюда включают спорадическую доброкачественную феохромоцитому надпочечника; спорадическую доброкачественную вненадпочечниковую феохромоцитому (функционирующую параганглиому) с локализацией на шее, в грудной клетке, брюшной полости и тазу; злокачественную феохромоцитому, в том числе метастазы в кости, печень, легкие, лимфатические узлы и другие органы, местную распространенность и рецидивы [6]. Было установлено, что ^{123}I -МИБГ более интенсивно включается в доброкачественные, односторонние надпочечниковые феохромоцитомы по сравнению со злокачественными, двухсторонними надпочечниковыми и вненадпочечниковыми опухолями. Чувствительность и специфичность сцинтиграфии с ^{123}I -МИБГ при диагностике феохромоцитомы составляют соответственно 87 и 99% [7]. При диагностике нейроblastомы у детей чувствительность и специфичность сцинтиграфии с МИБГ достигают 94 и 95% соответственно [8]. Что касается карциноидных опухолей, эффективность сцинтиграфии с МИБГ при обследовании этой группы больных оказалась более низкой и, по данным литературы, составила 61–73% [9]. Это объясняется значительной гетерогенностью карциноидных опухолей, связанной с их различным онтогенетическим происхождением. Так, было установлено: меченый МИБГ более интенсивно включается в ВДНЭО, происходящие из средней кишки (опухоль тощей и слепой кишки, особенно серотонинсекретирующие опухоли), по сравнению с ВДНЭО, развивающимися из передней кишки (опухоль желудка и поджелудочной железы) [10]. Однако, по данным других исследователей, около 70% метастатических очагов в печени при ВДНЭО накапливают меченый МИБГ. Это прежде всего относится к функционально активным метастазам, часто обуславливающим клинические проявления карциноидного синдрома [11]. Сцинтиграфия с ^{111}In - или $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -мечеными аналогами соматостатина (ДТРА-ОС, НУНИС-ТОС) стала основным методом визуализации

НЭО, особенно тех, которые обладают высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов, таких как гастроэнтеропанкреатические (ГЭП) опухоли. Эта методика рутинно используется для локализации первичной опухоли, оценки распространенности опухолевого процесса, мониторинга эффективности лечения и при отборе пациентов для радиорецепторной терапии. Октреотид является синтетическим аналогом нейропептида соматостатина, молекула которого состоит из 14 аминокислот. Биологическое действие соматостатина заключается в подавлении синтеза гормона роста, инсулина, глюкагона, гастрина, серотонина и кальцитонина. Этот нейропептид также обладает антипролиферативной активностью и подавляет ангиогенез опухолей [12]. Свою биологическую активность соматостатин реализует через свои специфические рецепторы. Большинство высокодифференцированных карциноидных опухолей и НЭО поджелудочной железы обладают повышенной экспрессией рецепторов соматостатина на поверхности своих клеток, что широко и успешно используется для диагностики и лечения этой группы опухолей [13]. В настоящее время выделяют по крайней мере 5 подтипов рецепторов соматоста-

и его пролонгированная форма Октреотид-депо. Впоследствии Октреотид был помечен диагностическими и терапевтическими радионуклидами с целью создания РФП для диагностики и лечения НЭО. Среди разработанных и изученных меченых соединений наиболее широкое применение и признание в радионуклидной диагностике НЭО получил ^{111}In -октреотид. Причем однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с использованием этого РФП имеет большую информативность по сравнению с планарной сцинтиграфией при диагностике, например, абдоминальных ВДНЭО [15]. По данным зарубежных исследователей, ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом, обладая аналогичной чувствительностью с рентгеновской компьютерной томографией (РКТ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ) (92,3%), имела более высокую специфичность (100 и 85,7% соответственно) при диагностике метастатического поражения печени у 149 больных с ГЭП НЭО, среди которых было 62 пациента с ВДНЭО [16]. Однако существует мнение: хотя сцинтиграфия с ^{111}In -октреотидом изменила стратегию визуализации НЭО и стала одной из основных методик при их диагностике, анатомо-

Меченый радиоактивным йодом МИБГ пригоден для диагностики (^{123}I) и лечения (^{131}I) различных катехоламиносекретирующих опухолей, в частности феохромоцитомы и нейроblastомы. Причем этот РФП интенсивно включается как в первичную опухоль, так и в метастатические очаги и рецидивы.

тографические методы остаются необходимыми для точной локализации сцинтиграфических находок. Тем более что чувствительность ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом существенно зависит от размеров метастазов в печень: при очагах < 7,0 мм, от 8,0 до 14,0 мм и > 15,0 мм чувствительность метода составила 22, 35 и 64% соответственно. При этом не было выявлено зависимости информативности ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом от функциональной активности мета-

тографические методы остаются необходимыми для точной локализации сцинтиграфических находок. Тем более что чувствительность ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом существенно зависит от размеров метастазов в печень: при очагах < 7,0 мм, от 8,0 до 14,0 мм и > 15,0 мм чувствительность метода составила 22, 35 и 64% соответственно. При этом не было выявлено зависимости информативности ОФЭКТ с ^{111}In -октреотидом от функциональной активности мета-



стазов в печень [17]. При анализе результатов скintiграфии с ^{111}In -октреотидом, выполненной у 160 больных ГЭП НЭО (из них 38 пациентов с ВДНЭО), было показано, что по данным радионуклидного метода у 24% больных была изменена стадия заболевания в сторону увеличения распространенности опухолевого процесса. В связи с этим у 25% пациентов было отменено ранее запланированное хирургическое лечение метастазов в печень. Авторы этой работы пришли к заключению, что скintiграфия с ^{111}In -октреотидом может быть предложена в качестве исследования первой линии у пациентов с клиническим и биологическим диагнозом ГЭП НЭО для отбора пациентов с изолированным вторичным поражением печени, пригодных для метастазэктомии [18]. В литературе представлены данные о корреляции экспрессии рецепторов соматостатина на ВДНЭО и уровней опухолевых маркеров.

и/или рецепторной (меченый октреотид) визуализации. Было установлено, что наиболее универсальным фактором, понижающим туморотропность РФП, является дедифференцировка НЭО. Причем это влияние более выражено при скintiграфии с меченым МИБГ. Другими словами, в процессе перехода злокачественных опухолей из высокодифференцированного состояния в низкодифференцированное в первую очередь происходят выраженные метаболические нарушения, а уже позже возникают изменения рецепторного статуса. По этой причине низкая дифференцировка НЭО является строго негативным фактором, предопределяющим неудовлетворительную тропность меченого МИБГ и, соответственно, неудачу визуализации таких опухолей. Кроме того, было констатируется, что на туморотропность меченого октреотида мало влияет органная принадлежность НЭО и их функциональная

графия с ^{111}In -октреотидом является наиболее эффективным методом диагностики ВДНЭО и доброкачественных (нефункционирующих) параганглиом, а скintiграфия с ^{123}I -МИБГ имеет преимущества при визуализации феохромоцитомы и злокачественной (функционально активной) параганглиомы [22].

Значительные успехи в диагностике НЭО были достигнуты в последние годы благодаря разработке высокоспецифичных РФП для позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), которые отражают различные метаболические особенности НЭО. Это касается изучения углеводного метаболизма с ^{18}F -фтордеоксиглюкозой (18F-ФДГ). Эффективность диагностики НЭО опухолей с помощью ^{18}F -ФДГ ПЭТ зависит от степени дифференцировки этих новообразований и уровня пролиферативной активности, который определяется по экспрессии антигена Ki-67. Наиболее интенсивно ^{18}F -ФДГ аккумулируют низкодифференцированные НЭО с высокой пролиферативной активностью [23].

Основываясь на концепции захвата предшественников аминов и декарбоксилирования (APUD), были разработаны меченые ^{18}F и ^{11}C предшественники серотонина: дигидрооксифенилаланин (DOPA) и 5-гидрокси-L-триптофан (5-НТР), которые наиболее эффективно применяются при исследовании больных НЭО с повышенным уровнем сыровоточного серотонина [24]. Чрезвычайно перспективным РФП является ^{68}Ga -октреотид, который, используя преимущества ПЭТ, позволяет значительно повысить чувствительность рецепторной визуализации НЭО [25].

Для радионуклидной терапии НЭО созданы и успешно применяются аналоги соматостатина, меченные терапевтическими радионуклидами ^{90}Y и ^{177}Lu [26].

В России на сегодняшний день успешно применяются отечественные ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -октреотид (ЗАО «Фарм-Синтез»). В 2011 г. планируются клинические испытания отечественного генератора ^{68}Ga , который будет использоваться для приготовления ^{68}Ga -октреотида. ☺

В России на сегодняшний день успешно применяются отечественные ^{123}I -МИБГ и ^{111}In -октреотид (ЗАО «Фарм-Синтез»). В 2011 г. планируются клинические испытания отечественного генератора ^{68}Ga , который будет использоваться для приготовления ^{68}Ga -октреотида.

Было установлено, что скintiграфия с ^{111}In -октреотидом наиболее эффективна при обследовании больных ВДНЭО, имеющих повышенные уровни 5-гидрокси-индолуксусной кислоты в суточной моче и хромаграна А в плазме крови [19]. Параллельное применение конкурирующих немеченых аналогов соматостатина, по данным большинства исследователей, не влияет на эффективность скintiграфии с ^{111}In -октреотидом, а в ряде работ констатируется даже улучшение качества изображения при таком сочетании терапевтического и диагностического препаратов [20]. Важным направлением в исследованиях является сравнительное изучение факторов, предопределяющих включение РФП в метастатические ГЭП НЭО в процессе метаболической (радиомеченый МИБГ)

активность. И наоборот, информативность скintiграфии с меченым МИБГ была более низкой при исследовании больных с панкреатическими и гастроэнтеральными НЭО, онтогенетически происходящими из передней и задней кишки, а также с функционально неактивными опухолями. По мнению исследователей, меченый МИБГ наиболее тропен к функционально активным гастроэнтеральным НЭО, опухолям, онтогенетически происходящим из средней кишки (энтерохромоаффинноклеточные опухоли), и метастазам ГЭП НЭО из невыявленного первичного очага (которым в значительной части наблюдений, по-видимому, является трудно диагностируемая опухоль тонкой кишки) [21]. В одном из крупных зарубежных обзоров констатируется: скinti-



С.В. ШИРЯЕВ

Возможности ядерной медицины в диагностике и терапии нейроэндокринных опухолей

1. *Iversen L.L.* Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission // *Br. J. Pharmacol.* Vol. 41. 1971. № 4. P. 571–591.
2. *Nilsson O., Jakobsen A.M., Kölby L. et al.* Importance of vesicle proteins in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* Vol. 1014. 2004. P. 280–283.
3. *Jakobsen A.M., Anderson P., Saglik G. et al.* Differential expression of vesicular monoamine transporter (VMAT) 1 and 2 in gastrointestinal endocrine tumors // *J. Pathol.* Vol. 195. 2001. № 4. P. 463–472.
4. *Kölby L., Bernhardt P., Levin-Jakobsen A.M. et al.* Uptake of metaiodobenzylguanidine in neuroendocrine tumors is mediated by vesicular monoamine transporters // *Br. J. Cancer.* Vol. 89. 2003. № 7. P. 1383–1388.
5. *Wieland D.M., Brown L.E., Tobes M.C.* Imaging the primate adrenal medulla with I-123 and I-131 metaiodobenzylguanidine: concise communication // *J. Nucl. Med.* Vol. 22. 1981. № 4. P. 358–364.
6. *Pucar D., Markovic S.* Nuclear medicine diagnosis of pheochromocytoma with metaiodobenzylguanidine // *Srp. Arh. Celok. Lek.* 2002. Vol. 130 (Suppl. 2). P. 20–24.
7. *Van der Harst E., de Herder W.W., Bruining H.A. et al.* [123I] Metaiodobenzylguanidine and [111In] Octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* Vol. 86. 2001. № 2. P. 685–693.
8. *Leung A., Shapiro B., Hattener R. et al.* Specificity of radioiodinated MIBG for neural crest tumors in childhood // *J. Nucl. Med.* Vol. 38. 1997. P. 1352–1357.
9. *Feldman J.M., Blinder R.A., Lucas K.J., Coleman R.E.* Iodine-131 metaiodobenzylguanidine scintigraphy of carcinoid tumors // *J. Nucl. Med.* 1986. Vol. 27. P. 1691–1696.
10. *Rufini V., Calcagni M.L., Baum R.P.* Imaging of neuroendocrine tumors // *Semin. Nucl. Med.* Vol. 36. 2006. № 3. P. 228–247.
11. *Prvulovich E.M., Stein R.C., Bomanji J.B. et al.* Iodine-131-MIBG therapy of a patient with carcinoid liver metastases // *J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 39. P. 1743–1745.
12. *Breeman W.A.P., de Jong M., Kwekkeboom D.J. et al.* Somatostatin receptor-mediated imaging and therapy: basic science, current knowledge, limitations and future perspectives // *Eur. J. Nucl. Med.* 2001. Vol. 28. P. 1421–1429.
13. *Kwekkeboom D.J., Krenning E.P.* Somatostatin receptor imaging // *Seminars in nuclear medicine.* Vol. 32. 2002. № 2. P. 84–91.
14. *Hofland L.J., Lamberts S.W.* Somatostatin receptor subtype expression in human tumors // *Ann. Oncol.* 2001. Vol. 12 (Suppl. 2). P. S31–S36.
15. *Schillaci O., Scopianaro F., Angeletti S. et al.* SPECT improves accuracy of receptor scintigraphy in abdominal carcinoid tumors // *J. Nucl. Med.* 1996. Vol. 37. P. 1452–1456.
16. *Schillaci O., Spanu A., Scopianaro F. et al.* Somatostatin receptor scintigraphy in liver metastatic detection from gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2003. Vol. 44. P. 359–368.
17. *Dromain C., de Baere T., Lumbroso J. et al.* Detection of liver metastases from endocrine tumors: A prospective comparison of somatostatin receptor scintigraphy, computed tomography, and magnetic resonance imaging // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 70–78.
18. *Lebtahi R., Cadiot G., Sarda L. et al.* Clinical impact of somatostatin receptor scintigraphy in the management of patients with neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors // *J. Nucl. Med.* 1997. Vol. 38. P. 853–858.
19. *Kälkner K.M., Janson E.T., Nilsson S. et al.* Somatostatin receptor scintigraphy in patients with carcinoid tumors: comparison between radioligand uptake and tumor markers // *Cancer res.* 1995. Vol. 55 (Suppl. 23). P. 5801–5804.
20. *Dörr U., Räth U., Sautter-Bühl M.L. et al.* Improved visualization of carcinoid liver metastases by Indium-111 pentreotide scintigraphy following treatment with cold somatostatin analogue // *Eur. J. Nucl. Med.* 1993. Vol. 20. P. 431–433.
21. *Ezziddin S., Logvinski T., Yong-Hing C. et al.* Factors predicting tracer uptake in somatostatin receptor and MIBG scintigraphy of metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors // *J. Nucl. Med.* 2006. Vol. 47. P. 223–233.
22. *Hoefnagel C.A.* Metaiodobenzylguanidine and somatostatin in oncology: role in the management of neural crest tumours // *Eur. J. Nucl. Med.* 1994. Vol. 21. P. 561–581.
23. *Adams S., Baum R., Rink T. et al.* Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumors // *Eur. J. Nucl. Med.* 1998. Vol. 25. P. 79–83.
24. *Pacak K., Eisenhofer G., Goldstein D.S.* Functional imaging of endocrine tumors: role of positron emission tomography // *Endocrine Reviews.* Vol. 25. 2004. № 4. P. 568–580.
25. *Putzer D., Gabriel M., Kendler D. et al.* Comparison of ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr3-octreotide and ¹⁸F-fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography in neuroendocrine tumor patients // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* Vol. 54. 2010. № 1. P. 68–75.
26. *Treatment with tandem [90Y] DOTA-TATE and [177Lu] DOTA-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy: preliminary results // Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* Vol. 54. 2010. № 1. P. 84–91.