

Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы)

Е.А. Панкратова¹, З.С. Шпрах^{1,2}

¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

Контакты: Елизавета Антоновна Панкратова paneliant@mail.ru

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – редко встречающаяся патология, характеризующаяся нарушениями работы гипофиза и желез внутренней секреции. Прогноз выживаемости пациентов с НЭО зависит от стадии заболевания, на которой был обнаружен злокачественный рост.

Цель работы – обобщить информацию о методах ранней диагностики НЭО и их терапии с использованием аналогов пептидного гипоталамического гормона соматостатина.

Проведен хронологический анализ исследований экспрессии рецепторов к соматостатину (SSTRs) в разных тканях и органах, методов их визуализации и количественного определения за последние 50 лет.

По данным исследований, на мембранах клеток НЭО выявлена экспрессия SSTRs. История изучения SSTRs берет свое начало в 1972 г., когда впервые был выделен соматостатин и установлена его структура. Позднее обнаружена терапевтическая активность пептида при лечении НЭО, реализуемая через SSTRs, и синтезирован ряд аналогов соматостатина. Известно 5 основных типов SSTRs, включающих в себя подтипы, которые экспрессируются в характерных объемах при соответствующих патологиях. Выявление экспрессии SSTRs обеспечивает диагностику и определение стадий развития злокачественного новообразования. В настоящее время регуляцию роста опухоли проводят синтетическими аналогами соматостатина. Визуализация SSTRs – важный этап планирования терапии НЭО препаратами этой фармакологической группы. Проводятся клинические исследования терапии опухолей разных органов и тканей, визуализация *in vitro* и *in vivo*, изучаются и сравниваются методы обнаружения SSTRs.

В статье представлен ретроспективный анализ методов, используемых для визуализации SSTRs, диагностики и терапии НЭО. Показано, что метод позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией, с использованием SSTRs-связывающих радиолигандов является наиболее безопасным и точным для визуализации SSTRs и диагностики НЭО.

Ключевые слова: соматостатин, нейроэндокринные опухоли, соматостатиновые рецепторы, скintiграфия

Для цитирования: Панкратова Е.А., Шпрах З.С. Рецепторы к соматостатину: локализация и методы визуализации (обзор литературы). Российский биотерапевтический журнал 2022;21(1):10–20. DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-10-20.

Somatostatin receptors: localization and imaging methods (review)

Elizaveta A. Pankratova¹, Zoya S. Shprakh^{1,2}

¹I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Bld. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119991 Russia;

²N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia

Contacts: Elizaveta Antonovna Pankratova paneliant@mail.ru

Neuroendocrine tumors (NET) is a rare pathology characterized by dysfunction of the pituitary gland and endocrine glands. The survival prognosis depends on the stage of the disease at which the malignant growth was detected.

The study objective was to summarize information on the methods of early diagnosis of NETs and antitumor therapy using peptide hypothalamic hormone somatostatin analogues.

The review provides a chronological analysis of studies of the expression of somatostatin receptors (SSTRs) in different tissues and organs, methods of their visualization and quantitative determination over 50 years.

The expression of SSTRs was revealed on NET cell membranes. The history of SSTRs study dates back to 1972, when somatostatin was first isolated and its structure established. Later, the peptide therapeutic activity in the treatment of NET, realized through somatostatin receptors, was discovered, and a number of somatostatin analogues were synthesized. Five main types of SSTRs are known, including subtypes which are expressed in characteristic volumes in the corresponding pathologies. Determining the expression of SSTRs provides diagnosis and staging of malignant neoplasms. Now the regulation of tumor growth is carried out by synthetic somatostatin analogues. SSTRs imaging is an important stage in planning NET therapy with drugs of this pharmacological group. Clinical studies of the therapy of tumors of various organs and tissues, *in vitro* and *in vivo* imaging are being carried out, methods for detecting SSTRs are being studied and compared.

A retrospective analysis of the methods used to visualize SSTRs and diagnose and treat NETs is presented. It has been shown that positron emission tomography combined with computed tomography, using SSTRs-binding radioligands is the safest and most accurate method for visualizing SSTRs and diagnosing NETs.

Key words: somatostatin, neuroendocrine tumors, somatostatin receptors, scintigraphy

For citation: Pankratova E.A., Shprakh Z.S. Somatostatin receptors: localization and imaging methods (review). *Rossiyskiy bioterapevticheskiy zhurnal* = Russian Journal of Biotherapy 2022;21(1):10–20. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9784-2022-21-1-10-20.

Введение

Соматостатин — пептидный гипоталамический фактор, подавляющий секрецию соматотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом и соматотропина аденогипофизом [1].

Впервые соматостатин упоминается французскими исследователями в 1972 г. [1]. В 1980-х годах проводились исследования терапевтической активности пептида, показавшие выраженное подавление роста тканей под действием соматостатина [2]. Поскольку секреция соматостатина при патологиях не обеспечивает необходимую концентрацию гормона в крови, а период полужизни нативного соматостатина оказался очень коротким [3], возникла задача синтезировать аналоги соматостатина. Антипролиферативное, антиангиогенное и проапоптотическое действие соматостатина и его аналогов обусловлено как ингибированием секреции ряда факторов роста и гормонов, так и связыванием аналогов соматостатина со специфическими рецепторами к соматостатину (somatostatin receptors, SSTRs), и напрямую зависит от их локализации и количества [4]. Исследования 1-го синтетического аналога соматостатина октреотида подтвердили его терапевтическую активность на гормональном и рецепторном уровне [5, 6].

Соматостатиновые рецепторы включают 5 основных типов: SSTR1, SSTR2 (2 подтипов — SSTR2A и SSTR2B), SSTR3, SSTR4 и SSTR5. Визуализация экспрессии SSTRs необходима для стадирования развития нейроэндокринных опухолей (НЭО) и определения чувствительности пациентов к радионуклидной терапии, при которой пациенту вводится препарат — радиоактивный лиганд к SSTRs, связывающийся с рецепторами и накапливающийся в тканях организма [7]. Кроме того, визуализация SSTRs позволяет совершенствовать направленную доставку лекар-

ственных средств, что приводит к снижению частоты и объема нежелательных реакций и повышению эффективности лекарственных препаратов.

В обзоре проведен хронологический анализ исследований экспрессии SSTRs, методов их визуализации и количественного определения.

Локализация и методы визуализации рецепторов к соматостатину

Самым распространенным методом визуализации SSTRs является соматостатин-рецепторная сцинтиграфия (CPC), при которой двумерное изображение получают путем определения излучения, испускаемого радиоактивными изотопами [8]. Первоначально для CPC использовали меченный радионуклеотидом октреотид — ^{123}I -Tyr³-октреотид. Большее сродство лиганд продемонстрировал с подтипом рецептора SSTR2 — SSTR2A, умеренное — с SSTR5, слабое — с SSTR3, лиганд не показал сродства с SSTR1 и SSTR4. Е.Р. Krenning и соавт. утверждают, что CPC с ^{123}I -Tyr³-октреотидом имеет ряд серьезных недостатков, в их числе короткий период полураспада радионуклеотида, быстрый клиренс из крови и сложность пробоподготовки [9].

Исследователи предложили использовать другой аналог соматостатина — ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-октреотид. В качестве преимуществ ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-октреотида авторы называли простоту приготовления, доступность, более продолжительный период полувыведения и почечный клиренс [10]. Диагностическую способность ^{111}In -DTPA-Phe¹-октреотида оценивали у пациентов со злокачественной меланомой. Исследование А. Zissimopoulos и соавт. показало, что CPC с ^{111}In -DTPA-Phe¹-октреотидом для диагностики метастазов злокачественной меланомы обладает чувствительностью и специфичностью 87 и 94 %

соответственно, при этом с использованием радионуклида были визуализированы опухолевые участки, не выявленные с помощью компьютерной томографии (КТ) [11].

Оценка использования ^{111}In -DTPA-Phe¹-октреотида в качестве лиганда к SSTR2 SSTR2A и SSTR5 показала его эффективность после хирургического удаления опухоли для выявления локализации и характера распределения метастазов и подтверждения полноты резекции гастроэнтеропанкреатических (ГЭП) НЭО [12].

К 1995 г. была доказана безопасность и эффективность ^{111}In -октреотида (международное непатентованное наименование — ^{111}In -пентетреотид) в терапии ГЭП НЭО [13]. CPC с ^{111}In -пентетреотидом проводили при эндокринных офтальмопатиях [14], немедулярном раке щитовидной железы [15], мелкоклеточном раке легких [16]. Высокое сродство с аналогом соматостатина вапреотидом (RC-160, октастатин) продемонстрировали 76 % образцов опухолей яичников, что доказало экспрессию SSTRs в данном виде опухолей [17].

Исследования экспрессии SSTRs при диагностике инсулиномы и гастриномы показали высокую чувствительность CPC только при визуализации рецепторов на мембранах клеток гастрином [18].

При планировании терапии аналогами соматостатина важно не только знание локализации рецепторов, но и их количественное определение. Количественный анализ матричной рибонуклеиновой кислоты (мРНК) SSTR2 методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией показал экспрессию SSTRs в аденомах гипофиза [19]: 100 % образцов экспрессировали SSTR1 и SSTR2, большая часть аденом экспрессировали SSTR5, меньшая — SSTR3 и SSTR4.

Ряд исследований посвящен разработке методов комбинированной визуализации карциноидных опухолей. При повышенном уровне кальцитонина ни ультразвуковое исследование, ни КТ не позволяют точно определить расположение опухоли. В работе А. Kurtaran и соавт. показано, что применение ^{123}I -вазоактивного кишечного пептида (^{123}I -VIP) и ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-октреотида позволяет определить локализацию первичной опухоли щитовидной железы в 63,5 % случаев [20]. У 50 % пациентов с подозрением на рецидив медулярной карциномы было выявлено патологическое поглощение ^{111}In -пентетреотида в средостении или печени, тогда как сканирование с ^{123}I -VIP не выявило первичных, рецидивирующих или метастатических опухолевых поражений [20].

В работе В. G. Taal и соавт. дана оценка CPC карциноидов с использованием ^{131}I -метайодобензилгуанидина и ^{111}In -пентетреотида в монорежиме и в комбинации: индивидуальное применение препаратов

показало чувствительность 84 %, а комбинация — 95 % [21].

По результатам большого числа исследований можно сделать вывод, что разнообразные ткани экспрессируют SSTRs, и CPC с ^{111}In -пентетреотидом может быть полезна при различных НЭО за счет высокой тропности к подтипу SSTR2 — SSTR2A, умеренной — к SSTR5, очень слабой — к SSTR3.

Результаты исследования клинического значения CPC при опухолях головного мозга показали, что большинство внутримозговых поражений могут быть визуализированы с помощью ^{111}In -DTPA-D-Phe¹-октреотидной CPC [22].

В проспективном клиническом исследовании D. Kopf и соавт. оценивали CPC с октреотидмеченым In^{111} в сравнении со стандартной сцинтиграфией с м-йодбензилгуанидином (MIBG) и изучали функциональную активность SSTRs у пациентов со злокачественной феохромоцитомой [23]. В общей сложности 79,6 % известных метастазов были обнаружены с помощью MIBG, 44,4 % — с помощью ^{111}In -октреотида. Тем не менее CPC с ^{111}In -октреотидом выявила часть метастазов, которые не удалось обнаружить с MIBG. То есть CPC с ^{111}In -октреотидом частично дополняет исследование с MIBG, повышая диагностическую чувствительность.

Исследование Е. Garin и соавт. посвящено использованию CPC с ^{111}In -пентетреотидом для выявления рецидива рака щитовидной железы, не поглощающего йод. В случаях, когда у пациентов с подозрением на рецидив дифференцированной карциномы щитовидной железы не определяется поглощение йода, CPC оказалась неэффективной [24]. Наблюдение за пациентами, перенесшими тиреоидэктомию, описанное в исследовании N. Valli и соавт., показало низкую диагностическую точность CPC по сравнению с рентгенологическим анализом [25].

Определение локализации рецидивирующей медулярной карциномы щитовидной железы показало, что ^{111}In -октреотид обладает ограниченной чувствительностью в выявлении рецидива данной опухоли. Чувствительность может улучшиться при высоких уровнях базального кальцитонина в сыворотке крови [26].

Вопросу об экспрессии SSTRs в печени человека и возможности лечения гепатоцеллюлярной карциномы октреотидом посвящено исследование Е. Kouyoumalis и соавт., в ходе которого определяли содержание SSTRs в гомогенатах печени пациентов с острым и хроническим гепатитом, циррозом и гепатоцеллюлярной карциномой. SSTRs были идентифицированы в 100 % случаев [27].

Исследования экспрессии опухолями человека различных подтипов SSTRs привели к разработке и характеристике нового пептидного индикатора, получившего название Mauritius (DOTA-ланреотид)

[28]. Известно, что НЭО экспрессируют SSTR2, а аденокарциномы кишечника — SSTR3 и SSTR4. В отличие от $^{111}\text{DTPA}$ -октреотида (Октреоскан), который обладает высоким сродством к SSTR2 и SSTR5 и умеренным — к SSTR3 [29], $^{90}\text{Y-DOTA}$ -ланреотид связывается с SSTR2–5 с высоким сродством и с SSTR1 с более низким сродством. Исходя из тропности к рецепторам, $^{111}\text{In-DOTA}$ -ланреотид предложен в качестве потенциального радиолиганда для диагностики опухолей и $^{90}\text{Y-DOTA}$ -ланреотид — для радионуклидной терапии опухоли щитовидной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака легких, некоторых опухолей головного мозга и меланом [28].

Радионуклидная терапия НЭО тропными к SSTRs аналогами соматостатина показала свою успешность в клинических исследованиях, однако эффективность такой терапии снижается с возрастом пациента. Связь количества рецепторов с физиологическим старением изучали ученые из Нидерландов D. Ferone и соавт., которые описали снижение числа рецепторов в нормальном тимусе человека с возрастом [30]. Структурные изменения начинаются с уменьшения количества тимоцитов, в то время как количество клеток эпителия тимуса (ТЕС) существенно не изменяется. Исследователи продемонстрировали наличие соматостатина и 3 различных подтипов рецепторов в тимусе человека. ТЕС избирательно экспрессировали SSTR1, 2A и 2B. При старении количество рецепторов, экспрессируемых на поверхности ТЕС, сокращалось, тогда как число клеток эпителия менялось незначительно [30]. Эти результаты подчеркивают связи между нейроэндокринной и иммунной системами и подтверждают участие нейропептидов в развитии клеточного иммунитета у людей. В 2002 г. опубликованы результаты исследования гендерных различий в плотности SSTRs в человеческом мозге. R. Pichler и соавт. показано, что количество нейронов, экспрессирующих соматостатин в центральном отделе ядра ложа терминальной струи головного мозга, выше у мужчин, чем у женщин [31].

Известно, что дифференцированные и медулярные карциномы щитовидной железы сверхэкспрессируют SSTRs. C. Waldherr и соавт. оценили ответ карцином на таргетное облучение радиоактивно меченным аналогом соматостатина $^{90}\text{Y-1,4,7,10}$ -тетраазациклододекан-4,7,10-трикарбоксии-метил-1-ил-ацетил-D-Phe¹-Tyr³-октреотидом ($^{90}\text{Y-DOTATOC}$), обладающим высоким сродством к SSTR2A и SSTR2B и умеренным — к SSTR5. $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ не продемонстрировал никакого сродства к SSTRs 1, 3, 4. Исследование показало, что таргетная лучевая терапия с использованием $^{90}\text{Y-DOTATOC}$ способна остановить прогрессирование опухоли у 35 % пациентов и может служить вариантом лечения резистентного заболевания [32].

Экспрессию подтипов SSTR2–5 в НЭО поджелудочной железы изучили M.L. Fjällskog и соавт. с помощью иммуногистохимических реакций с использованием подтипспецифических поликлональных антител [33]. При этом не обнаружили различий в экспрессии подтипов рецепторов между низко- и высокодифференцированными опухолями, а также между первичными опухолями и метастазами. SSTR1 и SSTRs 2 и 4 экспрессировались в большинстве опухолевых тканей — 70 и 90 % соответственно, однако SSTRs 3 и 5 отсутствовали в 50 % опухолевых тканей. Во внутриопухолевых сосудах экспрессия SSTR2 и SSTR4 была высокой (80 %), SSTR1 — умеренной (40 %), SSTR3 и SSTR5 практически отсутствовали в большинстве внутриопухолевых сосудов (10 %). Эти различия подчеркивают важность определения рецепторов каждой опухоли до начала лечения рецептор-подтипспецифическими аналогами.

Наличие и роль SSTRs в НЭО поджелудочной железы изучали M. Sampedro-Núñez и соавт. По их данным, SSTR1 и SSTR2 демонстрировали самую высокую экспрессию. Авторы упомянули о вариантах SSTR4 и SSTR5, генерируемых транссплайсингом, содержащих 5 и 4 трансмембранных домена (обычно 7), называемых SSTR5TMD4 и SSTR5TMD5. Уровни экспрессии SSTR1–3, SSTR5TMD4 и SSTR5TMD5 были значительно выше в опухолевых тканях по сравнению с близлежащими здоровыми тканями, что коррелировало с повышенной агрессивностью опухоли. Это свидетельствует о ценности SSTR5TMD4 в качестве биомаркера и мишени [34].

В 2004 г. разработан метод эстрогензависимой регуляции экспрессии SSTRs в клетках опухоли молочной железы [35]. Клеточные линии подвергали воздействию антиэстрогена тамоксифена и конкурентного антагониста эстрогеновых рецепторов — фулвестранта. Изменение экспрессии оценивали с помощью $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотида (депреотида трифторацетат, NeoSpect). Контрольные и экспериментальные группы инкубировали с возрастающими концентрациями $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -депреотида при отсутствии или в присутствии октреотида. Результаты подтвердили эстрогензависимую регуляцию экспрессии SSTRs в клеточных линиях рака молочной железы.

Визуализацию прогрессирующих НЭО проводили с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с ^{18}F -ФДОФА (ПЭТ-индикатор 6- ^{18}F -фтор-L-ДОФА) [36]. Оценивали костную ткань, средостение, легкие, печень, поджелудочную железу и др. Чаше поражения выявляли в печени и костной ткани (70 %), в области средостения — 31 %, в легочной ткани — 22 % и поджелудочной железе — 13 %. ^{18}F -ФДОФА наиболее чувствителен при визуализации SSTRs в костной ткани (чувствительность — 100 %, специфичность — 91 %), но менее эффективен при

исследовании легких (чувствительность — 20 %, специфичность — 94 %). СРС проводили с ^{111}In -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-октреотидом. Как было сказано ранее, лиганд обладает большей тропностью к SSTR2 и SSTR5 и умеренной тропностью к SSTR3. Наилучшие результаты показала СРС печени (чувствительность —

75 %, специфичность — 100 %). ПЭТ с ^{18}F -ФДОФА показала более высокую эффективность визуализации метастазов, чем СРС с ^{111}In -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-октреотидом при поражении разных органов.

В 2005 г. японские ученые Т. Saga и соавт. изучили возможность и эффективность совмещения

Радиолиганды, используемые в скинтиграфии рецепторов к соматостатину

Radioligands used in somatostatin receptors scintigraphy

Лиганд Ligand	Преимущества Advantages	Недостатки Flaws
^{123}I -Tyr ³ -октреотид ^{123}I -Tyr ³ -octreotide	Сродство к SSTR2, SSTR5 [9] Affinity for SSTR2, SSTR5 [9]	Короткий период полураспада, быстрый клиренс из крови, сложность пробоподготовки [9] Short half-life, fast clearance from blood, complexity of sample preparation [9]
^{111}In -DTPA-D-Phe ¹ -октреотид ^{111}In -DTPA-D-Phe ¹ -octreotide	Сродство к SSTR2, SSTR5 [12]; простота пробоподготовки [10]; чувствительность 87 %, специфичность 94 % [11]; возможность визуализации внутричерепных поражений [22] Affinity for SSTR2, SSTR5 [12]; simplicity of sample preparation [10]; sensitivity 87 %, specificity 94 % [11]; the ability to visualize intracranial lesions [22]	—
^{111}In -октреотид (^{111}In -пентетреотид) ^{111}In -octreotide (^{111}In -pentetreotide)	Сродство к SSTR2, SSTR5 [29]; терапия ГЭП НЭО [13], эндокринных офтальмопатий [14], рака щитовидной железы [15], мелкоклеточного рака легких [16] Affinity for SSTR2, SSTR5 [29]; therapy of GEP NET [13], endocrine ophthalmopathies [14], thyroid cancer [15], small cell lung cancer [16]	Умеренное сродство к SSTR3 [29], неэффективное выявление метастазов [23, 44] Moderate affinity for SSTR3 [29], ineffective detection of metastases [23, 44]
Вапреотид (RC-160, октастатин) Vapreotide (RC-160, octastatin)	Сродство к SSTR2, SSTR5 в 76 % образцов опухолей яичников [17] Affinity for SSTR2, SSTR 5 in 76 % of ovarian tumor samples [17]	—
Mauritius (^{90}Y -DOTA-ланреотид) Mauritius (^{90}Y -DOTA-lanreotide)	Сродство к SSTRs 2, 3, 4, 5; терапия рака щитовидной железы, гепатоцеллюлярного рака, рака легких, опухолей головного мозга, меланом [28] Affinity for SSTRs 2, 3, 4, 5; thyroid cancer, hepatocellular cancer, lung cancer brain tumors melanoma therapy [28]	Умеренное сродство к SSTR1 [28] Moderate affinity for SSTR1 [28]
^{111}In -DTPA-октреотида (Октреоскан) ^{111}In -DTPA octreotide (OktreoScan)	Сродство к SSTR2, SSTR5 [29] Affinity for SSTR2, SSTR5 [29]	Умеренное сродство к SSTR3 [29] Moderate affinity for SSTR3 [29]
^{90}Y -DOTATOC	Сродство к SSTR2 [32] Affinity for SSTR2 [32]	Умеренное сродство к SSTR5, отсутствие тропности к SSTRs 1, 3, 4 [32] Moderate affinity for SSTR5, lack of affinity to SSTRs 1, 3, 4 [32]
^{123}I -Mtr-TOCA	Сродство к SSTRs 2, 3, 5; меньшая лучевая нагрузка на пациента [38] Affinity for SSTRs 2,3, 5, less radiation exposure to the patient [38]	На 18 % менее эффективен, чем ^{111}In -октреотид [38] 18 % less effective than ^{111}In -octreotide [38]
^{111}In -DOTA-ланреотид ^{111}In -DOTA-lanreotide	Эффективнее, чем ПЭТ с ^{18}F -ФДГ [41] More effective than ^{18}F -FDG-PET [41]	Избирательность действия [41] Selectivity of action [41]

Примечание. ГЭП НЭО — гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли; ПЭТ с ^{18}F -ФДГ — позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

Note. GEP NET — gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors; ^{18}F -FDG-PET — positron emission tomography with ^{18}F -fluorodeoxyglucose.

морфологической визуализации и СРС [37]. СРС показала больше поражений, но некоторые физиологические поглощения и анатомическую локализацию аномальных поглощений помогло правильно распознать именно морфологическое изображение. Самый высокий диагностический эффект проявило комбинированное считывание. Морфологическая визуализация необходима для исключения физиологического поглощения и определения правильного анатомического расположения аномального поглощения.

Сцинтиграфическое сравнение радиойодированного и углеводного аналогов октреотида ^{123}I -Mtr-TOCA с ^{111}In -октреотидом описали A. Stahl и соавт. [38]. Они оценили различия в фармакокинетических и визуализирующих свойствах препаратов, а также терапевтический потенциал ^{123}I -Mtr-TOCA. Новый аналог позволил быстрее визуализировать SSTR2, 3, 5 с меньшей лучевой нагрузкой для пациента, но СРС с ^{111}In -октреотидом позволила обнаруживать на 18 % больше поражений.

В работе A. Yoshihara и соавт. описано изучение экспрессии различных типов SSTRs при аденомах гипофиза, секретирующих тиреотропный гормон, в качестве маркеров для прогнозирования долгосрочного ответа на терапию октреотидом. Транскрипты мРНК SSTR2 были обнаружены во всех опухолях, но мРНК SSTR3 и SSTR5 были выявлены только в половине из них. Наблюдения показали, что временное снижение уровня тиреотропного гормона на фоне приема октреотида объясняется именно высокой экспрессией SSTR2, а долгосрочный ответ на терапию может быть связан с SSTR5 [39].

В последнее время как инструмент визуализации рецепторов стали использовать ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) [40]. Метод, как и СРС, информативен при миеломах, поскольку определению не мешают уже существующие дефекты скелета, а злокачественные плазматические клетки могут иметь высокую экспрессию SSTRs и повышенную метаболическую активность. У пациентов с рецидивирующей множественной миеломой для выявления новых поражений скелета E.G. de Waal и соавт. использовали 3 отдельных метода: рентгенологическое обследование, СРС с ^{111}In -пентетреотидом и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. Локализация поражений при рентгенологическом обследовании и СРС соответствовали данным ПЭТ с ^{18}F -ФДГ, однако количество обнаруженных поражений было выше при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ по сравнению с СРС и обследованием скелета [40].

Сравнение диагностических возможностей СРС с ^{111}In -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-октреотидом и ^{111}In -DOTA-ланреотидом продемонстрировано в исследовании M. Rodrigues и соавт. [41]. Показано, что оба радиолганда позволяют обнаруживать повреждения, ко-

торые не могут быть видны при визуализации ПЭТ с ^{18}F -ФДГ. По сравнению с ^{111}In -DOTA-ланреотидом ^{111}In -DOTA-D-Phe¹-Tyr³-октреотид имеет превосходную диагностическую способность для обнаружения метастазов в печени, но более низкую диагностическую способность для определения поражений в средостении и костной ткани. Это может быть связано с большей избирательностью действия молекулы ланреотида, содержащей D-аланин.

M. Gabriel и соавт. сравнивали СРС и КТ с ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-октреотидом [42]. Результаты визуализации ПЭТ сравнивали с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -гидразиникотинил-Tyr³-октреотидом ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC) и ^{111}In -DOTA-TOC. ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-октреотид показал более высокую диагностическую эффективность по сравнению с КТ. Однако комбинированное применение ПЭТ и КТ показало самую высокую общую точность. ПЭТ с ^{68}Ga -DOTA-Tyr³-октреотидом показала более высокую частоту обнаружения НЭО и, соответственно, рецепторов по сравнению с СРС и диагностической КТ. С этим радиолганом проводили визуализацию SSTRs при поражениях предстательной железы с костными метастазами [43]. Известно, что DOTATOC-аффинными рецепторами являются подтипы SSTR2 и SSTR5. Но при данном типе рака их экспрессия настолько слаба, что визуализация оказывается неэффективной. Необходим подбор рецепторспецифичной для рака предстательной железы терапии, т. е. аффинной к SSTR1 и SSTR4.

Роль СРС при распространенном почечно-клеточном злокачественном росте установили в исследовании, описанном в работе L.S. Freudenberg и соавт. [44]. СРС пациента проводили после внутривенного введения ^{111}In -пентетреотида. СРС показала только 12,1 % всех метастазов, т. е. она имеет ограниченное значение в определении метастазов при данной патологии, что может быть связано с недостаточным уровнем экспрессии рецепторов в тканях.

Преимущества и недостатки радиолганов, используемых в сцинтиграфии SSTRs, представлены в таблице.

По данным G.F. Taboada и соавт., одним из факторов, влияющих на интенсивность экспрессии SSTRs при соматотропиномах, является действие онкогена *gsp* на содержание мРНК-рецепторов [45]. Для идентификации *gsp*⁺-опухолей использовали полимеразную цепную реакцию и секвенирование. С помощью количественной полимеразной цепной реакции определяли экспрессию SSTRs. Установлено, что ответ на терапию октреотидом достоверно не различается между пациентами с *gsp*⁺- и *gsp*⁻-опухолями, однако опухоли *gsp*⁺ экспрессируют более высокие уровни SSTR1, SSTR2 и более низкий уровень SSTR3.

Результаты изучения экспрессии SSTR2A и рецептора эпидермального фактора роста типа 2 (HER2)

при аденокарциноме желудка иммуногистохимическим методом приведены в работе A. Romiti и соавт. [46]. Показано, что распространенность экспрессии SSTR2A достоверно выше при высоко- и умеренно дифференцированном поражении желудка по сравнению с низкодифференцированными опухолями и поражениями диффузного характера. Экспрессия HER2 была положительной у 35 % пациентов и коррелировала с экспрессией SSTR2A.

Неудовлетворительный ответ на лечение октреотидом, в частности у пациентов с акромегалией, можно объяснить снижением экспрессии SSTRs в соматотропных аденомах у таких пациентов [47]. В исследовании O. Casar-Borota и соавт. иммуногистохимически с использованием кроличьих моноклональных антител оценили экспрессию SSTRs 1, 2A, 3 и 5 и показали, что большинство аденом экспрессировали SSTRs 2A и 5. Экспрессия SSTR2A была снижена в группе, предварительно получившей лечение октреотидом, и коррелировала с результатами краткосрочного и длительного лечения октреотидом [47].

При исследовании злокачественных образований щитовидной железы S. Woelfl и соавт. провели ретроспективный анализ экспрессии подтипов SSTRs 2 и 5 и показали, что SSTR5 является основным подтипом в дифференцированных или анапластических злокачественных опухолях щитовидной железы, в то время как SSTR2 обнаруживается лишь в небольшом проценте случаев [48].

Значение иммуногистохимического исследования экспрессии SSTRs изучали на низкодифференцированных и анапластических карциномах и доброкачественных новообразованиях щитовидной железы [3]. Обнаружено, что SSTR1, 2A, 3 и 5 экспрессируются как при доброкачественных, так и при злокачественных опухолях, в то время как SSTR4 — нет. Экспрессию SSTR1 и SSTR5 обнаружили в образцах с низкодифференцированными опухолями щитовидной железы. SSTR1, 2A и 5 показали экспрессию во всех недифференцированных опухолях щитовидной железы. Иммуностабирование SSTR2 и SSTR3 наблюдали в 50 % образцов. Иммуноположительные реакции встречали в мембранах и в цитоплазме клеток опухоли щитовидной железы, а также в эндотелии внутригрудных кровеносных сосудов.

Иммуногистохимический анализ и таргетная визуализация SSTR2 с использованием SSTR-сцинтиграфии и SSTR2-иммуногистохимии описаны в работе P. Bruner и соавт. [49]. Была создана база данных тканей и изображений пациентов, получавших SSTR2-таргетную радиопептидную терапию ^{90}Y -DOTATOC и ^{177}Lu -DOTATOC. Результаты позволяют предположить, что SSTR является маркером метастазов. Результаты иммуногистохимического исследования

коррелировали с СРС, но СРС показала большую диагностическую точность.

С помощью ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATOC Z. Gronkiewicz и соавт. показали, что при ювенильной ангиофиброме SSTR2A могут быть сверхэкспрессированы в быстрорастущих сосудах [50]. При ПЭТ, совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ), с ^{68}Ga -DOTATATE с последующим иммуногистохимическим окрашиванием на экспрессию SSTR2A обнаружили сверхэкспрессию SSTR2A *in vitro* во всех образцах. Однако поглощение ^{68}Ga -DOTATOC в исследованиях ПЭТ/КТ было слабым, что может быть обусловлено внутриклеточной локализацией SSTR2A при ювенильной ангиофиброме.

Оптимизируя методы визуализации SSTRs, J. Kuniowska и соавт. сравнивали результаты, полученные при однофотонной эмиссионной КТ, совмещенной с рентгеновской КТ (ОФЭКТ/КТ) с $^{99\text{mTc}}$ -HYNICTOC, и данные ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE с точки зрения чувствительности и специфичности. Пациентам с диссеминированной НЭО последовательно проводились оба исследования. Показано, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE обладает более высокой чувствительностью, чем с $^{99\text{mTc}}$ -HYNICTOC, и позволяет полнее обнаруживать метастазы диаметром менее 1 см в костной ткани, лимфатических узлах и печени [51].

В исследовании, описанном в работе R.J. Hicks и соавт., пациентам с известной нейроэндокринной неоплазией и положительным ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE проводили ПЭТ/КТ-визуализацию через 30 мин, 1, 4 и 24 ч после введения ^{64}Cu -SARTATE и наблюдали высокое поглощение во все временные точки визуализации. Сравнение ПЭТ/КТ с ^{64}Cu -SARTATE через 4 ч после введения препарата и ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE через 1 ч после введения показало сопоставимое или превосходящее обнаружение опухоли у всех пациентов, особенно в печени. Наибольшее физиологическое поглощение отмечали в почках, печени и селезенке [7].

Сравнение чувствительности ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -OPS202 и ^{68}Ga -DOTATOC у пациентов с ГЭП НЭО проводили G.P. Nicolas и соавт. [52]. ^{68}Ga -OPS202 — радиоаналог соматостатина с высоким сродством к SSTR2. Оценивали чувствительность ^{68}Ga -OPS202 по сравнению с эталонным соединением ^{68}Ga -DOTATOC при ПЭТ-визуализации. Показатели диагностической эффективности сравнивали с КТ или магнитно-резонансной томографией (МРТ) с контрастным веществом в качестве стандарта. Контраст изображения при сопоставимых злокачественных поражениях печени был значительно выше для ^{68}Ga -OPS202, чем для ^{68}Ga -DOTATOC. Более высокое отношение опухоли к фону ^{68}Ga -OPS202 привело не только к более высокой частоте обнаружения метастазов в печени, но и к более высокой общей чувствительности опухоли к антагонистом, чем с ^{68}Ga -DOTATOC. Показано, что

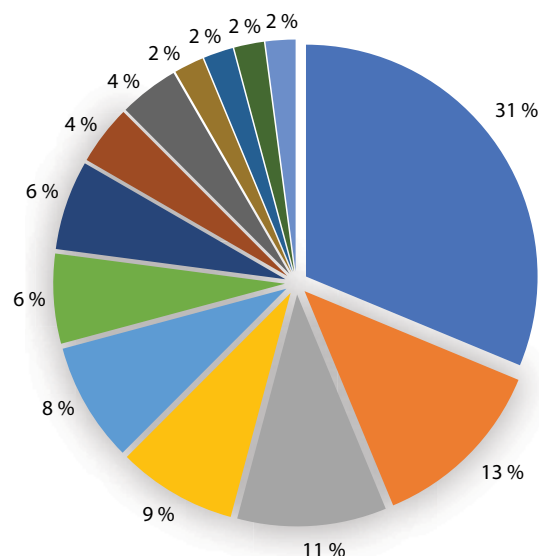
^{68}Ga -OPS202 обладает высокой чувствительностью для выявления ГЭП НЭО и НЭО печени [52].

Позднее L.C. Adams и соавт. проводили количественную оценку совмещенной с МРТ ПЭТ (ПЭТ/МРТ) с ^{68}Ga -DOTATOC с диффузионно-взвешенной визуализацией ГЭП НЭО [53]. ПЭТ/МРТ с ^{68}Ga -DOTATOC сочетает в себе преимущества ПЭТ в получении метаболически-функциональной информации с высокой контрастностью МРТ. Было предложено считать стандартизированный уровень накопления в опухолях мерой экспрессии SSTRs (посредством изучения удельной радиоактивности в исследуемой области после введения лиганда).

В 2019 г. Т.А. Норе и соавт. опубликованы данные сравнения СРС с ^{111}In -пентетреотидом и ^{68}Ga -DOTATATE [54]. Реализованы методы: ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE, ^{111}In -пентетреотидная планарная скintiграфия и ОФЭКТ/КТ. Поглощение лиганда рецепторами оценивали по шкале Креннинга. Оценка Креннинга была выше при ПЭТ, чем при планарной визуализации или ОФЭКТ. У пациентов с баллом Креннинга не менее 3 по ПЭТ и ОФЭКТ частота выявления была ниже для поражений размером менее 2 см, чем для поражений размером 2 см или больше. Для поражений размером более 5 см оценки по Креннингу при ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE и ^{111}In -пентетреотидом были эквивалентны. ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE приводила к более высоким баллам Креннинга, чем исследование с ^{111}In -пентетреотидом, особенно при поражениях размером 2 см или менее. Небольшой размер поражения приводил к низким баллам Креннинга с использованием ^{111}In -пентетреотида, но размер поражения не влиял на баллы Креннинга при анализе ПЭТ с ^{68}Ga -DOTATATE.

В проспективном клиническом исследовании ПЭТ/КТ с ^{64}Cu -DOTATATE как инструмента для визуализации НЭО, проведенном E.S. Delpassand и соавт., определяли самую низкую дозу ^{64}Cu -DOTATATE, обеспечивающую диагностическое качество сканирования, и оценивали эффективность и безопасность радиопрепарата. Исследование показало, что ПЭТ/КТ с ^{64}Cu -DOTATATE является безопасным методом визуализации, обеспечивающим высокое качество и точность изображений в дозе 148 МБк для выявления НЭО [55].

В исследовании 2021 г., проведенном M. Lechner и соавт., сообщается о высокой экспрессии SSTR2 в первичных, локально рецидивирующих и метастатических злокачественных новообразованиях носоглотки. Показано, что экспрессию SSTR2 индуцирует латентный мембранный белок 1 вируса Эпштейна–Барр (LMP1). В доклиническом исследовании продемонстрирован терапевтический потенциал лекарственного средства PEN-221, эффективность которого превосходит известные цитостатики, связывающиеся с SSTR2. Вы-



- Гастроэнтеропанкреатические нейроэндокринные опухоли / Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors [4, 13, 15, 20, 24–26, 32–34, 36, 48, 52, 53]
- Ткани печени / Liver tissue [7, 27, 36, 41, 51, 52]
- Внутричерепная локализация / Intracranial localization [19, 22, 39, 45, 47]
- Ткани органов средостения / Organs of the mediastinum [5, 12, 18, 53]
- Костная ткань / Bone [36, 41, 43, 51]
- Нейроэндокринные офтальмопатии / Neuroendocrine ophthalmopathies [12, 14, 18]
- Ткани репродуктивных органов / Reproductive organs [17, 35, 43]
- Ткани почек / Kidney tissue [23, 44]
- Нейроэндокринные опухоли легкого / Neuroendocrine tumors of the lung [16, 36]
- Ткани органов кроветворения / Hematopoietic organs [40]
- Ткани кровеносных сосудов / Blood vessels [50]
- Ткани лимфатической системы / Lymphatic system [51]
- Ткани носоглотки / Nasopharyngeal tissue [57]

Локализация рецепторов к соматостатину (SSTRs)

Localization of somatostatin receptors (SSTRs)

явлена значимая корреляция экспрессии SSTR2 с показателями выживаемости, а также *in vivo* поглощение SSTR2-связывающего ^{68}Ga -DOTA-пептидного радиолганда при ПЭТ/КТ-сканировании в клиническом исследовании пациентов с назофарингеальным раком [56].

Заключение

Проведенный ретроспективный анализ показал разнообразие локализаций SSTRs в органах и тканях человека (см. рисунок) и необходимость визуализации экспрессии SSTRs для стадирования НЭО и прогнозирования радионуклидной терапии аналогами соматостатина.

Клинические исследования различных методов, в том числе СРС, иммуногистохимических методов, рентгеновского анализа, ПЭТ/КТ, демонстрируют

экспрессию SSTRs в НЭО и других злокачественных новообразованиях и подтверждают значимость визуализации. Проведенный анализ позволил сопоставить эффективность и чувствительность разных методов.

Показано, что в настоящее время метод ПЭТ/КТ с использованием SSTRs-связывающих радиолигандов является наиболее безопасным и точным для визуализации SSTRs и диагностики НЭО.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Vale W., Brazeau P., Grant G. et al. [Preliminary observations on the mechanism of action of somatostatin, a hypothalamic factor inhibiting the secretion of growth hormone (In French)]. *C R Acad Hebd Seances Acad Sci D* 1972;275(25):2913–6.
- Basile M., Celi S., Parisi A. et al. Somatostatin in the treatment of severe gastrointestinal bleeding from peptic origin. A multicentric controlled trial. *Ital J Surg Sci* 1984;14(1):31–5.
- Bousquet C., Lasfargues C., Chalabi M. et al. Clinical review: Current scientific rationale for the use of somatostatin analogs and mTOR inhibitors in neuroendocrine tumor therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(3):727–37. DOI: 10.1210/jc.2011–2088.
- Pisarek H., Pawlikowski M., Marchlewska M. et al. An immunohistochemical investigation of the expression of somatostatin receptor subtypes - should therapeutic trials be performed to determine the efficacy of somatostatin analogs in treating advanced thyroid malignancies? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2015;123(6):342–6. DOI: 10.1055/s-0035-1548825.
- Londong W., Angerer M., Kutz K. et al. Diminishing efficacy of octreotide (SMS 201-995) on gastric functions of healthy subjects during one-week administration. *Gastroenterology* 1989;96(3):713–22.
- Strulovici B., Stadel J.M., Lefkowitz R.J. Adenylate-cyclasecoupled beta-adrenergic receptors. In: Poste G., Crooke S.T., eds. *Mechanisms of receptor regulation*. New York, London: Plenum, 1985. P. 279–294.
- Hicks R.J., Jackson P., Kong G. et al. ⁶⁴Cu-SARTATE PET Imaging of Patients with Neuroendocrine Tumors Demonstrates High Tumor Uptake and Retention, Potentially Allowing Prospective Dosimetry for Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Nucl Med* 2019;60(6):777–85. DOI: 10.2967/jnumed.118.217745.
- Слащук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В. и др. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скintиграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-тектротидом. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2020;65(2):44–9. [Slashchuk K.Yu., Rumyantsev P.O., Degtyarev M.V. et al. Molecular imaging of neuroendocrine tumors with somatostatin receptor scintigraphy (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-tectrotide. *Meditinskaya radiologiya i radiatsionnaya bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety 2020;65(2):44–9. (In Russ.)].
- Krenning E.P., Bakker W.H., Kooij P.P. et al. Somatostatin receptor scintigraphy with indium-111-DTPA-D-Phe-1-octreotide in man: metabolism, dosimetry and comparison with iodine-123-Tyr-3-octreotide. *J Nucl Med* 1992;33(5):652–8.
- Krenning E.P., Valkema R., Kooij P.P. et al. Scintigraphy and radionuclide therapy with [indium-111-labelled-diethyl triamine penta-acetic acid-D-Phe1]-octreotide. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999;31(Suppl 2):S219–23.
- Zissimopoulos A., Karpouzis A., Kouskoukis C. Iotandium-111 pentetreotide scintigraphy and CT scans after 3 years in the follow-up of patients with malignant melanoma. *Hell J Nucl Med* 2009;12(2):142–5.
- Modlin I.M., Cornelius E., Lawton G.P. et al. Use of an isotopic somatostatin receptor probe to image gut endocrine tumors. *Arch Surg* 1995;130(4):367–73; discussion 373–4. DOI: 10.1001/archsurg.1995.01430040029003.
- Jamar F., Fiasse R., Leners N. et al. Somatostatin receptor imaging with indium-111-pentetreotide in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: safety, efficacy and impact on patient management. *J Nucl Med* 1995;36(4):542–9.
- Diaz M., Kahaly G., Mühlbach A. et al. [Somatostatin receptor scintigraphy in endocrine orbitopathy (In German)]. *Rofo* 1994;161(6):484–8. DOI: 10.1055/s-2008-1032573.
- Postema P.T., De Herder W.W., Reubi J.C. et al. Somatostatin receptor scintigraphy in non-medullary thyroid cancer. *Digestion* 1996;57(Suppl 1):36–7. DOI: 10.1159/000201391.
- Berenger N., Moretti J.L., Boaziz C. et al. Somatostatin receptor imaging in small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 1996;32A(8):1429–31. DOI: 10.1016/0959-8049(96)00078-0.
- Halmos G., Sun B., Schally A.V. et al. Human ovarian cancers express somatostatin receptors. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3509–12. DOI: 10.1210/jcem.85.10.3509.
- Zimmer T., Stölzel U., Liehr R.M. et al. [Somatostatin receptor scintigraphy and endoscopic ultrasound for the diagnosis of insulinoma and gastrinoma (In German)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1995;120(4):87–93. DOI: 10.1055/s-2008-1047641.
- Murabe H., Shimatsu A., Ihara C. et al. Expression of somatostatin receptor (SSTR) subtypes in pituitary adenomas: quantitative analysis of SSTR2 mRNA by reverse transcription-polymerase chain reaction. *J Neuroendocrinol* 1996;8(8):605–10.
- Kurtaran A., Leimer M., Kaserer K. et al. Combined use of ¹¹¹In-DTPA-D-Phe-1-octreotide (OCT) and ¹²³I-vasoactive intestinal peptide (VIP) in the localization diagnosis of medullary thyroid carcinoma (MTC). *Nucl Med Biol* 1996;23(4):503–7. DOI: 10.1016/0969-8051(96)00031-5.
- Taal B.G., Hoefnagel C.A., Valdés Olmos R.A. et al. Combined diagnostic imaging with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine and ¹¹¹In-pentetreotide in carcinoid tumours. *Eur J Cancer* 1996;32A(11):1924–32. DOI: 10.1016/0959-8049(96)00241-9.
- Schmidt M., Scheidhauer K., Luyken C. et al. Somatostatin receptor imaging in intracranial tumours. *Eur J Nucl Med* 1998;25(7):675–86. DOI: 10.1007/s002590050269.
- Kopf D., Bockisch A., Steinert H. et al. Octreotide scintigraphy and catecholamine response to an octreotide challenge in malignant pheochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;46(1):39–44. DOI: 10.1046/j.1365-2265.1997.d01-1738.x.
- Garin E., Devillers A., Le Cloirec J. et al. Use of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma

- in patients without detectable iodine uptake. *Eur J Nucl Med* 1998;25(7):687–94. DOI: 10.1007/s002590050270.
25. Valli N., Catargi B., Ronci N. et al. Evaluation of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy. *Thyroid* 1999;9(6):583–9. DOI: 10.1089/thy.1999.9.583.
 26. Bernà L., Chico A., Matias-Guiu X. et al. Use of somatostatin analogue scintigraphy in the localization of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1998;25(11):1482–8. DOI: 10.1007/s002590050325.
 27. Kouroumalis E., Skordilis P., Thermos K. et al. Treatment of hepatocellular carcinoma with octreotide: a randomised controlled study. *Gut* 1998;42(3):442–7. DOI: 10.1136/gut.42.3.442.
 28. Virgolini I., Britton K., Buscombe J. et al. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002;32(2):148–55. DOI: 10.1053/snuc.2002.31565.
 29. Fletcher W.S., Lum S.S., Nance R.W. et al. The current status of somatostatin receptors in malignant melanoma. *Yale J Biol Med* 1997;70(5–6):561–3. PMID: 9825484.
 30. Ferone D., Pivonello R., Van Hagen P.M. et al. Age-related decrease of somatostatin receptor number in the normal human thymus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000;279(4):E791–8. DOI: 10.1152/ajpendo.2000.279.4.E791.
 31. Pichler R., Maschek W., Crespillo C. et al. Is there a gender difference of somatostatin-receptor density in the human brain? *Neuro Endocrinol Lett* 2002;23(5–6):440–1. PMID: 12500167.
 32. Waldherr C., Schumacher T., Pless M. et al. Radiopeptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using. *Nucl Med Commun* 2001;22(6):673–8. DOI: 10.1097/00006231-200106000-00011.
 33. Fjällskog M.L., Ludvigsen E., Stridsberg M. et al. Expression of somatostatin receptor subtypes 1 to 5 in tumor tissue and intratumoral vessels in malignant endocrine pancreatic tumors. *Med Oncol* 2003;20(1):59–67. DOI: 10.1385/MO:20:1:59.
 34. Sampedro-Núñez M., Luque R.M., Ramos-Levi A.M. et al. Presence of sst5TMD4, a truncated splice variant of the somatostatin receptor subtype 5, is associated to features of increased aggressiveness in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncotarget* 2016;7(6):6593–608. DOI: 10.18632/oncotarget.6565.
 35. Van Den Bossche B., D’haeninck E., De Vos F. et al. Oestrogen-mediated regulation of somatostatin receptor expression in human breast cancer cell lines assessed with ^{99m}Tc-depreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31(7):1022–30. DOI: 10.1007/s00259-004-1500-6.
 36. Becherer A., Szabó M., Karanikas G. et al. Imaging of advanced neuroendocrine tumors with (18)F-FDOPA PET. *J Nucl Med* 2004;45(7):1161–7. PMID: 15235062.
 37. Saga T., Shimatsu A., Koizumi K. et al. Morphological imaging in the localization of neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors found by somatostatin receptor scintigraphy. *Acta Radiol* 2005;46(3):227–32. DOI: 10.1080/02841850510021003.
 38. Stahl A., Meisetschläger G., Schottelius M. et al. [¹²³I]Mtr-TOCA, a radioiodinated and carbohydrate analogue of octreotide: scintigraphic comparison with [¹¹¹In]octreotide. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(1):45–52. DOI: 10.1007/s00259-005-1872-2.
 39. Yoshihara A., Isozaki O., Hizuka N. et al. Expression of type 5 somatostatin receptor in TSH-secreting pituitary adenomas: a possible marker for predicting long-term response to octreotide therapy. *Endocr J* 2007;54(1):133–8. DOI: 10.1507/endocrj.k06-133.
 40. de Waal E.G., Slart R.H., Vellenga E. Is FDG PET a better imaging tool than somatostatin receptor scintigraphy in patients with relapsing multiple myeloma? *Clin Nucl Med* 2012;37(10):939–42. DOI: 10.1097/RLU.0b013e3182638e2f.
 41. Rodrigues M., Traub-Weidinger T., Li S. et al. Comparison of [¹¹¹In]-DOTA-DPhe¹-Tyr³-octreotide and [¹¹¹In]-DOTA-lanreotide scintigraphy and dosimetry in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(5):532–40. DOI: 10.1007/s00259-005-0020-3.
 42. Gabriel M., Decristoforo C., Kendler D. et al. ⁶⁸Ga-DOTA-Tyr³-octreotide PET in neuroendocrine tumors: comparison with somatostatin receptor scintigraphy and CT. *J Nucl Med* 2007;48(4):508–18. DOI: 10.2967/jnumed.106.035667.
 43. Luboldt W., Zöphel K., Wunderlich G. et al. Visualization of somatostatin receptors in prostate cancer and its bone metastases with Ga-⁶⁸-DOTATOC PET/CT. *Mol Imaging Biol* 2010;12(1):78–84. DOI: 10.1007/s11307-009-0230-3.
 44. Freudenberg L.S., Gauler T., Görges R. et al. Somatostatin receptor scintigraphy in advanced renal cell carcinoma. Results of a phase II-trial of somatostatin analogue therapy in patients with advanced RCC. *Nuklearmedizin* 2008;47(3):127–31.
 45. Taboada G.F., Neto L.V., Luque R.M. et al. Impact of *gsp* oncogene on the mRNA content for somatostatin and dopamine receptors in human somatotropinomas. *Neuroendocrinology* 2011;93(1):40–7. DOI: 10.1159/000322040.
 46. Romiti A., Di Rocco R., Milione M. et al. Somatostatin receptor subtype 2 A (SSTR2A) and HER2 expression in gastric adenocarcinoma. *Anticancer Res* 2012;32(1):115–9.
 47. Casar-Borota O., Heck A., Schulz S. et al. Expression of SSTR2a, but not of SSTRs 1, 3, or 5 in somatotroph adenomas assessed by monoclonal antibodies was reduced by octreotide and correlated with the acute and long-term effects of octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(11):E1730–9. DOI: 10.1210/jc.2013-2145.
 48. Woelfl S., Bogner S., Huber H. et al. Expression of somatostatin receptor subtype 2 and subtype 5 in thyroid malignancies. *Nuklearmedizin* 2014;53(5):179–85. DOI: 10.3413/Nukmed-0646-14-02.
 49. Brunner P., Jörg A.C., Glatz K. et al. The prognostic and predictive value of sstr2-immunohistochemistry and sstr2-targeted imaging in neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44(3):468–75. DOI: 10.1007/s00259-016-3486-2.
 50. Gronkiewicz Z., Kukwa W., Krolicki L. et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE PET in juvenile angiofibroma. *Future Oncol* 2016;12(12):1483–91. DOI: 10.2217/fon-2015-0074.
 51. Kunikowska J., Lewington V., Krolicki L. Optimizing Somatostatin Receptor Imaging in Patients With Neuroendocrine Tumors: The Impact of ^{99m}Tc-HYNICTOC SPECT/SPECT/CT Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Upon Clinical Management. *Clin Nucl Med* 2017;42(12):905–11. DOI: 10.1097/RLU.0000000000001877.
 52. Nicolas G.P., Schreiter N., Kaul F. et al. Sensitivity Comparison of ⁶⁸Ga-OPS202 and ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/CT in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Prospective Phase II Imaging Study. *J Nucl Med* 2018;59(6):915–21. DOI: 10.2967/jnumed.117.199760.
 53. Adams L.C., Bresslem K.K., Brangsch J. et al. Quantitative 3D Assessment of ⁶⁸Ga-DOTATOC PET/MRI with Diffusion-Weighted Imaging to Assess Imaging Markers for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Preliminary Results. *J Nucl Med* 2020;61(7):1021–7. DOI: 10.2967/jnumed.119.234062.
 54. Hope T.A., Calais J., Zhang L. et al. [¹¹¹In]-Pentetreotide Scintigraphy Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET: Impact

- on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. *J Nucl Med* 2019;60(9):1266–9. DOI: 10.2967/jnumed.118.223016.
55. Delpassand E.S., Ranganathan D., Wagh N. et al. ⁶⁴Cu-DOTATATE PET/CT for Imaging Patients with Known or Suspected Somatostatin Receptor-Positive Neuroendocrine Tumors: Results of the First U.S. Prospective, Reader-Masked Clinical Trial. *J Nucl Med* 2020;61(6):890–6. DOI: 10.2967/jnumed.119.236091.
56. Lechner M., Scharfetter V.H., Steele C.D. et al. Somatostatin receptor 2 expression in nasopharyngeal cancer is induced by Epstein Barr virus infection: impact on prognosis, imaging and therapy. *Nat Commun* 2021;12(1):117. DOI: 10.1038/s41467-020-20308-8.

Вклад авторов

Е.А. Панкратова, З.С. Шпрах: анализ данных литературы, написание текста статьи и ее обсуждение.

Authors' contributions

E.A. Pankratova, Z.S. Shprakh: analysis of the literature data, writing the text of the review and its discussion.

ORCID авторов / ORCID of authors

З.С. Шпрах / Z.S. Shprakh: <https://orcid.org/0000-0003-3034-750X>

Е.А. Панкратова / E.A. Pankratova: <https://orcid.org/0000-0003-1237-1207>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 30.12.2021. Принята к публикации: 14.02.2022.

Article submitted: 30.12.2021. Accepted for publication: 14.02.2022.