

ISSN 1607-0763 (Print); ISSN 2408-9516 (Online)

<https://doi.org/10.24835/1607-0763-927>

Комбинированная гибридная радионуклидная визуализация метастатической нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта без выявленного первичного очага с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НУНИС-ТОС (клиническое наблюдение и обзор литературы)

© Леонтьев А.В. *, Рубцова Н.А., Халимон А.И., Антоневская Т.Л., Кулиев М.Т., Левшакова А.В., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Каприн А.Д.

МНИОИ имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, Российская Федерация

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований различных локализаций, происходящих из клеток APUD-системы и обладающих биологически активными свойствами. Несмотря на то что результаты морфологического и иммуногистохимического исследования имеют высокую прогностическую ценность при НЭО желудочно-кишечного тракта, ограничения данных методов могут привести к неточностям в определении степени злокачественности и прогноза опухолевого процесса, а также в выборе тактики лечения. Это в том числе может быть обусловлено присутствием клеток с различной степенью дифференцировки и пролиферативной активности как в пределах одного очага поражения, так и всего опухолевого процесса.

Такие свойства НЭО, как гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на поверхностных мембранах клеток и повышенный уровень гликолиза, служат основой для их радионуклидной визуализации и терапии.

Совместное применение таких гибридных методик радионуклидной диагностики, как ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ПЭТ/КТ или ОФЭКТ/КТ с радиомечеными лигандами к соматостатиновым рецепторам, позволяет косвенно оценить клеточную гетерогенность во всем объеме опухолевого процесса, что дает возможность минимизировать вышеуказанные неточности диагностики.

Нами представлено наблюдение пациента с метастатической НЭО без выявленного первичного очага, которому в рамках первичного стадирования были выполнены ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НУНИС-ТОС. В обсуждение вынесены аспекты применения радионуклидной визуализации с двумя радиофармпрепаратами у пациентов с НЭО.

Ключевые слова: нейроэндокринная опухоль, НЭО, Ki-67, соматостатиновые рецепторы, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, ФДГ

Авторы подтверждают отсутствие конфликтов интересов.

Для цитирования: Леонтьев А.В., Рубцова Н.А., Халимон А.И., Антоневская Т.Л., Кулиев М.Т., Левшакова А.В., Пылова И.В., Лазутина Т.Н., Каприн А.Д. Комбинированная гибридная радионуклидная визуализация метастатической нейроэндокринной опухоли желудочно-кишечного тракта без выявленного первичного очага с использованием ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -НУНИС-ТОС (клиническое наблюдение и обзор литературы). *Медицинская визуализация*. 2021; 25 (2): 90–97. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-927>

Поступила в редакцию: 08.07.20.

Принята к печати: 08.04.21.

Опубликована online: 01.06.21.



Dual tracer hybrid radionuclide imaging of a metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumor with unknown primary site using ^{18}F -FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC SPECT/CT (case report and literature review)

© Alexey V. Leontyev*, Natalia A. Rubtsova, Alexander I. Khalimon, Tamara L. Antonevskaya, Magomed T. Kuliev, Antonina V. Levshakova, Irina V. Pylova, Tatyana N. Lazutina, Andrey D. Kaprin

P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia; 3, 2nd Botlinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation

Neuroendocrine tumors (NET) are a heterogeneous group of neoplasms of various locations originating from the APUD system cells with biologically active properties. Although immunohistochemical assay for Ki-67 has been proved to have prognostic significance in GEP-NENs, pitfalls may lead to misjudgment of the tumor grades, prognosis and during treatment planning due to the presence of cells with varying degrees of differentiation and proliferative activity within a single lesion, as well as the entire neoplastic process. These features can affect the results of imaging and therapy planning.

An increase in the number of somatostatin receptors on the surface of membrane cells, as well as an increase in glycolysis may occur in NETs. These phenomena play role when choosing imaging methods, as well as in treatment planning.

Combined dual-tracer imaging, specifically PET/CT or SPECT/CT using labeled somatostatin analogues can be used in intermediate assessment of cellular heterogeneity in the entire neoplastic process in NENs and help to minimize diagnostic pitfalls listed above.

We present an observation of a patient with metastatic GEP-NEN of unknown primary in which ^{18}F -FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC SPECT/CT were performed for initial staging. In the framework of this, aspects of use of dual-tracer radionuclide imaging in patients with NENs are widely discussed.

Keywords: neuroendocrine tumor, NET, Ki-67, SPECT/CT, PET/CT

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest. The study had no sponsorship.

For citation: Leontyev A.V., Rubtsova N.A., Khalimon A.I., Antonevskaya T.L., Kuliev M.T., Levshakova A.V., Pylova I.V., Lazutina T.N., Kaprin A.D. Dual tracer hybrid radionuclide imaging of a metastatic gastrointestinal neuroendocrine tumor with unknown primary site using ^{18}F -FDG PET/CT and $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC SPECT/CT (case report and literature review). *Medical Visualization*. 2021; 25 (2): 90–97. <https://doi.org/10.24835/1607-0763-927>

Received: 08.07.20.

Accepted for publication: 08.04.21.

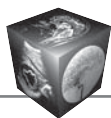
Published online: 01.06.21.

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой гетерогенную группу относительно редких эпителиальных новообразований, локализующихся в различных отделах ЖКТ, а также в поджелудочной железе (ПЖ). Планирование эффективного лечения НЭО зависит от результатов мультидисциплинарной диагностики. В зависимости от уровня экспрессии маркера пролиферативной активности Ki-67, а также митотического индекса (МИ) НЭО присваиваются различные степени злокачественности (англ. Grading), обозначаемые как G1 (Ki-67 < 3%, МИ < 2/10 HPF), G2 (Ki-67 3–20%,

МИ 2-20/10 HPF) или G3 (Ki-67 > 20%, МИ > 20/10 HPF). Кроме того, отдельно выделяют нейроэндокринную карциному (НЭК) (Ki-67 > 20%, МИ > 20/10 HPF), которая представлена мелко- и крупноклеточными вариантами, а также смешанные опухоли (mixed neuroendocrine neoplasms – MiNEN), состоящие не только из клеток нейроэндокринного происхождения. Имеет место прямая зависимость: чем выше показатели Ki-67 и МИ, тем выше степень злокачественности опухолевых клеток.

На поверхностных мембранах клеток высокодифференцированных НЭО с высокой плотностью экспрессируются соматостатиновые рецепторы (ССТР) и для радионуклидной визуализации и те-



рапии таких опухолей используются радиомеченные аналоги соматостатина. Наиболее широко применяемыми диагностическими радиофармпрепаратами (РФП) данной группы являются ^{111}In -пентетреотид и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС для ОФЭКТ/КТ и ^{68}Ga -DOTA-TATE (-ТОС, -НОС) для ПЭТ/КТ. При высокой степени злокачественности (НЭК) гликолитическая активность опухолевых клеток преобладает над экспрессией ССТР и в данном случае для визуализации целесообразно применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ. Нередки случаи, когда в пределах как одного очага поражения, так и всего опухолевого процесса присутствуют клетки с различной степенью дифференцировки и пролиферативной активности, что в свою очередь отражается на результатах визуализации. В связи с этим для формирования полной картины о распространенности и биологическом характере опухолевого процесса может быть полезно сочетанное применение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ с радиомечеными лигандами к ССТР [1].

Клиническое наблюдение

Пациент 50 лет обратился в районную поликлинику с жалобами на интермиттирующую диарею, снижение массы тела на 17 кг в течение полугода. Был заподозрен неопластический процесс, в рамках обследования проведены колоно- и гастроскопия, по результатам которых данных о наличии опухолевой патологии получено не было. При УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства были выявлены множественные гипоехогенные образования в печени, трактованные как метастатические, данных о другой очаговой патологии не получено. Пациент был госпитализирован в профильное учреждение для морфологической верификации из вышеописанных очагов. По результатам морфологического исследования и иммуногистохимического исследования (ИГХ) биоптата из образования печени был установлен диагноз НЭО Grade II с Ki-67 15%. Кроме того, при госпитализации, в рамках дообследования, по результатам иммунохемилюминесцентного анализа было обнаружено повышение уровня ракового эмбрионального антигена до 3,6 (рекуррентный интервал 0,0–2,5), Cyfra 21-1 – 2,8 (рекуррентный интервал 0,0–2,0). На основании проведенного обследования пациенту был установлен диагноз: метастатическое поражение печени без выявленного первичного очага. Далее для оценки распространенности опухолевого процесса и поиска первичного очага пациенту была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ, по результатам которой выявлены: метаболически активное метастатическое поражение забрюшинных лимфатических узлов, мультифокальное билобарное метастатическое пора-

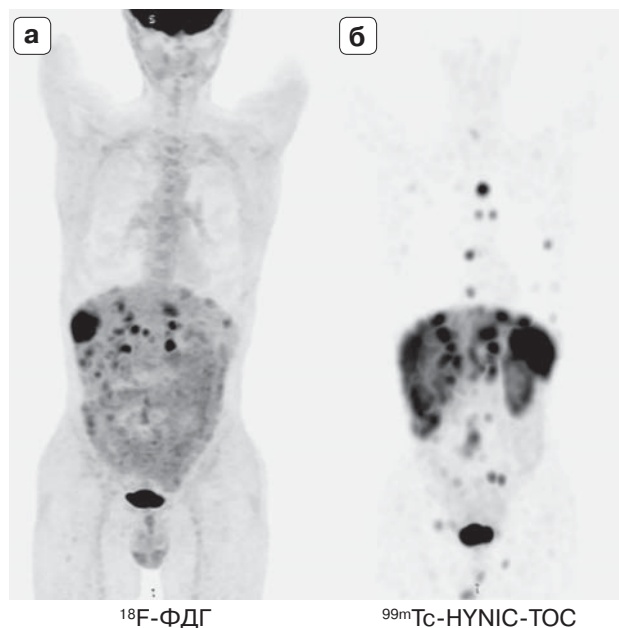


Рис. 1. ПЭТ с ^{18}F -ФДГ (а) и ОФЭКТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС (б) в режиме MIP.

Fig. 1. MIP PET ^{18}F -FDG (a) and MIP SPECT $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (b).

жение печени как с высокой, так и с фоновой метаболической активностью, а также конгломерат мезентериальных лимфатических узлов с низкой метаболической активностью (рис. 1 а, 2). Первичный очаг не был выявлен, с учетом поражения мезентериальных лимфатических узлов высказано предположение о его локализации в стенке тонкой кишки. С учетом этого, а также неоднородного метаболизма ^{18}F -ФДГ в патологических очагах было принято решение о дообследовании в объеме скintiграфии соматостатиновых рецепторов. По результатам ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС отмечена патологическая гиперфиксация РФП как в ^{18}F -ФДГ-положительных, так и ^{18}F -ФДГ-отрицательных очагах в печени, в пораженных забрюшинных лимфатических узлах и в конгломерате измененных мезентериальных лимфатических узлов (накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС визуально выше, чем ^{18}F -ФДГ). Кроме того, дополнительно были выявлены очаги патологической гиперфиксации $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС в костях, не определяемые при ПЭТ и КТ, наиболее характерные для метастатического поражения костного мозга (см. рис. 2). Однако по результатам ОФЭКТ/КТ локализацию первичного очага также не удалось установить. С учетом полученных данных пациенту по результатам врачебного консилиума была назначена терапия пролонгированной формой октреотида и полихимиотерапия в режиме ТЕМСАР.

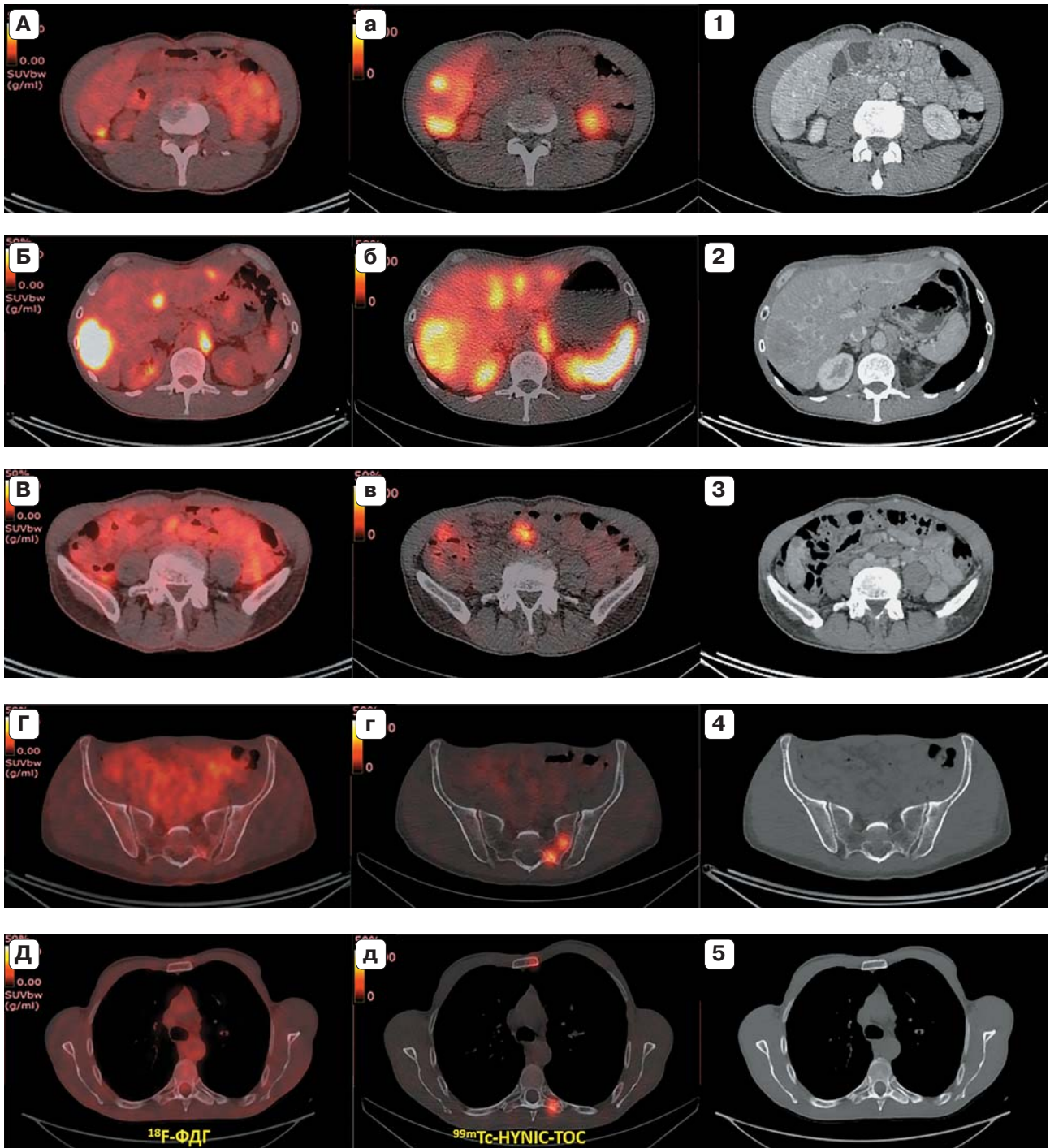
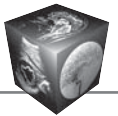
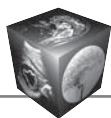


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ (А–Д), ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (а–д), КТ (1–5).

Fig. 2. MIP PET ^{18}F -FDG (A–D), MIP SPECT $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC (a–d), CT (1–5).



Обсуждение

Данное клиническое наблюдение служит примером диагностической ценности сочетания ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и радионуклидной визуализации ССТР для оценки распространенности и клеточной гетерогенности при НЭО, которые наряду с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием могут играть ключевую роль при постановке диагноза и определении лечебной тактики. Однако ввиду высокой стоимости молекулярной визуализации выбор наиболее информативной диагностической методики должен осуществляться с учетом определенных критериев. Согласно результатам серии исследований, визуализация с двумя РФП рекомендована пациентам с ВД НЭО ($\text{Ki-67} \geq 10\%$), в то время как пациентам с $\text{Ki-67} < 10\%$ и НЭК целесообразно проведение только ССТР ПЭТ/КТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ соответственно. Комбинация ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{18}F -ФДГ имела диагностическую ценность при выборе между терапией аналогами соматостатина (АСС), пептидной рецепторной радионуклидной терапией (ПРРТ) и химиотерапией (ХТ) [2] (рис. 3).

Наиболее высокой чувствительностью при оценке распространенности процесса при ВД НЭО обладает ПЭТ/КТ с такими препаратами, как ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC, ^{68}Ga -DOTA-NOC (ССТР ПЭТ/КТ). Сравнение диагностической ценности ССТР ПЭТ/КТ и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ при НЭО проведено во множестве исследований на относительно немногочисленных когортах пациентов. В исследовании N. Naswa и соавт. чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC и ^{18}F -ФДГ в рамках стадирования составила 91,4 и 42,5% соответственно. В аналогичном исследовании S. Koukouraki и соавт., где использовались ^{68}Ga -DOTA-TOC и ^{18}F -ФДГ, чувствительность составила 90 и 68% соответственно. Ограничение данных исследований

заключалось в присутствии в когортах преимущественно пациентов с ВД НЭО. S. Singarlini и соавт. оценили в своей работе показатели общей и безрецидивной выживаемости, которые были выше у пациентов с отсутствием метаболизма ^{18}F -ФДГ в опухолевых очагах вне зависимости от других прогностических факторов, таких как уровень экспрессии ССТР и, в некоторых случаях, даже Ki-67. T. Binderup и соавт. установили, что уровень накопления ^{18}F -ФДГ (с пороговым значением $\text{SUV}_{\text{max}} 3$) при ПЭТ/КТ имел более высокую прогностическую ценность в качестве предиктора прогрессирования заболевания, чем показатели Ki-67 и CgA [3–7]. P. Zhang и соавт. сравнили результаты ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{18}F -ФДГ у 83 пациентов с НЭО ЖКТ с известными степенью дифференцировки и уровнем Ki-67 для определения прогностической ценности вышеперечисленных методов. Было установлено, что чувствительность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE при определении первичных и метастатических очагов преимущественно коррелировала со степенью клеточной дифференцировки и составила 78,6, 73,3–88,9 и 37,5% для G1, G2 и G3 соответственно, в то время как чувствительность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ коррелировала как с показателями клеточной дифференцировки, так и с индексом пролиферации Ki-67 и составила 50,0, 52,6–77,8 и 77,8–100% для G1, G2 и G3 соответственно. При ПЭТ/КТ с двумя вышеуказанными РФП общая чувствительность составила 94,0% вне зависимости от степени дифференцировки и пролиферативной активности опухолевого процесса, а также локализации очага. При этом различное распределение ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{18}F -ФДГ в метастатических очагах позволило судить о гетерогенности процесса. При исследовании 41 пациента с метастатическими НЭО ЖКТ Z. Yang и соавт. выяснили, что в большинстве случаев у пациентов

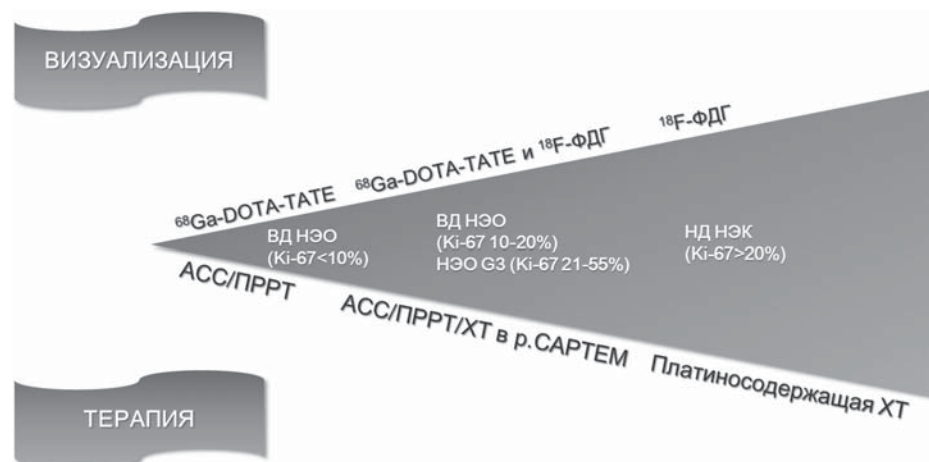


Рис. 3. Выбор метода визуализации и тактики лечения у пациентов с НЭО в зависимости от степени пролиферативной активности клеток. Цит. по [2].

Fig. 3. PET/CT imaging and treatment regime [2].



с G2 наблюдалась картина клеточной гетерогенности, наряду с этим пациенты с НЭО G1 имели гомогенную клеточную структуру опухолевого процесса [8–11].

Чувствительность других методик радионуклидной визуализации ССТР, таких как ОФЭКТ и ОФЭКТ/КТ с радиомечеными аналогами соматостатина, при выявлении первичных и метастатических очагов у пациентов с НЭО уступает ПЭТ/КТ как ввиду меньшего пространственного разрешения ОФЭКТ в сравнении с ПЭТ, так и меньшего сродства РФП для сцинтиграфии к ССТР. На сегодняшний день в Российской Федерации визуализация ССТР при помощи ПЭТ/КТ обладает ограниченной доступностью в силу необходимости дополнительного технологического обеспечения для синтеза РФП. В свою очередь ОФЭКТ/КТ является более доступной методикой благодаря большому количеству сканеров и простому алгоритму производства РФП из готовых наборов. Рядом авторов проводилась оценка диагностической эффективности сочетания ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ и ОФЭКТ/КТ с радиомечеными аналогами соматостатина у пациентов с НЭО. В данных публикациях ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-ТОС служила в качестве альтернативной ССТР ПЭТ/КТ диагностической модальности, продемонстрировавшей высокую прогностическую ценность. МРТ также применяется при стадировании НЭО и обладает большей чувствительностью, чем ОФЭКТ/КТ. Однако данный метод не позволяет определить степень экспрессии ССТР, что наряду с оценкой распространенности является важным при планировании терапии [12–15].

Морфологическая верификация и ИГХ являются “золотым стандартом” диагностики НЭО. Однако в случаях НЭО с картиной клеточной гетерогенности показатель Ki-67 может быть различным при заборе материала из разных участков даже в пределах одного очага, что затрудняет корректное определение степени злокачественности. Кроме того, значительным ограничением гистопатологических характеристик в качестве прогностических факторов является необходимость в заборе материала, что не всегда может быть доступно. Совместное применение гибридной визуализации ССТР и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ может выступать в качестве ценной неинвазивной диагностической методики в дополнение к данным морфологического исследования и ИГХ [16].

В настоящее время одной из тенденций в области ядерной медицины в рамках широкого применения концепции тераностики является стандартизация и систематизация результатов проводимых исследований. Группой исследователей была

предложена система оценки результатов ПЭТ/КТ с радиомечеными аналогами соматостатина и ^{18}F -ФДГ, получившая название “NETPET” Score. Данная методика может быть полезна на этапе принятия диагностических решений и планирования эффективного лечения, в случаях, когда пациентам с НЭО показано исследование с двумя РФП [17].

В данном клиническом наблюдении с помощью визуализации с двумя РФП удалось получить полное представление о распространенности процесса, что не было возможным на предыдущих этапах диагностического поиска, и корректно спланировать терапию.

Заключение

Визуализация с двумя РФП – неинвазивный метод диагностики, с помощью которого возможна оценка различных биологических свойств патологического процесса при НЭО, таких как степень экспрессии ССТР и уровень гликолиза в опухолевых клетках как в первичном, так и в метастатических очагах. С помощью комбинации методов гибридной визуализации с радиомечеными аналогами соматостатина и ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ можно получить изображения всего тела для оценки распространенности процесса, минимизировать неточности морфологического исследования, а также эффективно планировать терапию.

Финансирование исследования и конфликт интересов

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

Участие авторов

Леонтьев А.В. – ответственность за целостность всех частей статьи, подготовка и редактирование текста.

Рубцова Н.А. – подготовка, создание опубликованной работы.

Халимон А.И. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Антоневская Т.Л. – сбор и обработка данных, написание текста, подготовка и редактирование текста.

Кулиев М.Т. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Левшакова А.В. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Пылова И.В. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Лазутина Т.Н. – написание текста, подготовка и редактирование текста.

Каприн А.Д. – утверждение окончательного варианта статьи.



Authors' participation

Leontyev A.V. – responsibility for the integrity of all parts of the article, text preparation and editing.

Rubtsova N.A. – preparation and creation of the published work.

Khalimon A.I. – writing text, text preparation and editing.

Antonevskaya T.L. – collection and analysis of data, writing text, text preparation and editing.

Kuliev M.T. – writing text, text preparation and editing.

Levshakova A.V. – writing text, text preparation and editing.

Pylova I.V. – writing text, text preparation and editing.

Lazutina T.N. – writing text, text preparation and editing.

Kaprin A.D. – approval of the final version of the article.

Список литературы [References]

- Choe J., Kim K.W., Kim H.J., Kim D.W., Kim K.P., Hong S.M., Ryu J.S., Tirumani S.H., Krajewski K., Ramaiya N. What Is New in the 2017 World Health Organization Classification and 8th American Joint Committee on Cancer Staging System for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms? *Korean J. Radiol.* 2019; 20 (1): 5–17. <http://doi.org/10.3348/kjr.2018.0040>
- Zhang P., Yu J., Li J., Shen L., Li N., Zhu H., Zhai S., Zhang Y., Yang Z., Lu M. Clinical and Prognostic Value of PET/CT Imaging with Combination of ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Contrast Media Mol. Imaging.* 2018; 2018: 2340389. <http://doi.org/10.1155/2018/2340389>
- Naswa N., Sharma P., Gupta S.K., Karunanithi S., Reddy R.M., Patnecha M., Lata S., Kumar R., Malhotra A., Bal C. Dual tracer functional imaging of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors using ^{68}Ga -DOTA-NOC PET-CT and ^{18}F -FDG PET-CT: competitive or complementary? *Clin. Nucl. Med.* 2014; 39 (1): e27–34. <http://doi.org/10.1097/RLU.0b013e31827a216b>
- Koukouraki S., Strauss L.G., Georgoulis V., Eisenhut M., Haberkorn U., Dimitrakopoulou-Strauss A. Comparison of the pharmacokinetics of ^{68}Ga -DOTATOC and [^{18}F]FDG in patients with metastatic neuroendocrine tumours scheduled for 90Y-DOTATOC therapy. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2006; 33 (10): 1115–1122. <http://doi.org/10.1007/s00259-006-0110-x>
- Ambrosini V., Campana D., Bodei L., Nanni C., Castellucci P., Allegri V., Montini G.C., Tomassetti P., Paganelli G., Fanti S. ^{68}Ga -DOTANOC PET/CT clinical impact in patients with neuroendocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2010; 51 (5): 669–673. <http://doi.org/10.2967/jnumed.109.071712>
- Cingarlini S., Ortolani S., Salgarello M., Butturini G., Malpaga A., Malfatti V., D'Onofrio M., Dav M.V., Vallerio P., Ruzzenente A., Capelli P., Citton E., Grego E., Trentin C., De Robertis R., Scarpa A., Bassi C., Tortora G. Role of Combined ^{68}Ga -DOTATOC and ^{18}F -FDG Positron Emission Tomography/Computed Tomography in the Diagnostic Workup of Pancreas Neuroendocrine Tumors: Implications for Managing Surgical Decisions. *Pancreas.* 2017; 46 (1): 42–47. <http://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000745>
- Yang Z., Tang L.H., Klimstra D.S. Effect of tumor heterogeneity on the assessment of Ki67 labeling index in well-differentiated neuroendocrine tumors metastatic to the liver: implications for prognostic stratification. *Am. J. Surg. Pathol.* 2011; 35 (6): 853–860. <http://doi.org/10.1097/PAS.0b013e31821a0696>
- Sundin A., Rockall A. Therapeutic monitoring of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: the challenges ahead. *Neuroendocrinology.* 2012; 96 (4): 261–271. <http://doi.org/10.1159/000342270>
- Garin E., Le Jeune F., Devillers A., Cuggia M., de Lajarte-Thirouard A.S., Bouriel C., Boucher E., Raoul J.L. Predictive value of ^{18}F -FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J. Nucl. Med.* 2009; 50 (6): 858–864. <http://doi.org/10.2967/jnumed.108.057505>
- Binderup T., Knigge U., Loft A., Federspiel B., Kjaer A. ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography predicts survival of patients with neuroendocrine tumors. *Clin. Cancer Res.* 2010; 16 (3): 978–985. <http://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1759>
- Kim H.S., Lee H.S., Kim W.H. Clinical significance of protein expression of cyclooxygenase-2 and somatostatin receptors in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Res. Treat.* 2011; 43 (3): 181–188. <http://doi.org/10.4143/crt.2011.43.3.181>
- Kunikowska J., Lewington V., Krolicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: The Impact of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin. Nucl. Med.* 2017; 42 (12): 905–911. <http://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001877>
- Etchebehere E.C., de Oliveira Santos A., Gumz B., Vicente A., Hoff P.G., Corradi G., Ichiki W.A., de Almeida Filho J.G., Cantoni S., Camargo E.E., Costa F.P. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. *J. Nucl. Med.* 2014; 55 (10): 1598–1604. <http://doi.org/10.2967/jnumed.114.144543>
- Thapa P., Ranade R., Ostwal V., Shrikhande S.V., Goel M., Basu S. Performance of ^{177}Lu -DOTATATE-based peptide receptor radionuclide therapy in metastatic gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: a multiparametric response evaluation correlating with primary tumor site, tumor proliferation index, and dual tracer imaging characteristics. *Nucl. Med. Commun.* 2016; 37 (10): 1030–1037. <http://doi.org/10.1097/MNM.0000000000000547>
- Basu S., Abhyankar A. The use of $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC and ^{18}F -FDG PET/CT in the evaluation of duodenal neuroendocrine tumor with atypical and extensive metastasis responding dramatically to a single fraction of PRRT with ^{177}Lu -DOTATATE. *J. Nucl. Med. Technol.* 2014; 42 (4): 296–298. <http://doi.org/10.2967/jnmt.114.139238>
- Nagtegaal I.D., Odze R.D., Klimstra D., Paradis V., Rugge M., Schirmacher P., Washington K.M., Carneiro F., Cree I.A.; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology.* 2020; 76 (2): 182–188. <http://doi.org/10.1111/his.13975>
- Chan D.L., Pavlakis N., Schembri G.P., Bernard E.J., Hsiao E., Hayes A., Barnes T., Diakos C., Khasraw M., Samra J., Eslick E., Roach P.J., Engel A., Clarke S.J., Bailey D.L. Dual Somatostatin Receptor/FDG PET/CT Imaging in Metastatic Neuroendocrine Tumours: Proposal for a Novel Grading Scheme with Prognostic Significance. *Theranostics.* 2017; 7 (5): 1149–1158. <http://doi.org/10.7150/tno.18068>



Для корреспонденции*: Леонтьев Алексей Викторович – 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3. Тел.: +7-495-945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Леонтьев Алексей Викторович – канд. мед. наук, заведующий отделением радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: aleksleont@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>

Рубцова Наталья Алефтиновна – доктор мед. наук, руководитель отдела лучевой диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: rna17@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>

Халимон Александр Игоревич – врач рентгенолог отделения КТ и МРТ МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: markyhaws@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>

Антоновская Тамара Леонтьевна – клинический ординатор кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии лечебного факультета ФГАУ ВО Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) на базе отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: dtamara.doc@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>

Кулиев Магомед Темирланович – врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: kul502@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>

Левшакова Antonina Валерьевна – доктор мед. наук, заведующая отделением КТ и МРТ МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: levshakova71@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2381-4213>

Пылова Ирина Валентиновна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: irinapylova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>

Лазутина Татьяна Николаевна – канд. мед. наук, врач-радиолог отделения радионуклидной диагностики МНИОИ имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России, Москва. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>

Каприн Андрей Дмитриевич – академик РАН, член-корр. РАО, доктор мед. наук, профессор, главный уролог РАН, заслуженный врач РФ, генеральный директор ФГБУ “НМИЦ радиологии” Минздрава России; заведующий кафедрой урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета медицинского института ФГАУ ВО “Российский университет дружбы народов”, Москва. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Contact*: Alexey V. Leontyev – 3, 2nd Botlinsky proezd, Moscow, 125284, Russian Federation. Phone: +7-495-945-87-18. E-mail: aleksleont@yandex.ru

Alexey V. Leontyev – Cand. of Sci. (Med.), Head of Nuclear Medicine Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: aleksleont@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-4282-0192>

Natalia A. Rubtsova – Doct. of Sci. (Med.), Head of Radiology Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: rna17@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0001-8378-4338>

Alexander I. Khalimon – radiologist of CT and MRI Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: markyhaws@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-8905-4202>

Tamara L. Antonevskaya – Resident of Oncology, Radiotherapy and Plastic Surgery Department of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University) based at the Nuclear Medicine Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: dtamara.doc@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1255-2991>

Magomed T. Kuliev – nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: kul502@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3508-1782>

Antonina V. Levshakova – Doct. of Sci. (Med.), Head of CT & MRI Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: levshakova71@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-2381-4213>

Irina V. Pylova – Cand. of Sci. (Med.), nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: irinapylova@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-1280-620X>

Tatyana N. Lazutina – Cand. of Sci. (Med.), nuclear medicine physician of Nuclear Medicine Department of P. Hertsen Moscow oncology research institute – Branch of National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of Russia. E-mail: t.n.lazutina@yandex.ru. <https://orcid.org/0000-0002-7835-4939>

Andrey D. Kaprin – Academician of the Russian Academy of Sciences, Corresponding member of Russian Academy of Education, Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief urologist of the Russian Academy of Sciences, General Director of “National Medical Radiological Research Center” of the Ministry of Health of the Russian Federation; Head of Department of urology and surgical nephrology with a course of oncology at the medical faculty of medical institute of The Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow. <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>