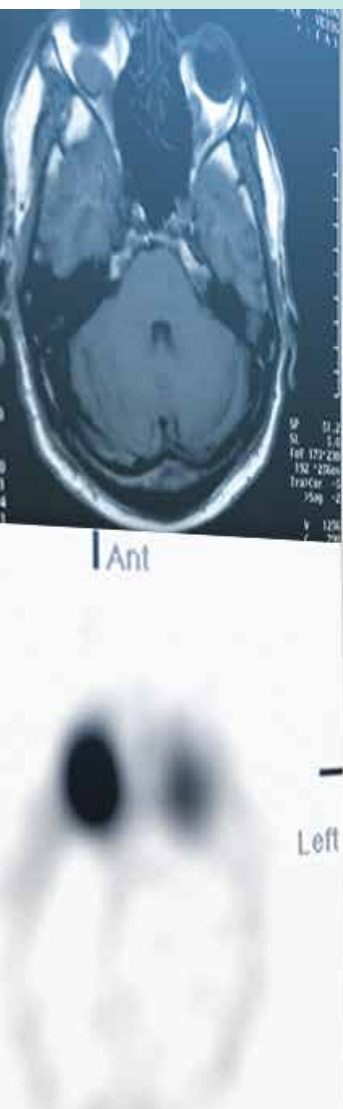




**ФАРМ  
СИНТЕЗ**

Радиофармацевтические  
препараты



РЕКОМЕНДАЦИИ  
ПО ПРОВЕДЕНИЮ ДИАГНОСТИКИ  
НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ  
ОПУХОЛЕЙ С ПОМОЩЬЮ  
РАДИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО  
ПРЕПАРАТА «ОКРЕОТИД,  $^{111}\text{In}$ »



## НЕЙРОЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ

Нейроэндокринные опухоли (далее НЭО) — это опухоли, возникающие из клеток диффузной эндокринной системы, способных поглощать предшественников биогенных аминов и их декарбоксилировать, а также продуцировать биогенные амины и/или полипептидные гормоны. Данные клетки рассеяны по всему организму и образуют комплекс, состоящий из клеток разного типа: эндокринных, паракринных, нервных, нейроэндокринных, которые продуцируют различные факторы — гормоны, пептиды и нейромедиаторы.

Согласно классификации ВОЗ (2010 г.) НЭО по степени злокачественности (G) подразделяются на три группы: G1 (высокодифференцированная НЭО, индекс пролиферации Ki-67 >2%), G2 (умеренно дифференцированная НЭО, индекс пролиферации Ki-67 2-20%) и G3 (низкодифференцированная НЭ карцинома, мелкоклеточная или крупноклеточная, индекс пролиферации Ki-67 < 20%). Символ G определяет прогноз заболевания.

Из всего многообразия нейроэндокринных опухолей (НЭО) выделяется особая группа редко встречающихся опухолей — высокодифференцированные НЭО (карциноиды) и НЭО поджелудочной железы (НЭОПЖ). Эти опухоли имеют общие характерные особенности и объединяются одинаковыми подходами к диагностике и тактике лечения. Карциноидные опухоли происходят из энтерохромаффинных клеток, расположенных по всему организму с преимущественной локализацией в подслизистом слое кишечника и крупных бронхов. Поэтому карциноиды чаще возникают в аппендиксе

(38%), тонкой кишке (23%), прямой кишке (13%), бронхах (11,5%), желудке (7%), толстой кишке (7%). В 10% случаев карциноиды функционально активны и сопровождаются карциноидным синдромом. НЭОПЖ развиваются из панкреатических островковых клеток и делятся на функционирующие и нефункционирующие. Первая группа классифицируется по продукции определенных гормонов — инсулиномы, гастриномы, ВИП-омы, глюкагономы, соматостатиномы и т.п. Нефункционирующие НЭОПЖ встречаются в 30% случаев и протекают без симптомов, связанных с продукцией гормонов.

Из общего количества, 50-75% больных НЭО имеют метастазы, преимущественной локализацией которых являются лимфатические узлы, печень и кости. Приблизительно 90% нефункционирующих НЭОПЖ и 50-60% гастрином являются злокачественными и метастазируют также преимущественно в печень и лимфатические узлы. Кроме того, существует проблема метастазов карциноидов из невыявленного первичного очага, которым в большинстве случаев может быть трудно диагностируемая опухоль тонкой кишки.

Использование традиционных анатомо-топографических методов (УЗИ, РКТ и МРТ) обследования больных НЭО позволяет с высокой чувствительностью выявлять очаговые поражения печени и увеличенные лимфоузлы. Однако эти общепринятые методы визуализации не всегда обладают достаточной специфичностью, особенно при оценке эффективности лечения и выявлении рецидивов заболевания. С другой стороны, большинство высокодифференцированных

карциноидных опухолей и НЭОПЖ обладают повышенной активностью рецепторов соматостатина на поверхности своих клеток, что широко и успешно используется для диагностики и лечения этой группы опухолей. Наиболее широкое применение и признание в радионуклидной диагностике НЭО получил Октреотид<sup>111</sup>In. Сцинтиграфия с Октреотидом<sup>111</sup>In, обладая аналогичной чувствительностью с РКТ и МРТ, демонстрирует более высокую специфичность (100% и 85,7% соответственно) при диагностике НЭО.

### Показания к исследованию с Октреотидом<sup>111</sup>In:

Взрослые пациенты (от 18 лет и старше), имеющие диагноз нейроэндокринной опухоли (далее НЭО), подтвержденный морфологическим и иммуногистохимическим исследованием, с выявленными при помощи общепринятых анатомо-топографических методов опухолевыми очагами размером более 2,0 см, или без таковых, но имеющие повышенный уровень опухолевых маркеров в сыворотке крови (хромогранин А, гастрин, серотонин).

### Задачи исследования с Октреотидом<sup>111</sup>In:

1. Оценка рецепторного статуса опухолевых очагов. В случае наличия опухолевых очагов с высокой активностью специфических рецепторов, пациенту показана биотерапия аналогами октреотида и в дальнейшем радиорецепторная терапия.

2. Оценка распространенности опухолевого процесса по лимфатическим узлам, диагностика метастазов в печени и головном мозге. Исследование с <sup>111</sup>In-октреотидом в режиме сканирования «всего тела» является особенно информативным при диагностике



специфического поражения костного мозга. Положительные находки этого метода должны подтверждаться МРТ исследованием соответствующей области или прицельной костномозговой пункцией выявленных очагов с последующим морфологическим исследованием.

3. Поиск первичного очага НЭО при наличии метастазов в печень, лимфоузлы и т.п. является важной задачей, поскольку его хирургическое удаление устраняет источник дальнейшего метастазирования.

4. Оценка эффективности проводимого лечения у пациентов, получающих химиотерапию, таргетную терапию и пептидную радиорецепторную терапию.



#### **Диагностическое исследование осуществляется в четыре этапа:**

**I.** Предварительная подготовка пациента, которая заключается в отмене приема пролонгированных аналогов соматостатина за 28 дней до исследования. Т.е. пациент проходит диагностику после 28 дня после последнего применения депонированных (месячных) форм октреотида.

**II.** Введение радиофармацевтического препарата Октреотид  $^{111}\text{In}$ . Проводится в строго указанные по графику сроки, что может быть обосновано графиком наработок и поставок в учреждение индия-111 хлорида, относительно коротким периодом полураспада, и общей загруженностью отделения радиоизотопной диагностики.

**III.** Подготовка пациента непосредственно перед исследованием после введения Октреотида  $^{111}\text{In}$  (пероральный лаваж):

- В день после введения пациенту РФП Октреотид,  $^{111}\text{In}$  после обеда показан приём первых 2 л раствора ФОРТРАНС. Упаковка ФОРТРАНСА состоит из четырех пакетов, каждый пакет растворяют в 1 л кипяченой воды. Раствор следует принимать в дозировке, равной 1 л на 15-20 кг массы тела, что примерно соответствует 3-4 л.

- Накануне вечером прием второй порции ФОРТРАНС. Ужин отменяется.

- Исследование проводится натощак на следующий день. При необходимости можно пить негазированную воду.

**IV.** Собственно диагностическое исследование с помощью радиофармацевтического препарата «Октреотид  $^{111}\text{In}$ ». Проводится на следующий день (через 24 часа) после в/в введения РФП.

Радиофармпрепарат Октреотид,  $^{111}\text{In}$  выпускается в форме лиофилизата

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

Радионуклид Индий-111 имеет период полураспада 67,37 часа (2,8 суток). При распаде испускает гамма-кванты с энергией 0,171 МэВ и 0,245 МэВ.

Введение РФП осуществляется внутривенно в положении больного «сидя» в присутствии врача-радиолога. После инъекции накладывается тугая повязка со спиртовым тампоном. Повязку и тампон пациенту рекомендуется не снимать в течение 20 минут, после чего её необходимо выбросить в специальный контейнер для радиоактивных отходов.



**ФАРМ  
СИНТЕЗ**

Радиофармацевтические  
препараты

РФП вводится активностью 200 – 250 МБк. Эффективная доза на пациента составляет 0,054 мЗв/МБк. Таким образом, пациенты получают лучевую нагрузку 10,8 — 13,5 мЗв. Пациенты, которым проводится ОФЭКТ/КТ, дополнительно получают дозовую нагрузку, составляющую до 1,84 мЗв во время рентгеновской компьютерной томографии. Суммарная лучевая нагрузка при проведении ОФЭКТ/РКТ составляет 12,6 – 15,3 мЗв.

Радионуклидное исследование проводится через 24 часа после введения РФП. Исследование выполняется на двухдетекторном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ), желательнее совмещенном с рентгеновским КТ (ОФЭКТ-КТ). На первом этапе исследования проводится сканирование «всего тела» для оценки распределения РФП во всем организме пациента. Для исследования используются параллельные коллиматоры для средних энергий общего назначения (для поглощения рентгеновского излучения, образующегося при взаимодействии материала коллиматора и гамма-квантов средних энергий). Скорость сканирования в режиме «все тело» составляет 10 см/мин, размер матрицы 256 x 1024. Окно дискриминатора настраивается на фотопик  $^{111}\text{In}$  — 171 кэВ.

При выявлении на сканограммах «всего тела» очагов патологического накопления РФП дополнительно проводятся томографические исследования соответствующих зон для более детальной визуализации и анатомической привязки этих очагов. Патологическим считается любой очаг повышенной аккумуляции РФП вне зон его физиологического распределения: селезенка, почки, мочевого пузыря (при недостаточном опорожнении), толстая кишка (при недостаточной подготовке), у некоторых больных – желчный пузырь, щитовидная железа (рис.1).



Рисунок 1

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) или ОФЭКТ, сопряженная с рентгеновской компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ) выполняется с 64 проекций с экспозицией 30 сек. на каждую, с включенным автоконтуром в режиме «step and shoot». Окно дискриминатора настраивается на оба фотопика  $^{111}\text{In}$  (171 и 245 кэВ), орбита каждого детектора составляет  $180^\circ$ , размер матрицы 128 x 128.

Реконструкция полученных срезов ОФЭКТ осуществляется с использованием алгоритма обратного проецирования фильтрованных проекций, с коэффициентом коррекции ослабления 0.15, коэффициентом отсеки фона 5.

Недиагностическая низкодозная рентгеновская компьютерная томография проводится при силе тока 30 мА, толщина среза равна 5 мм. Изображения используются в качестве анатомического ориентира.

После трехмерной реконструкции ОФЭКТ изображения с получением аксиальных, сагиттальных и корональных срезов врачом-радиологом производится более точное определение

локализации патологических очагов, а при использовании ОФЭКТ-КТ выполняется топографическая привязка этих очагов к конкретным анатомическим структурам организма (опухолевым образованиям, лимфатическим узлам, органам и тканям).

В диагностическом заключении врача-радиолога описывается точная локализация патологических очагов, которые расцениваются как очаги опухолевой ткани с активной экспрессией рецепторов соматостатина (оценка рецепторного статуса). В ряде заключений указывается возможная принадлежность одного из очагов к первичной опухоли (поиск первичного очага). При повторных исследованиях оценивается динамика патологического процесса. Уменьшение количества патологических очагов или снижение их интенсивности свидетельствует о положительном ответе на проводимое лечение (оценка эффективности терапии). При появлении новых патологических очагов констатируется прогрессирование опухолевого процесса (выявление рецидивов заболевания).

