

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.108-118>  
УДК: 616.65-006.6: 616-08-039.75: 616-08-07: 616-073



## Сучасна гібридна візуалізація нейроендокринних пухлин (клінічна лекція)

Король П.О., ORCID: 0000-0003-0231-0021, e-mail: p.korol@online.ua  
Івах М.О., ORCID: 0000-0003-0898-6938, e-mail: masha.ivakh@gmail.com

Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
Міністерства охорони здоров'я України, Київ, Україна

## Modern hybrid imaging of neuroendocrine tumors (clinical lecture)

Korol P.O., ORCID: 0000-0003-0231-0021, e-mail: p.korol@online.ua  
Ivakh M.O., ORCID: 0000-0003-0898-6938, e-mail: masha.ivakh@gmail.com

Shupyk National Healthcare University of Ukraine  
of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

### Ключові слова:

нейроендокринні пухлини, візуалізація в ядерній медицині, пептидна візуалізація, скінтиграфія соматостатину.

### Для кореспонденції:

Король Павло Олександрович  
Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика  
Міністерства охорони здоров'я України, кафедра ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки;  
вул. Дорогожицька, буд. 9, Київ, Україна, 04112;  
e-mail: p.korol@online.ua

© Король П.О., Івах М.О., 2021

### РЕЗЮМЕ

**Актуальність.** Нейроендокринні пухлини – це група новоутворень, що виникають із нейроендокринних клітин і мають біологічно активні властивості. Поява нейроендокринних пухлин може бути пов'язана із наявністю синдромів множинних нейроендокринних неоплазій 1 типу.

За даними світової статистики кількість нейроендокринних пухлин збільшилася в п'ятеро за останні 30 років. Цей факт, скоріше за все, пов'язаний із покращенням їх виявлення, у тому числі завдяки прогресу в розвитку гібридних методів візуалізації. Найбільший інтерес викликають позитронно-емісійна та однофотонно-емісійна томографія, поєднана з комп'ютерною томографією, із застосуванням аналогів соматостатину (DOTA-кон'югат), мічених  $^{68}\text{Ga}$ ,  $^{64}\text{Cu}$ -SARTATE та скінтиграфія з  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом.

Комбінація анатомічних та функціональних методів діагностики дозволяє діагностувати пацієнтів на ранній стадії захворювання та вплинути на подальший прогноз та результат захворювання.

Актуальність проблеми нейроендокринних пухлин зумовлена мультидисциплінарністю патології та відсутністю програм скринінгу.

**Мета роботи** – провести огляд сучасних гібридних методів візуалізації, що використовуються для діагностики, визначення стадії та подальшого спостереження за нейроендокринними пухлинами.

**Матеріали та методи.** Проведено аналіз повнотекстових публікацій, які були відібрані шляхом літературного пошуку в закордонних базах даних (PubMed, Scopus, ScienceDirect-Elsevier) за період 2003–2020 рр.

**Результати та їх обговорення.** При аналітичному огляді літератури проаналізовано досвід застосування сучасних методів діагностики нейроендокринних пухлин в Україні та за кордоном. Розглянуто вибір радіофармацевтичних лікарських засобів та трейсерів. Встановлено, що позитронно-емісійна комп'ютерна томографія з DOTA-кон'югатами – це новий «золотий стандарт» у візуалізації нейроендокринних новоутворень з чутливістю та специфічністю набагато вище 90 %. Даний метод здатний виявити ранні ураження кісток, що не можливо за допомогою КТ або МРТ, та має позитивний вплив на визначення стадії і подальше лікування. Представлено оцінку рецепторного статусу нейроендокринних пухлин для відбору кандидатів для пептид-рецепторної радіонуклідної терапії.

**Висновки.** Гібридна візуалізація відіграє ключову роль у діагностиці, визначенні стадії, виборі лікування та подальшому спостереженні за нейроендокринними пухлинами. Інновації в технологіях на основі рецепторів соматостатину також просувають вперед молекулярну діагностику і терапію нейроендокринних пухлин, що покращує якість життя багатьох пацієнтів. Поінформованість про це захворювання може зменшити затримку в діагностиці та полегшити міждисциплінарну допомогу експертів.

### Для цитування:

Король П.О., Івах М.О. Сучасна гібридна візуалізація нейроендокринних пухлин (клінічна лекція). *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2021. Т. 29. № 4. С. 108–118. DOI <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.108-118>

### Key words:

neuroendocrine tumors, nuclear medicine imaging, peptide imaging, somatostatin scintigraphy.

### For correspondence:

Korol Pavlo Olexandrovich  
Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Ministry of Health of Ukraine, Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety; 9, Dorohozhytska Str., Kyiv, Ukraine; 04112;  
e-mail: p.korol@online.ua

© Korol P.O., Ivakh M.O., 2021

### ABSTRACT

**Background.** Neuroendocrine tumors are a group of tumors arising from neuroendocrine cells that have biologically active properties. The onset of neuroendocrine tumors may be associated with the presence of multiple neuroendocrine neoplasia syndromes type 1.

According to world statistics, the number of neuroendocrine tumors has increased fivefold in the last 30 years. This is likely to be due to improved detection, including advances in hybrid imaging techniques.

Positron emission and single photon emission tomography, combined with computed tomography using somatostatin analogues (DOTA conjugate) labeled with <sup>68</sup>Ga, <sup>64</sup>Cu-SARTATE and scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-tectotide are of most interest.

The combination of anatomical and functional diagnostic methods allows to diagnose patients at an early stage of the disease and to influence the further prognosis and outcome of the disease.

The urgency of the problem of neuroendocrine tumors is caused by the multidisciplinary nature of the pathology and the lack of screening programs.

**Purpose** – to conduct the review of modern hybrid imaging techniques used for diagnosis, staging, and monitoring neuroendocrine tumors.

**Materials and methods.** The analysis of full-text publications, which were selected by literature search in foreign databases (PubMed, Scopus, ScienceDirect-Elsevier) for the period 2003–2020, was performed.

**Results and discussion.** During the analytical review of the literature the experience of application of modern methods of diagnostics of neuroendocrine tumors in Ukraine and abroad is analyzed. The choice of radiopharmaceutical drugs and tracers is considered. Positron emission computed tomography with DOTA conjugates has been shown to be the new «gold standard» in the imaging of neuroendocrine tumors with sensitivity and specificity well above 90 %. This method is able to detect early bone lesions not visible on CT or MRI and has a positive effect on stage determination and subsequent treatment. An assessment of the receptor status of neuroendocrine tumors for the selection of candidates for peptide-receptor radionuclide therapy is presented.

**Conclusions.** Hybrid imaging plays a key role in diagnosis, determination of stages, choice of treatment and further monitoring of neuroendocrine effects. Innovative technologies based on somatostatin receptors also advance molecular diagnostics and therapy of neuroendocrine tumors, which improve the quality of life of lots of patients. Awareness of this disease can reduce the delay in diagnosis and facilitate expert multidisciplinary care.

### For citation:

Korol PO, Ivakh MO. Modern hybrid imaging of neuroendocrine tumors (clinical lecture). *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021;29(4):108–118. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2021.108-118>

### Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Дослідження виконано в рамках ініціативно-пошукової роботи Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України «Оптимізація радіонуклідно-медикаментозної терапії множинних віддалених метастазів у хворих на гормонозалежні пухлини», номер державної реєстрації: 0118U003567, шифр: 14.01.23 – променева діагностика, променева терапія, термін виконання НДР – 2018–2022 рр. Керівник теми професор О.В. Щербіна.

### Relationship with academic programs, plans and themes

The study is a fragment of an initiative research study of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of the Ministry of Health of Ukraine «Optimization of radionuclide-drug therapy of multiple distant metastases in patients with hormone-dependent tumors», state registration number: 0118U003567, code: 14.01.23 – radiation diagnostics, radiation therapy period for performance: 2018 – 2022, headed by Professor O.V. Shcherbina.

### ВСТУП

Нейроендокринні пухлини (НЕП) – це новоутворення, які виникають із клітин ендокринної (гормональної) та нервової систем. Щорічне ураження НЕП складає 7 осіб на 100 тис. жителів, включаючи всі підтипи та стадії захворювання [5].

Відсутність поінформованості лікарів про наявність такої хвороби як НЕП, нерідко призводить до того, що захворювання лікується гастроентерологами або пульмонологами, як схожі з ними симптоматично інші

### INTRODUCTION

Neuroendocrine tumors (NETs) are neoplasms that arise from cells of the endocrine (hormonal) and nervous systems. According to SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), the annual incidence of NETs is 7 people per 100,000 inhabitants, including all subtypes and stages of the disease [5].

Lack of awareness of physicians about the presence of diseases such as neuroendocrine tumors often leads to the fact that the disease is treated by gastroentero-

хвороби. Тому дуже часто в таких випадках точно верифікувати дане захворювання вдається лише на пізніх стадіях [6]. Так, за даними SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) до 50 % пацієнтів на момент постановки діагнозу вже мають локорегіонарні або віддалені метастази [21].

Найчастіша локалізація НЕП – шлунково-кишковий тракт, зокрема товста кишка (20 %), тонка кишка (19 %) і червоподібний відросток (4 %). Другим місцем за поширеністю розташування НЕП є легені, близько 30 % зустрічаються в бронхолегеневій системі. Приблизно 7 % НЕП можуть розвиватися в підшлунковій залозі та жовчному міхурі. Іноді НЕП можуть розвиватися в надниркових залозах або на них. Ці рідкісні типи НЕП називаються феохромоцитомою та парагангліомою. Інші типи пухлин, які починаються з гормонотворюючих клітин – рак щитоподібної залози, пухлини надниркових залоз та пухлин гіпофіза [17]. Хоч ці пухлини представляють різноманітну групу новоутворень, вони мають загальні молекулярні мішені, які можна використовувати за допомогою методів ядерної медицини як для візуалізації, так і для терапії [9].

logists or pulmonologists, as they are symptomatically similar to other diseases. Therefore, in such cases it is very often possible to accurately verify the disease only at later stages [6]. Thus, according to SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) up to 50 % of patients at the time of diagnosis already have locoregional or distant metastases [21].

The most common localization of NETs is the gastrointestinal tract, in particular in the colon (20 %), small intestine (19 %) and appendix (4 %). The second most common location of NETs is the lungs, about 30% are found in the bronchopulmonary system. Approximately 7 % of NETs can develop in the pancreas and gallbladder. Sometimes NETs can develop in or on the adrenal glands. These rare types of NETs are called pheochromocytoma and paraganglioma. Other types of tumors that start with hormone-producing cells are thyroid cancer, adrenal tumors and pituitary tumors [17]. Although these tumors fall under the various group of neoplasms, all of them have similar molecular targets, which can be used with the help of additional methods in nuclear medicine, both for visualization and for therapy [9].

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

## MATERIALS AND METHODS

### Рецепторна (функціональна) радіонуклідна візуалізація

Перше дослідження міченого радіонуклідом пептиду у людини було опубліковано в 1989 році Е.Р. Krenning і співавторами [13]. Це був мічений йодом-123 аналог соматостатину. І до тепер дослідження з міченим аналогами соматостатину найбільш актуальні. Таке дослідження дозволяє дати відповідь про рецепторний статус пухлини і розповсюдженість процесу. У випадку накопичення (позитивного результату) можливе призначення біотерапії (октреотидом) і вирішення питання про пептид-рецепторну радіонуклідну терапію (ПРРТ). Тривалий час «золотий стандарт» було дослідження з  $^{111}\text{In}$ -октреотидом [3].

З розвитком технологій, таких як позитронно-емісійна томографія/комп'ютерна томографія (ПЕТ/КТ), і появою нових радіофармацевтичних препаратів (РФП) – аналогів соматостатину (DOTA-кон'югати), мічених  $^{68}\text{Ga}$  і  $^{64}\text{Cu}$ -SARTATE, з'явилась можливість більш чіткої діагностики. Це стало можливим завдяки більш високій роздільній здатності ПЕТ/КТ у порівнянні з стандартною скінтиграфією [11]. Зображення мають високу чіткість та чутливість завдяки ранньому вимиванню надлишків пептидів з організму, що дозволяє отримати зображення за короткий час – близько 25 хвилин. НЕП, які легко пропустити або здаються двозначними на  $^{111}\text{In}$ -октреотиді, чітко виявляються на  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE [1]. Чутливість метода ПЕТ/КТ з DOTA-кон'югатами для детекції НЕП за даними літератури може досягати 90 % [7]. Даний метод застосовується для детекції НЕП (рис. 1) [10] та їх стадіювання (рис. 2).

Naji та AL-Nahhas розглядають використання  $^{68}\text{Ga}$ -пептиду при НЕП, включаючи феохромоцитому та парагангліому. Ці пухлини зазвичай візуалізуються за допомогою  $^{123}\text{I}$ -MIBG, який має обмежений дозвіл та спорідненість. Досвід авторів з  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE та іншими клінічними та експериментальними дослідженнями з  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC та  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC показує діагностичну силу цих індикаторів у виявленні додаткових пошкоджень, особливо у скелетній системі,

### Receptor (functional) radionuclide visualization.

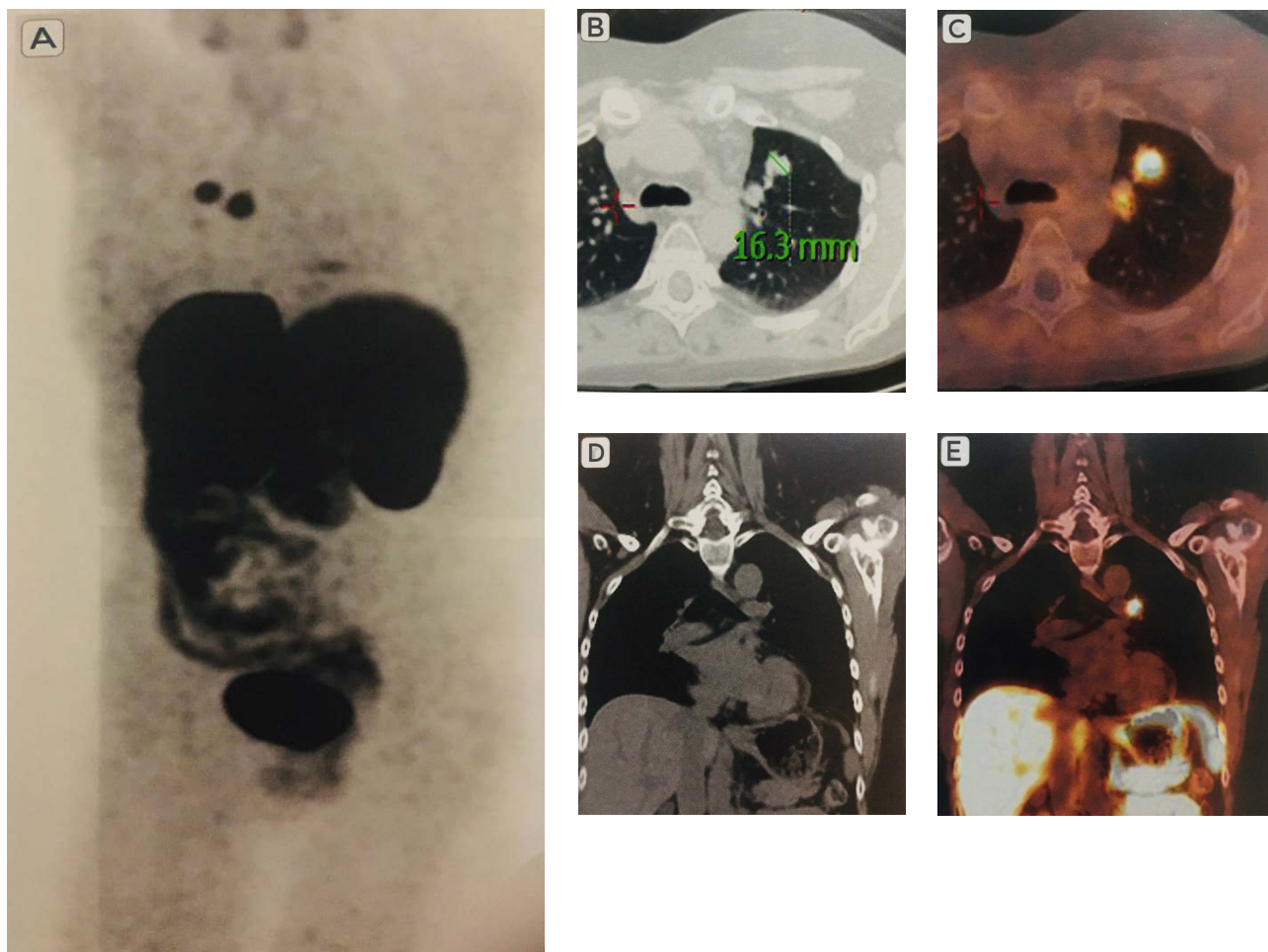
The first examination of a radionuclide-labeled peptide in human was published in 1989 by E.P. Krenning and co-author [13]. It was an iodine-123 analogue of somatostatin. To this day, examinations with the other analogs of somatostatin are the most relevant. Also, such procedure allows information about the receptor status of the tumor and the development of the whole process to be obtained. In the case of accumulation (positive result) biotherapy (with octreotide) can be assigned, and the matter of peptide-receptor radionuclide therapy (PRRT) can be solved. For a long while examinations with  $^{111}\text{In}$ -octreotide were considered to be the «gold standard» [3].

With the development of technologies such as positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) and the advent of new radiopharmaceuticals (RFLs) – somatostatin analogues (DOTA conjugates) labeled with  $^{68}\text{Ga}$  and  $^{64}\text{Cu}$ -SARTATE, the possibility of clearer diagnosis has emerged. This has become possible due to the higher resolution of PET/CT compared to standard scintigraphy [11]. Images have high sharpness and sensitivity because of early washout of excessive peptides from the body, which allows images to be obtained in a short time – about 25 minutes. NETs that are easy to miss or seem ambiguous on the  $^{111}\text{In}$ -octreotide are clearly detected on the  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE [1]. The sensitivity of the PET/CT method with DOTA conjugates for the detection of NETs according to the literature can reach 90 % [7]. This method is used for the detection of NETs (Fig. 1) [10] and their staging (Fig. 2).

Naji and AL-Nahhas consider the use of  $^{68}\text{Ga}$ -peptide in the cases of NETs, including pheochromocytomas and paragangliomas. These tumors are usually visualized using  $^{123}\text{I}$ -MIBG, which has limited resolution and affinity. The experience of the authors with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE and other clinical and experimental studies with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TOC and  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC shows the diagnostic power of these indicators in detecting additional damage, especially in the skeletal system, not visible

які не помітні за допомогою КТ або МРТ. Рання візуалізація з  $^{68}\text{Ga}$ -пептидами може, таким чином, мати значний позитивний вплив на визначення стадії НЕП та подальше лікування [1, 15].

on CT or MRI. Early imaging with  $^{68}\text{Ga}$ -peptides can thus have a significant positive effect on the determination of the NET's stage and subsequent treatment [1, 15].



**Рис. 1.** Синдром Кушинга. ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

Стан після хірургічного видалення гіпофіза (пухлина не знайдена).

А – на ПЕТ-реконструкції всього тіла у фронтальній проекції відмічаються вогнища підвищеного накопичення РФП в проекції лівої легені; В – на КТ-зображенні в аксіальній проекції і D – у фронтальній проекції відмічаються патологічні вогнища у верхній частці лівої легені; С, Е – на ПЕТ/КТ зображеннях в аксіальній і фронтальній реконструкціях виявлені пухлина в легені з експресією соматостатинових рецепторів і метастаз в лімфатичному вузлі (гістологічний результат: карциноїд) [10]

**Fig. 1.** Cushing's syndrome. PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE.

Condition after surgical removal of the pituitary gland (tumor not found).

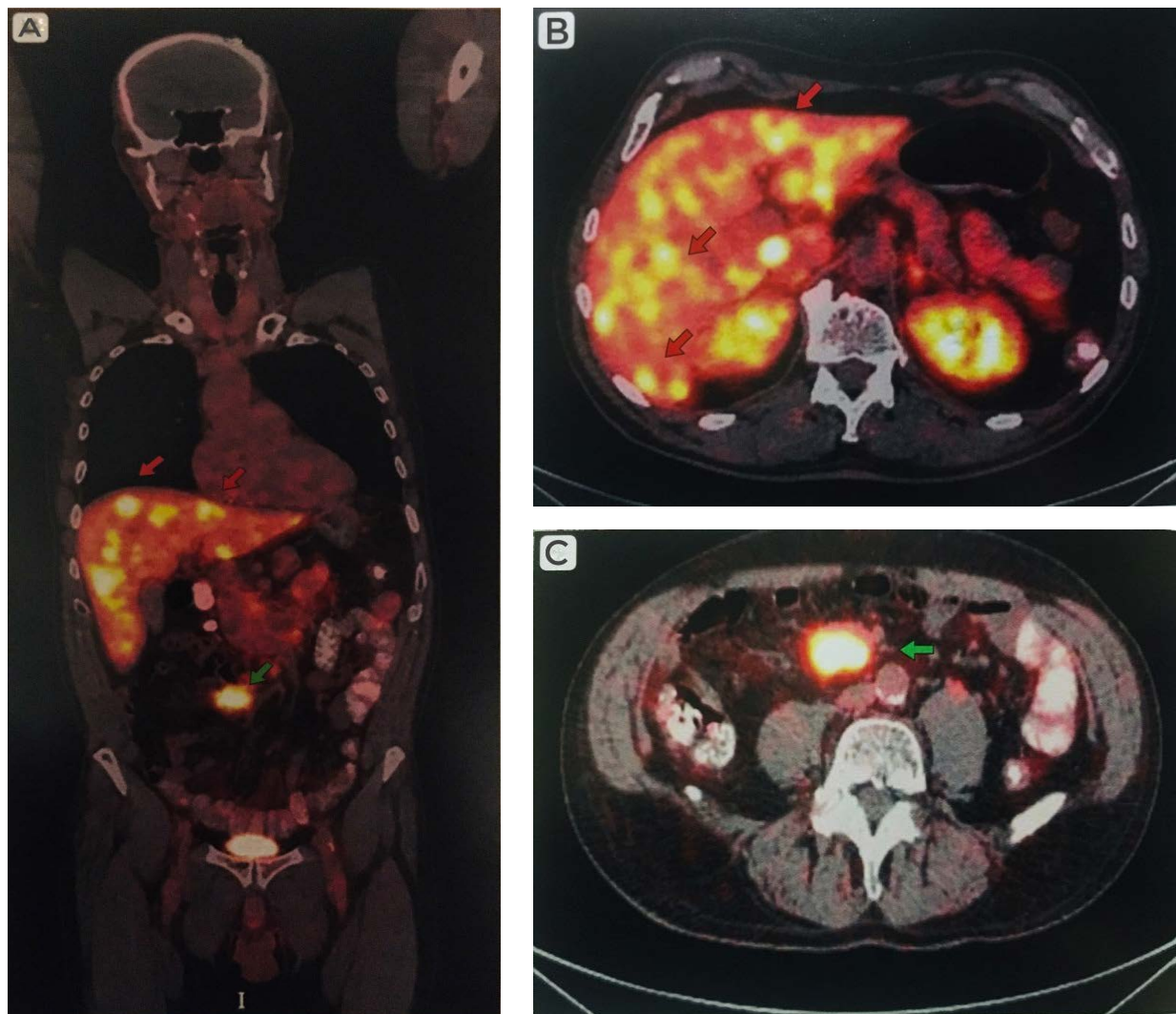
A – on the PET radiopharmaceutical reconstruction of the whole body in the frontal projection there are foci of increased accumulation of the radiopharmaceutical in the projection of the left lung; B – on the CT image in the axial projection and D – in the frontal projection there are pathological foci in the upper lobe of the left lung; C, E – on PET/CT images in axial and frontal reconstructions a tumor in the lung with the expression of somatostatin receptors and lymph node metastasis was detected (histological result: carcinoid) [10]

Поява ще одного аналога соматостатину, міченого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (тектротид) (рис. 3.) [10], дозволяє в місцях, де обмежено застосування ПЕТ/КТ, проводити це життєво важливе дослідження. На сьогодні ПЕТ/КТ і однофотонна емісійна комп'ютерна томографія/комп'ютерна томографія (ОФЕКТ/КТ) з міченими аналогами соматостатину практично витіснили раніше застосований метод ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ДОПА [20].

Перевагою методів радіонуклідної візуалізації із застосуванням маркерів соматостатинових рецепторів є той факт, що оцінка рецепторного статусу НЕП важлива для визначення показників до пептид-рецепторної радіонуклідної терапії. При цьому запропонована Е.Р. Креннінг [22] шкала для візуальної оцінки рецепторного статусу НЕП (I–IV) дозволяє проводити відбір кандидатів для терапії (Табл. 1)

The emergence of another analogue of somatostatin labeled with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (tectrotide) (Fig. 3) [10], allows to conduct PET/CT in areas where the use of this vital examination is limited. To this date, PET/CT and single-photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) with labeled somatostatin analogues have almost supplanted the previously used PET method with  $^{18}\text{F}$ -DOPA [20].

An advantage of radionuclide imaging techniques using somatostatin receptor markers is the fact that the assessment of NEP receptor status is important for determining peptide-receptor radionuclide therapy. The proposed E.P. Krenning [22] score for visual assessment of the receptor status of NEP (I–IV) allows the selection of candidates for therapy to be performed (Table 1).



**Рис. 2.** ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC. Метастази в печінці НЕП стадія II із невиявленої первинної пухлини.

A – на ПЕТ/КТ-реконструкції у фронтальній проекції виявляються множинні вогнища патологічного накопичення РФП у печінці (червоні стрілки) і пухлинним утворенням у правій здухвинній ділянці (вузол у брижі тонкої кишки (зелені стрілки)) – імовірно первинне вогнище, мезентеріальних лімфатичних вузлів; B, C – ПЕТ/КТ в аксіальній проекції на рівні печінки і біфуркації аорти. Спостереження подане «Російським науковим центром радіології та хірургічних технологій імені академіка А.М. Гранова» Міністерства охорони здоров'я Російської Федерації (професор А.А. Станжевський)

**Fig. 2.** PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-NOC.

Liver metastases NET of stage II from undetected primary tumor. A – on PET/CT reconstruction in the frontal projection multiple foci of pathological accumulation of radiopharmaceutical in the liver (red arrows) and tumors in the right iliac region (node in the mesentery of the small intestine (green arrows)) - presumably primary focus, mesenteric lymph nodes; B, C – PET/CT in axial projection at the level of the liver and aortic bifurcation. The observation was presented by «Granov Russian Research Center for Radiology and Surgical Technologies» of the Ministry of Health of Russian Federation (Professor A.A. Stanzhevsky)

**Таблиця 1.** Шкала Креннінга (Krenning score) для візуальної оцінки рецепторного статусу НЕП (I–IV)  
**Table 1.** Krenning score for visual assessment of the receptor status of NEP (I–IV)

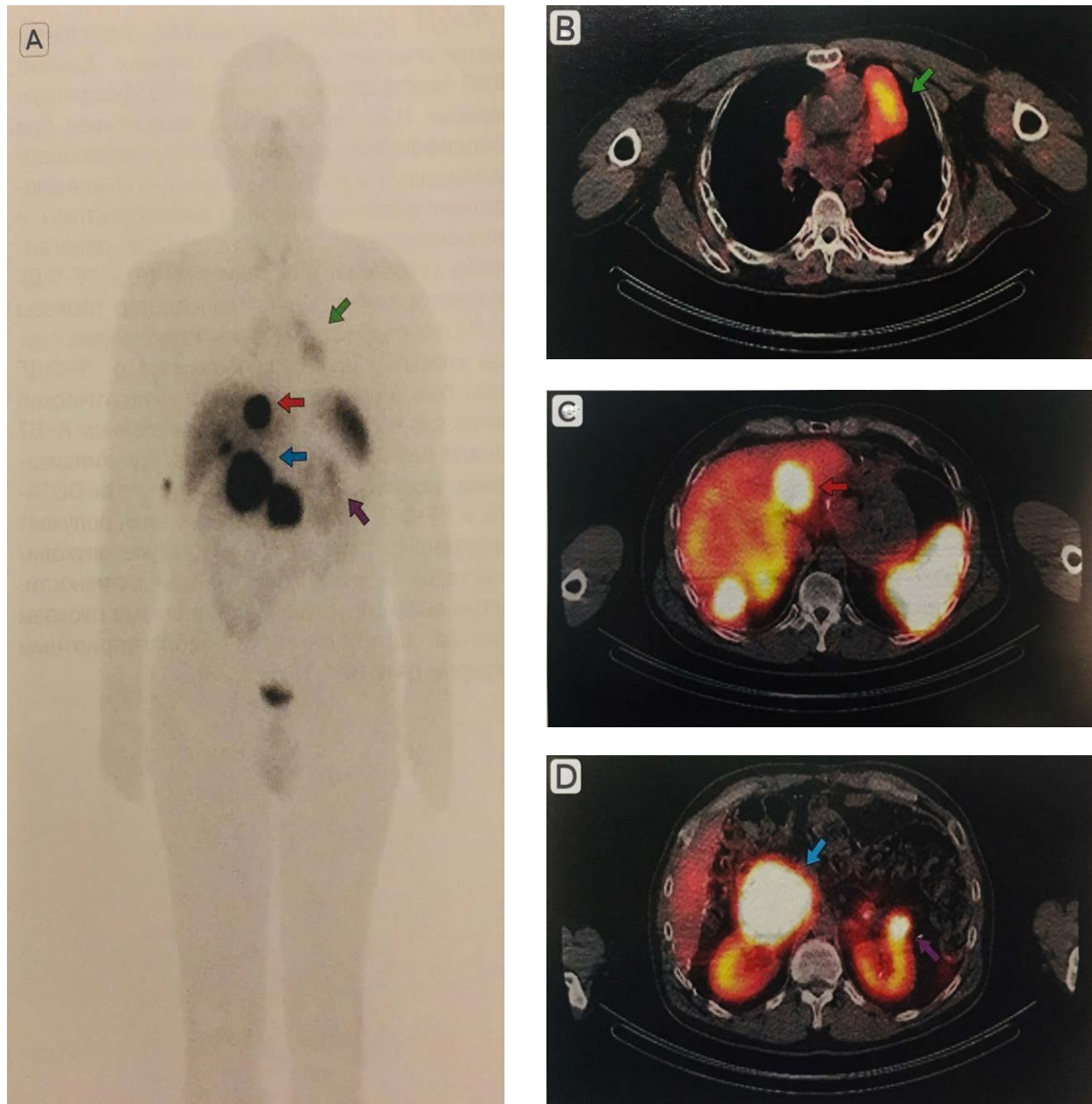
Ступінь/ Grade	Накопичення/ accumulation	Відносний показник поглинання/ Relative uptake score
Grade I	Накопичення* / accumulation*	< нормальної тканини печінки < normal liver tissue
Grade II	Накопичення / accumulation	= нормальної тканини печінки = normal liver tissue
Grade III	Накопичення / accumulation	> нормальної тканини печінки > normal liver tissue
Grade IV	Накопичення / accumulation	> нормальної тканини печінки > normal liver tissue

**Примітка:**

\*Накопичення міченого  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (тектротиду) в НЕП.

**Note:**

\*Accumulation of labeled  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (tetrotilde) in NETs.



**Рис. 3.** Сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -тектротидом. Метастази НЕП із невиявленої первинної пухлини.

А – сцинтиграма в режимі «все тіло» фронтальна реконструкція; В – ОФЕКТ/КТ грудної клітки в аксильній проекції; С, D – ОФЕКТ/КТ черевної порожнини, аксильні зрізи. Пухлинне новоутворення в грудній клітці (зелені стрілки). Метастази НЕП в печінці (червоні стрілки). Метастази в лімфатичні вузли брижі (сині стрілки). Утворення в ділянці хвоста підшлункової залози (скоріше за все, первинне вогнище) (фіолетові стрілки) [4]

**Fig. 3.** Scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrotilde. Metastases of NETs from undetected primary tumor.

А – scintigram in the «whole body» mode, frontal reconstruction; В – SPECT/CT of the chest in axial projection; С, D – SPECT/CT of the abdominal cavity, axial sections. Tumor neoplasm in the chest (green arrows). Metastases of NET in the liver (red arrows). Metastases to the lymph nodes of the mesentery (blue arrows). Formation in the tail of the pancreas (most likely, the primary focus) (purple arrows) [4]

### Радіонуклідна візуалізація з аналогами норепінефрину

Слід зазначити, що в Україні не зареєстровані РФП для специфічної візуалізації за допомогою ПЕТ/КТ ( $^{18}\text{F}$ -FDA (6- $^{18}\text{F}$ ]-флюородопамін) і  $^{11}\text{C}$ -5НТР (гідрокситриптофан, попередник серотоніну)) (рис. 4). Єдиним препаратом для специфічної візуалізації є  $^{123}\text{I}$ -MIBG (використовується для сцинтиграфії) і його тераностична пара  $^{131}\text{I}$ -MIBG [22].

### Radionuclide imaging with norepinephrine analogues

It should be mentioned that in Ukraine there are no registered radiopharmaceuticals for specific imaging by the means of PET/CT ( $^{18}\text{F}$ -FDA (6- $^{18}\text{F}$ ] fluorodopamine) and  $^{11}\text{C}$ -5HTP (hydroxytryptophan, serotonin precursor)) (Fig. 4). The only drug for specific imaging is  $^{123}\text{I}$ -MIBG (used for scintigraphy) and its theranostic pair  $^{131}\text{I}$ -MIBG [22].

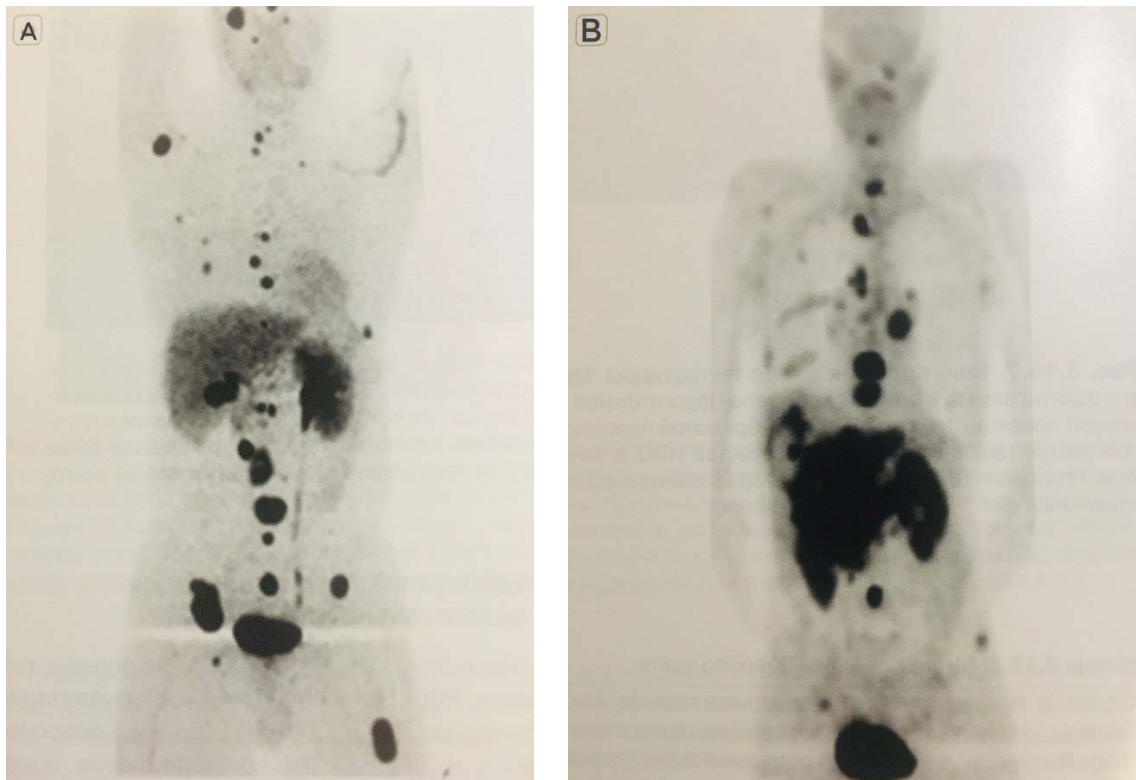


Рис. 4. ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -FDA і  $^{11}\text{C}$ -5НТР. Парагангліома з мутацією SDHB. А – ПЕТ-реконструкція у фронтальній проекції, відмічається множинне метастатичне ураження переважно лімфатичних вузлів (Timmers H.J. et al., 2009 [18]). ПЕТ/КТ з  $^{11}\text{C}$ -5НТР. НЕП острівців підшлункової залози (інсулінома); В – ПЕТ-реконструкція у фронтальній проекції, визначається множинне метастатичне ураження лімфатичних вузлів, печінки і кісток (Koopmans K.P. et al., 2008 [14])  
Fig. 4. PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDA and  $^{11}\text{C}$ -5HTP. Paraganglioma with SDHB mutation. A – PET reconstruction in the frontal projection, multiple metastatic lesions of predominantly lymph nodes are determined (Timmers H.J. et al., 2009 [19]). PET/CT with  $^{11}\text{C}$ -5HTP. NETs of the islets of the pancreas (insulinoma); B – PET reconstruction in the frontal projection, multiple metastatic lesions of lymph nodes, liver and bone are determined (Koopmans K.P. et al., 2008 [14])

#### Радіонуклідна візуалізація з маркерами метаболізму

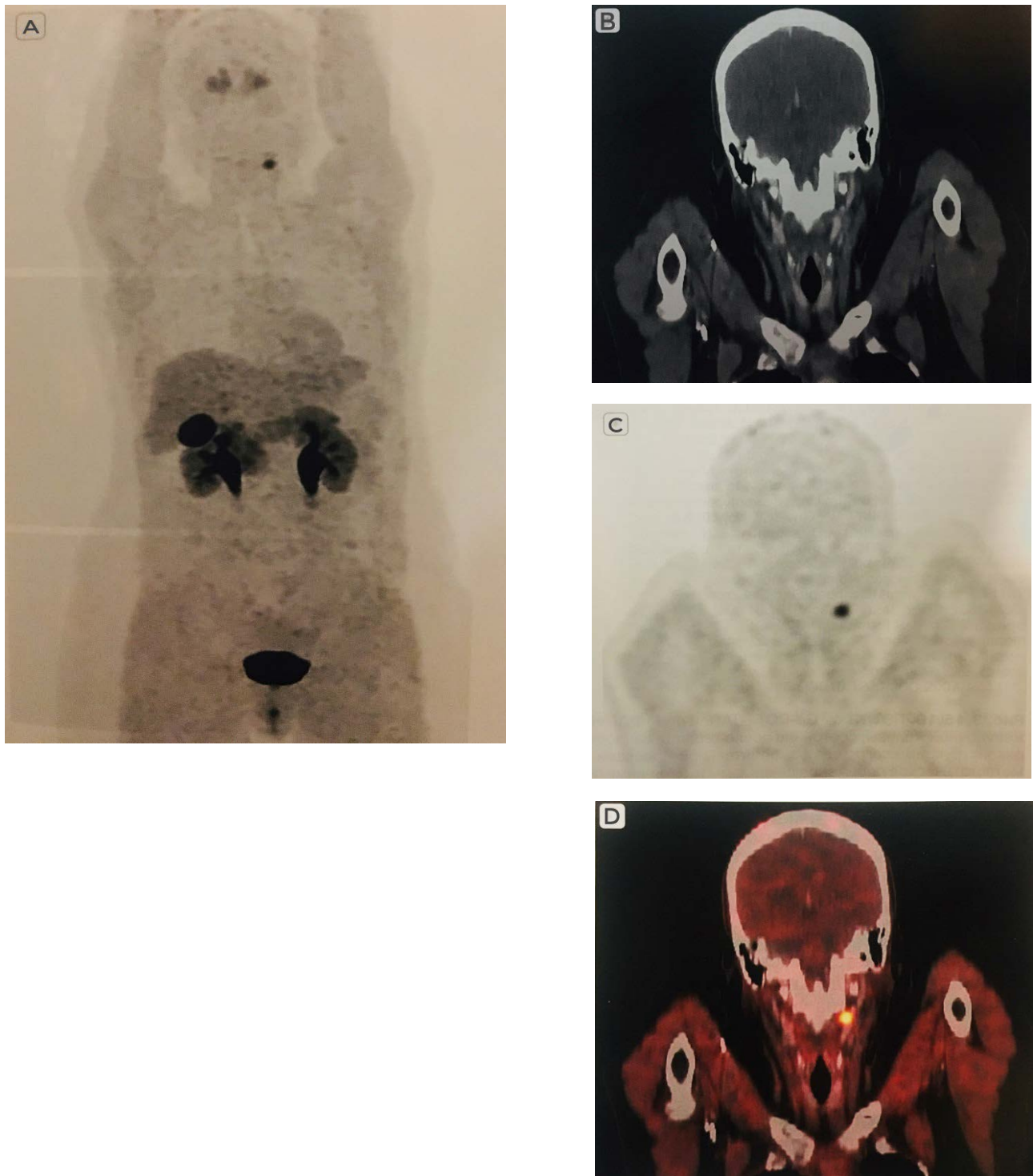
Для неспецифічної/метаболічної візуалізації найбільш широкого застосування отримали два РФП – це  $^{18}\text{F}$ -ФДГ і  $^{18}\text{F}$ -ДОПА.  $^{18}\text{F}$ -L-ДОПА (дигідроксифеніланін) – це мічений попередник дофаміна, і він однаково ефективний для діагностики медулярного раку щитоподібної залози, НЕП, парагангліоми і феохромоцитому, але менш ефективний при метастатичній парагангліомі з мутацією SDHB [15, 22]. РФП проникає в клітину за допомогою транспортера амінокислот і декарбоксилюється, а потім він зберігається всередині клітини. Найбільшу цінність  $^{18}\text{F}$ -ДОПА має для діагностики феохромоцитом і парагангліом, спадкових MEN-синдромів і парасимпатичних парагангліом (рис. 5) [12]. Також рекомендується проведення ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ДОПА при негативних результатах сцинтиграфії НЕП з міченими аналогами соматостатину.

$^{18}\text{F}$ -ФДГ (фтордезоксиглюкоза) відображає гліколітичну активність пухлини. Даний РФП неефективний у разі високодиференційованих НЕП, але доволі ефективний у випадку низькодиференційованих НЕП і нейроендокринних раків та успішно застосовується для діагностики розповсюдженої нейробластоми і феохромоцитому, злоякісної парагангліоми (особливо з мутацією SDHB).  $^{18}\text{F}$ -ФДГ потрапляє в клітину через транспортер глюкози (GLUT) і відображає рівень метаболізму глюкози клітиною. Також дослідження з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ може бути використано як прогностичний фактор для пацієнтів з високим рівнем Ki-67 і може

#### Radionuclide imaging with markers of metabolism

For non-specific/metabolic imaging, there are two most widely used radiopharmaceuticals –  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{18}\text{F}$ -DOPA.  $^{18}\text{F}$ -L-DOPA (dihydroxyphenylalanine) is a labeled precursor of dopamine and is equally effective for diagnostics of medullary thyroid cancer, NETs, paraganglioma, and pheochromocytoma, but is less effective when diagnosing metastatic paraganglioma with the SDHB mutation [15, 22]. Radiopharmaceutical enters the cell via an amino acid transporter and is decarboxylated and then stored inside the cell. The greatest value of  $^{18}\text{F}$ -DOPA is in the diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas, hereditary MEN-syndromes and parasympathetic paragangliomas (Fig. 5) [12]. It is also recommended to perform PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -DOPA in the cases of negative scintigraphy results of NETs with labeled somatostatin analogues.

$^{18}\text{F}$ -FDG (fluorodeoxyglucose) reflects the glycolytic activity of the tumor. This radiopharmaceutical is ineffective in the cases of highly differentiated NEPs but is quite effective in the cases of low-differentiated NEPs and neuroendocrine cancers and is successfully used to diagnose advanced neuroblastoma and pheochromocytoma, malignant paraganglioma (especially with SDHB mutation).  $^{18}\text{F}$ -FDG enters the cell through the glucose transporter (GLUT) and reflects the level of glucose metabolism in the cell. Also, the  $^{18}\text{F}$ -FDG examination can be used as a prognostic factor for patients with high Ki-67 level and may be approxi-



**Рис. 5.** ПЕТ з  $^{18}\text{F}$ -ДОПА. Пацієнтка 25 років з рідкісним генетичним дефектом (синдром парагангліома/феохромоцитома, мутації в генах SDHB, SDHC і SDHD).

A – ПЕТ-реконструкція у фронтальній проекції, відмічається невелике активне вогнище патологічного накопичення РФП на рівні шиї зліва; B – на КТ-зображенні переконливих даних про наявність патологічного вогнища не виявлено; C – на ПЕТ- і D – ПЕТ/КТ-реконструкціях у фронтальній проекції відмічається вогнище підвищеного накопичення РФП медіальніше біфуркації загальної сонної артерії. Дослідження було виконано для скринінгу пухлини і показало метаболічно-активне вогнище в ділянці шиї (парагангліома, так звана глобусна пухлина). Пухлина, яка не виявилася під час КТ (B), була видалена; діагноз підтвердився за даними гістології

**Fig. 5.** PET with  $^{18}\text{F}$ -DOPA. A 25-year-old patient with a rare genetic defect

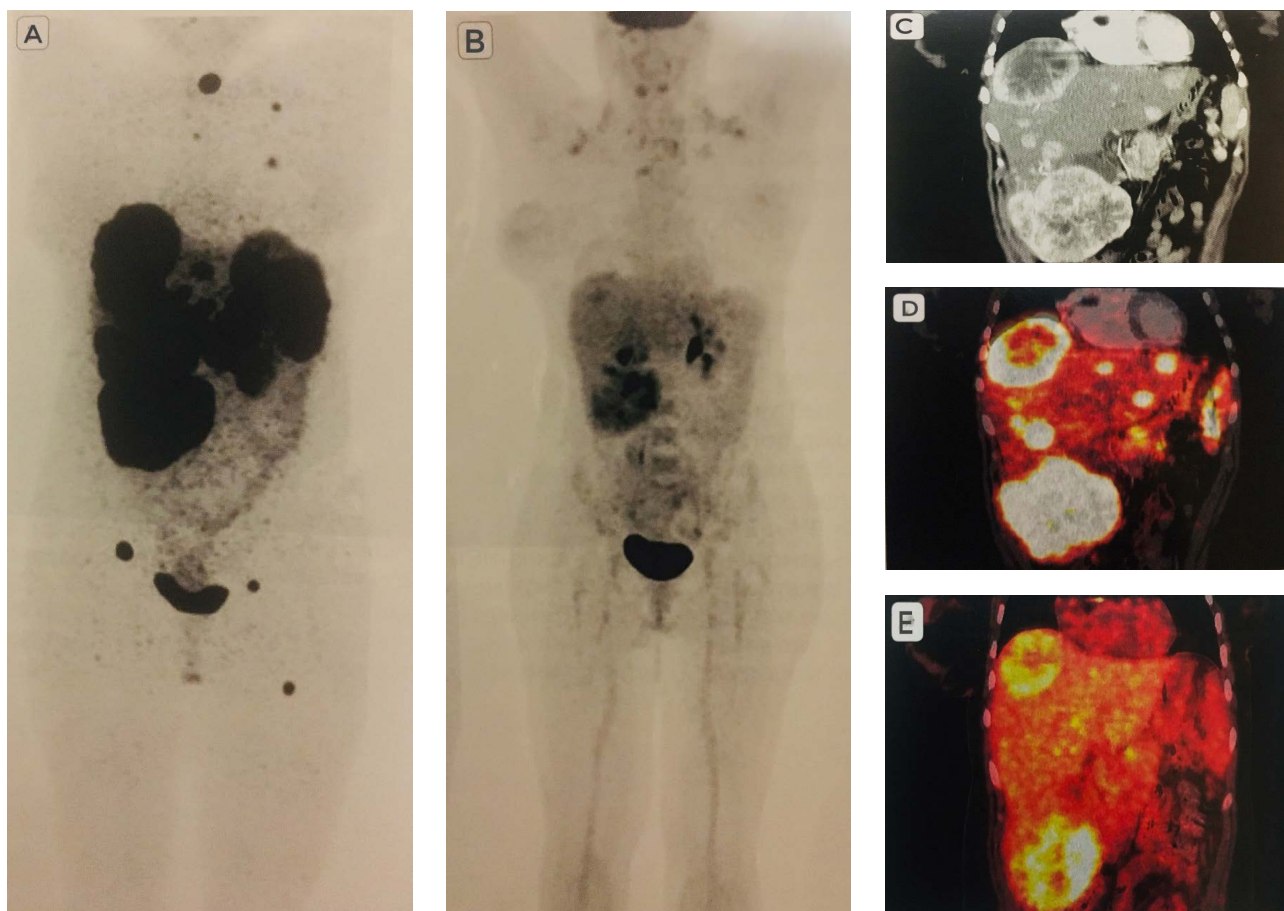
(paraganglioma/pheochromocytoma syndrome, mutations in the SDHB, SDHC and SDHD genes).

A – PET reconstruction in the frontal projection, there is a small active focus of pathological accumulation of radiopharmaceutical at the level of the neck to the left; B – on the CT image convincing data on the presence of the focus is not detected; C – on PET and D – PET/CT reconstructions in the frontal projection there is a focus of increased accumulation of radiopharmaceutical medial to the bifurcation of the common carotid artery. The examination was performed in order to screen the tumor, and it showed a metabolically active focus in the neck (paraganglioma, the so-called globular tumor). The tumor, which was not detected on CT (B), was removed; the diagnosis was confirmed according to histology



бути приблизно в рамках двоіндикаторних досліджень (наприклад,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE і  $^{18}\text{F}$ -ФДГ). Таким чином, лікар отримує інформацію про рецепторний статус пухлини/метастазів та їх гліколітичної активності, причому високий рівень метаболізму глюкози є прогностичним несприятливим фактором (рис. 6) [2, 15].

mately in two-indicator studies (eg,  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE and  $^{18}\text{F}$ -FDG). Thus, a physician receives information about the receptor status of the tumor / metastases and their glycolytic activity, and high levels of glucose metabolism are a prognostic adverse factor (Fig. 6) [2, 15].



**Рис. 6.** ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE і з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ. НЕП (Grade II, Ki-67=3 %).

Первинне вогнище – пухлина підшлункової залози, стан після терапії сандостатином, поява нових вогнищ у кістках.

A, D – на ПЕТ-реконструкції всього тіла у фронтальній проекції і ПЕТ/КТ з  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE відмічається багатозвулове метастатичне ураження печінки, множинні вогнища в кістках з високим рівнем експресії соматостатинових рецепторів; B, E – на ПЕТ-реконструкції у фронтальній проекції всього тіла і ПЕТ/КТ з  $^{18}\text{F}$ -ФДГ виявляється слабе накопичення РФП у двох найбільш великих метастазах печінки, інші метастази  $^{18}\text{F}$ -ФДГ не накопичують; C – на КТ-зображенні черевної порожнини з контрастним підсиленням відмічаються множинні метастази в печінці з ознаками гіперваскуляризації

**Fig. 6.** PET / CT with  $^{68}\text{Ga}$  -DOTA-TATE and with  $^{18}\text{F}$  -FDG. NET (Grade II, Ki-67 = 3%).

Primary focus – the tumor of the pancreas, the condition after sandostatin therapy, the emergence of new foci in the bones.

A, D – on PET reconstruction of the whole body in the frontal projection and PET/CT with  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE there is multinodular metastatic liver disease, multiple foci in bones with high levels of expression of somatostatin receptors;

B, E – on PET reconstruction in the frontal projection of the whole body and PET/CT with  $^{18}\text{F}$ -FDG a low accumulation of radiopharmaceutical in the two largest liver metastases is observed, other metastases of  $^{18}\text{F}$ -FDG do not accumulate;

C – on the CT image of abdominal cavity with contrast strengthening multiple metastases in a liver with signs of hypervascularization are observed

#### Інші РФП для діагностики і лікування НЕП

Активно розвивається і досліджується такий напрямок, як пептиди-антагоністи. Вони здатні конкурувати за вже зайняті та неактивовані рецептори, тим самим підвищуючи ефективність діагностики і лікування. Більшість РФП ще знаходяться на стадії клінічних експериментів. Але на них покладають великі надії. Вже існують тераностичні пари пептидів-антагоністів, наприклад,  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11/ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11.

Ця пара вже успішно зарекомендувала себе у багатоцентрових клінічних дослідженнях для групи пацієнтів з НЕП шлунково-кишкового тракту. Крім того, дані препарати за рахунок своєї здатності виявляти більшу кількість мішеней, можуть бути використані для

#### Other radiopharmaceuticals for the diagnosis and treatment of NETs

A topic of antagonist peptides is being actively developed and studied. They are able to compete for already occupied and unoccupied receptors, thereby increasing the effectiveness of diagnosis and treatment. Most radiopharmaceuticals are still at the stage of clinical trials. But one has high hopes for them. There are already theranostic pairs of antagonist peptides, such as  $^{68}\text{Ga}$ -NODAGA-JR11/ $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11. T

his pair has already successfully proven itself in multicenter clinical trials for a group of patients with NEP of the gastrointestinal tract. In addition, these drugs due to their superior quickness and ability to detect more

діагностики і лікування інших пухлин, що експресують соматостатинові рецептори, але ця теорія зараз тільки перевіряється.

<sup>177</sup>Lu-DOTA-JR11 показав вищу метаболічну стабільність порівняно з <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, і, відповідно, можна припускати кращі фармакокінетичні властивості і відповідь на терапію [8]. Пептиди-антагоністи розробляються не тільки на основі аналогів соматостатину, але і на основі гастрин-релізінгового пептиду (<sup>68</sup>Ga-RM2) [18].

Як відмічалось раніше, при успішній реалізації можливостей рецепторної візуалізації може розглядатися питання пептид-рецепторної радіонуклідної терапії. Загалом більшість досягнень останніх років у діагностиці та лікуванні нейроендокринних пухлин, які вже широко застосовуються у світі, не є доступними в Україні. Враховуючи зростаючу частоту даної патології згідно з останніми публікаціями, прицільний пошук має вестися в усіх пацієнтів із відповідною симптоматикою.

targets can be used to diagnose and treat other tumors which express somatostatin receptors, but this theory is now only being tested.

<sup>177</sup>Lu-DOTA-JR11 showed higher metabolic stability compared to <sup>177</sup>Lu-DOTA-TATE, and accordingly, better pharmacokinetic properties and response to therapy can be expected [8]. Antagonist peptides are developed not only on the basis of somatostatin analogues, but also on gastrin-releasing peptide (<sup>68</sup>Ga-RM2) [18].

As noted earlier, the successful implementation of receptor imaging capabilities might allow the issue of peptide-receptor radionuclide therapy to be analyzed. In general, most of the inventions of recent years in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumors, which are already widely used in the world, are not available in Ukraine. However, given the increasing incidence of this pathology, according to recent publications, a targeted search should be conducted in all patients with relevant symptoms.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

## REFERENCES

1. Al-Nahhas A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Clinical medicine*. 2012. Vol. 12(4). P. 377–380. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-4-377>
2. Bodei L., Sundin A., Kidd M. et al. The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? *Neuroendocrinology*. 2015. Vol. 101(1). P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1159/000367850>. PMID: 25228173
3. Bombardieri E., Ambrosini V., Aktolun C. et al. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010. Vol. 37(7). P. 1441–1448. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1473-6>
4. Briganti V., Cuccurullo V., Berti V. et al. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC is a new opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Kung (and in other malignant and benign pulmonary diseases). *Current radiopharmaceuticals*. 2020. Vol. 13(3). P. 166–176. DOI: <https://doi.org/10.2174/1874471013666191230143610>
5. Dasari A., Shen C., Halperin D. et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology*. 2017. Vol. 3(10). P. 1335–1342. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
6. Dolgushin M. B., Stiliidi I. S. D64 «PET / CT in practical oncology». Publishing house Vidar-M. 2021. P. 470–483.
7. Fallahi B., Manafi-Farid R., Eftekhari M. et al. Diagnostic efficiency of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT as compared to <sup>99m</sup>Tc-Octreotide SPECT/CT and conventional or morphological modalities in neuroendocrine tumors. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2019. Vol. 7(2). P. 129–140. DOI: <https://doi.org/10.22038/AOJNMB>
8. Fani M., Nicolas G. P., Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. *Journal of nuclear medicine*. 2017. Vol. 58 (Suppl. 2). P. 61S–66S. DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186783>
9. Desai H., Borges-Neto S., Wong T. Z. Molecular imaging and therapy of neuroendocrine tumors. *Current treatment options in oncology*. 2019. Vol. 20(10). 78 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0678-6>
10. Isidori A. M., Sbardella E., Zatelli M. C. et al. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015. Vol. 100(9). P. 3231–3244. DOI: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-1589>
11. Janssen I., Blanchet E. M., Adams K. et al. Superiority of [<sup>68</sup>Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical cancer research*. 2015. Vol. 21(17). P. 3888–3895.
12. Knie B., Plotkin M., Zscheschang P. et al. A family with pheochromocytoma-paraganglioma inherited tumour syndrome. Serial <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT investigations. *Nuklearmedizin*. 2016. Vol. 55(1). P. 34–40. DOI: <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0755-15-07>
13. Koopmans K. P., Neels O. C., Kema I. P. et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with <sup>18</sup>F-dihydroxy-phenylalanine and <sup>11</sup>C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography. *Journal of clinical oncology*. 2008. Vol. 26(9). P. 1489–1495. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.1126>
14. Krenning E. P., Bakker W. H., Breeman W. A. et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet*. 1989. Vol. 1(8632). P. 242–244.
15. Lenders J. W., Duh Q. Y., Eisenhofer G. et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014. Vol. 99(6). P. 1915–1942. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
1. Al-Nahhas A. Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Clinical medicine*. 2012;12(4):377–80. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-4-377>
2. Bodei L, Sundin A, Kidd M et al. The status of neuroendocrine tumor imaging: from darkness to light? *Neuroendocrinology*. 2015;101(1):1–17. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1159/000367850>. PMID:25228173
3. Bombardieri E, Ambrosini V, Aktolun C et al. <sup>111</sup>In-pentetreotide scintigraphy: procedure guidelines for tumour imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(7):1441–8. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1473-6>
4. Briganti V, Cuccurullo V, Berti V et al. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC is a new opportunity in Neuroendocrine Tumors of the Kung (and in other malignant and benign pulmonary diseases). *Current radiopharmaceuticals*. 2020;13(3):166–76. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2174/1874471013666191230143610>
5. Dasari A, Shen C, Halperin D et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA oncology*. 2017;3(10):1335–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
6. Dolgushin MB., Stiliidi IS. D64 «PET / CT in practical oncology». Publishing house Vidar-M. 2021;470–83. (In English).
7. Fallahi B, Manafi-Farid R, Eftekhari M et al. Diagnostic efficiency of <sup>68</sup>Ga-DOTATATE PET/CT as compared to <sup>99m</sup>Tc-Octreotide SPECT/CT and conventional or morphological modalities in neuroendocrine tumors. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*. 2019;7(2):129–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.22038/AOJNMB>
8. Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. *Journal of nuclear medicine*. 2017;58(2):61S–6S. (In English). DOI: <https://doi.org/10.2967/jnumed.116.186783>
9. Desai H, Borges-Neto S, Wong TZ. Molecular imaging and therapy of neuroendocrine tumors. *Current treatment options in oncology*. 2019;20(10):78. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0678-6>
10. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC et al. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2015;100(9):3231–44. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/JC.2015-1589>
11. Janssen I, Blanchet EM, Adams K et al. Superiority of [<sup>68</sup>Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clinical cancer research*. 2015;21(17):3888–95. (In English).
12. Knie B, Plotkin M, Zscheschang P et al. A family with pheochromocytoma-paraganglioma inherited tumour syndrome. Serial <sup>18</sup>F-DOPA PET/CT investigations. *Nuklearmedizin*. 2016;55(1):34–40. (In English). DOI: <https://doi.org/10.3413/Nukmed-0755-15-07>
13. Koopmans KP, Neels OC, Kema IP et al. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with <sup>18</sup>F-dihydroxy-phenylalanine and <sup>11</sup>C-5-hydroxytryptophan positron emission tomography. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(9):1489–95. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.15.1126>
14. Krenning EP, Bakker WH, Breeman WA et al. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet*. 1989;1(8632):242–4. (In English).
15. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2014;99(6):1915–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1498>

16. Naji M., Al-Nahhas A. 68Ga-labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012. Vol. 39(S1). P. S61–S67. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1990-y>
17. Statistics adapted from the Carcinoid Cancer Foundation website and Dasari A, et al.: Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*. 2017. Vol. 3(10). P. 1335–1342. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
18. Stoykow C., Erbes T., Maecke H. R. et al. Gastrin-releasing Peptide Receptor Imaging in Breast Cancer Using the Receptor Antagonist (68) Ga-RM2 And PET. *Theranostics*. 2016. Vol. 6(10). P. 1641–1650. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.14958>
19. Timmers H. J., Chen C. C., Carrasquillo J. A. et al. Comparison of <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA, <sup>18</sup>F-fluoro-deoxy-glucose, and <sup>18</sup>F-fluorodopamine PET and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009. Vol. 94(12). P. 4757–4767. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1248>
20. Virgolini I., Ambrosini V., Bomanji J. B. et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010. Vol. 37(10). P. 2004–2010. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1512-3>
21. Yao J. C., Hassan M., Phan A. et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology*. 2008. Vol. 26(18). P. 3063–3072.
22. Zanzi I., Studentsova Y., Bjelke D. et al. Fluorine-18-fluorodihydroxy-phenylalanine Positron-emission Tomography Scans of Neuroendocrine Tumors (Carcinoids and Pheochromocytomas). *Journal of clinical imaging science*. 2017. Vol. 7. 20 p. DOI: [https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS\\_107\\_16](https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS_107_16)
16. Naji M, Al-Nahhas A. 68Ga-labelled peptides in the management of neuroectodermal tumours. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2012;39(S1):S61–7. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-011-1990-y>
17. Statistics adapted from the Carcinoid Cancer Foundation website and Dasari A, et al.: Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*. 2017;3(10):1335–42. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>
18. Stoykow C, Erbes T, Maecke HR et al. Gastrin-releasing Peptide Receptor Imaging in Breast Cancer Using the Receptor Antagonist (68) Ga-RM2 And PET. *Theranostics*. 2016;6(10):1641–50. (In English). DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.14958>
19. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA et al. Comparison of <sup>18</sup>F-fluoro-L-DOPA, <sup>18</sup>F-fluoro-deoxy-glucose, and <sup>18</sup>F-fluorodopamine PET and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2009;94(12):4757–67. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1248>
20. Virgolini I, Ambrosini V, Bomanji JB et al. Procedure guidelines for PET/CT tumour imaging with <sup>68</sup>Ga-DOTA-conjugated peptides: <sup>68</sup>Ga-DOTA-TOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC, <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*. 2010;37(10):2004–10. (In English). DOI: <https://doi.org/10.1007/s00259-010-1512-3>
21. Yao JC, Hassan M, Phan A et al. One hundred years after «carcinoid»: epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *Journal of clinical oncology*. 2008;26(18):3063–72. (In English).
22. Zanzi I, Studentsova Y, Bjelke D et al. Fluorine-18-fluorodihydroxy-phenylalanine Positron-emission Tomography Scans of Neuroendocrine Tumors (Carcinoids and Pheochromocytomas). *Journal of clinical imaging science*. 2017;7:20. (In English). DOI: [https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS\\_107\\_16](https://doi.org/10.4103/jcis.JCIS_107_16)

#### Перспективи подальших досліджень

#### Prospects for further research

Надалі є необхідним продовжити дослідження щодо вибору тактики сучасної гібридної візуалізації нейроендокринних пухлин, аналіз подальшого спостереження та лікування, періодичний моніторинг міжнародних рекомендацій.

In the future it is necessary to continue research on the choice of tactics of modern hybrid imaging of neuroendocrine tumors, analysis of further monitoring and treatment, periodic monitoring of international recommendations.

#### Конфлікт інтересів

#### Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

The authors state no conflict of interest and their own financial interest in the preparation of this article.

#### Інформація про фінансування

#### Funding information

Фінансування за рахунок спеціальних фондів Державної установи «Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України».

Financed by the special funds of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Ministry of Health of Ukraine.

#### ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Король Павло Олександрович** – доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: p.korol@online.ua  
mob.: +38 (067) 721-71-60

**Внесок автора:** корегування виконаної роботи.

**Івах Марія Олександрівна** – асистент кафедри ядерної медицини, радіаційної онкології та радіаційної безпеки Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика Міністерства охорони здоров'я України; вул. Дорогожицька, буд. 9, м. Київ, Україна, 04112;

e-mail: masha.ivakh@gmail.com  
mob.: +38 (063) 114-64-16

**Внесок автора:** аналіз отриманих результатів та ефективності використаного препарату.

**Korol Pavlo Olexandrovich** – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Ministry of Health of Ukraine; 9, Dorogozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: p.korol@online.ua  
tel.: +38 (067) 721-71-60

**Author's contribution:** adjustment of the performed work.

**Ivakh Maria Olexandrivna** – Assistant of the Department of Nuclear Medicine, Radiation Oncology and Radiation Safety of Shupyk National Healthcare University of Ukraine of Ministry of Health of Ukraine; 9, Dorogozhytska Str., Kyiv, Ukraine, 04112;

e-mail: masha.ivakh@gmail.com  
tel.: +38 (063) 114-64-16

**Author's contribution:** analysis of the obtained results and efficiency of the used drug.

Рукопис надійшов  
Manuscript was received  
21.11.2021

Отримано після рецензування  
Received after review  
15.12.2021

Прийнято до друку  
Accepted for printing  
23.12.2021

Опубліковано  
Published  
29.12.2021