

Современные диагностические методы в эндокринологии

Кузнецов Н.С., Ванушко В.Э., Ким И.В.

ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий

Широко используемые диагностические методы, применяемые в современной медицине, такие как компьютерная томография (КТ) и ядерный магнитный резонанс (ЯМР), в настоящее время стали рутинными. Новым, перспективным методом диагностики, появившимся в последнее время, является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

ПЭТ – один из новейших методов диагностики заболеваний в современной медицине. В основе принципа ПЭТ лежит регистрация двух гамма-квантовых частиц с энергией 511 кэВ, испущенных в противоположных друг другу направлениях, в результате аннигилирующего взаимодействия позитрона и электрона [1]. Одновременная регистрация этих частиц запускает механизм срабатывания сигналов-совпадений. Данные совпадения преобразуются в томографические изображения с помощью математических методик реконструкции, образуя трехмерную количественную карту распределения радиоактивного индикатора в теле человека. Процедура ПЭТ включает в себя два типа сканирования. Эмиссионное сканирование отражает эмиссию гамма-кванта из тела после инъекции радиофармпрепарата (РФП). Ослабленное сканирование, напоминающее томографическое сканирование с низкой разрешающей способностью, использующееся для коррекции распределения гамма-кванта в пределах органов.

Современные ПЭТ-томографы имеют теоретическое разрешение 3–4 мм. В клинической практике минимальным разрешением считается 5–10 мм [2]. Диагностика поражений меньшей величины недостоверна.

Для ПЭТ-обследования используются РФП, меченные в циклотроне позитронноактивными изотопами. Одни РФП проникают в клетки через транспортеры, включаются в метаболизм клетки (тип ^{18}F). Другие, испускающие позитрон радионуклиды (тип ^{11}C) включаются, не изменяя молекулярную структуру клетки. Все РФП подразделяются на короткоживущие (^{11}C -, ^{15}O -, ^{13}N -меченные препараты), требующие незамедлительного использования после синтеза, и препараты с более длительным сроком полураспада (тип ^{18}F), не требующих обязательной продукции изотопа на момент исследования. Преимущество короткоживущих изотопов по сравнению с другими РФП заключается в том, что применение их даже в относительно больших дозах безопасно для пациентов. Кроме того, РФП синтезируются с высокой удельной активностью, в связи с чем составы этих препаратов могут применяться в дозах не оказывающих фармакологических эффектов.

Наиболее частый РФП, используемый в ПЭТ, – ^{18}F -меченный 2-флуоро-деокси-D-глюкоза (^{18}F -FDG). Проникновение ^{18}F -FDG в клетку происходит по глюкозотранспортному механизму. После фосфорилирования дальнейший метаболизм РФП прекращается, т.к. ^{18}F -FDG не является субстратом для следующего этапа обмена. Это приводит к накоплению РФП внутри

клетки («метаболическая ловушка»). Скорость выведения фосфорилированной ^{18}F -FDG очень низка, поэтому в опухолевых клетках (в связи с повышенной потребностью глюкозы) она накапливается в большей степени, чем в здоровых, что является дифференциально диагностическим критерием. Другие подходы для «визуализации» опухолей с помощью ПЭТ основаны на патофизиологических особенностях, общих для большинства злокачественных новообразований, таких как: локальный кровоток (^{15}O -меченная вода, ^{13}N -меченный аммиак), клеточная пролиферация или синтез ДНК (^{11}C -холин, ^{11}C -тимидин, ^{18}F -фторзамещенный тимидин) [4], синтез белка (^{11}C -альфа-амино-гамма-метилтиомасляная кислота, ^{11}C -тирозин) [5, 6], гипоксия (^{18}F -флюоромизонидазол) [7], ангиогенез (^{18}F -галакто-аргинин-глицин-аспарагиновая кислота) [8] и апоптоз (^{18}F -аннексин) [9]. Однако ни один из подходов не дает возможности специфической диагностики опухолей эндокринной природы. Недавно разработанные методики диагностики феохромоцитомы и карциноидных опухолей с помощью ПЭТ основываются на чувствительности к предшественнику амина и пути декарбоксилирования, характерных для этих новообразований [10–12]. Так, 6- ^{18}F -флюородопамин проникает в клетку феохромоцитомы через транспортеры катехоламина, затем концентрируется в пузырьках ретикулярной сети. Точно так же ^{11}C -гидрокситриптофан захватывается клетками карциноидной опухоли, декарбоксилируется и накапливается как ^{11}C -серотонин [12]. Другой возможностью для «визуализации» эндокринных опухолей с помощью ПЭТ является соединение РФП с рецепторами клетки. Так ^{11}C -эстрадиол прикрепляется к ядерным рецепторам, а ^{111}In -октреатид – к рецепторам мембраны клетки [13 – 15]. Наличие определенных ядерных рецепторов обеспечивает потенциальную возможность для развития ПЭТ в диагностике эндокринных опухолей.

По сравнению с КТ и ЯМР, ПЭТ имеет преимущества, позволяя исследовать физиологические и патофизиологические механизмы клеточного метаболизма, перфузии тканей, синтеза белка и ДНК, а в эндокринологии – исследование синтеза, хранения, метаболизма гормонов и рецепторов к ним.

ТОПИЧЕСКАЯ ДИАГНОСТИКА ЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ. РАК ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Важной проблемой в современной тиреодологии является обнаружение рецидивов и метастазов дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ) после первичной и аблативной терапии. Главенствующая роль в диагностике послеоперационных рецидивов и метастазов ДРЩЖ принадлежит скинтиграфии всего тела (СВТ) с ^{131}I или ^{123}I . Однако только 60–80% от числа всех рецидивов визуализируется при помощи скинтиграфии ^{131}I . Использование других методов обследова-

ния (радионуклидные опухолево-неспецифичные скинтиграммы) пока не стали обязательными из-за их различной чувствительности [67, 68]. При прямом сравнении этих методов ПЭТ показала намного лучшие диагностические результаты, чем СВТ с $^{99}\text{Tc-MIBI}$ [70]. Это было подтверждено в исследованиях многих ведущих мировых центров по лечению ДРЩЖ.

Показатели тиреоглобулина (ТГ) сыворотки крови у больных с ДРЩЖ после тиреоидэктомии несут важную информацию в диагностике рецидивов или метастазов рака [20, 21]. Пациенты с базовым или стимулированным ТТГ уровнем ТГ менее 2 нг/мл не требуют проведения СВТ с радиоактивным йодом и остаются под регулярным динамическим контролем [23]. Больным с уровнем ТГ выше 2 нг/мл, а также пациентам, у которых уровень ТГ не поддается адекватной интерпретации, показано проведение скинтиграфии с ^{131}I или ^{123}I [21].

Послеоперационные рецидивы или метастазы в шейных лимфатических узлах выявляются у около 20% пациентов с ДРЩЖ. СВТ с радиоактивным йодом в 1/3 случаев не позволяет выявить опухоль в связи с недостаточной восприимчивостью к РФП или малым размером опухоли [21, 22]. Анатомическая деформация тканей предшествующей операцией может привести к неправильной интерпретации результатов КТ и ЯМР. Применение ПЭТ с $^{18}\text{F-FDG}$ у таких пациентов позволяет обнаружить остаточную опухоль, рецидив или метастазы в 82–95% случаев [16, 17, 24, 25]. Кроме того, ПЭТ с $^{18}\text{F-FDG}$ позволяет обнаружить трудные для диагностики с использованием скинтиграфии с радиоактивным йодом рецидивы и метастазы рака из клеток Гюртле [26].

Исследования ПЭТ с использованием $^{18}\text{F-FDG}$ у больных с ДРЩЖ не лишены проблем. Так, не ясно, улучшается ли захват опухолью $^{18}\text{F-FDG}$ при повышенном ТТГ по сравнению с подавленным [18, 19, 26, 27, 28]. В работе Sisson et al [78] описано повышенное $^{18}\text{F-FDG}$ -накопление опухолью у пациента с подтвержденным метастазом ДРЩЖ при стимуляции ТТГ, по сравнению с отсутствием накопления без нее (при эутиреозе). Другие работы, в частности, Grunwald et al. и Wang et al. [72, 80], не смогли выявить значительных различий в результатах ПЭТ при стимуляции ТТГ и супрессии у одного и того же пациента. В работе Petrich et al. было показано, что $^{18}\text{F-FDG}$ лучше накапливается в опухоли при экзогенной стимуляции рекомбинантным ТТГ [75]. Moog et al описали лучшее накопление $^{18}\text{F-FDG}$ у 3 пациентов в группе из 10 больных при эндогенной стимуляции, предлагая ее для ПЭТ [74]. Эти примеры показывают, что вопрос о зависимости чувствительности ПЭТ от уровня ТТГ у пациентов с ДРЩЖ пока остается нерешенным.

Данных о первичной диагностике с помощью ПЭТ с $^{18}\text{F-FDG}$ после гистологически обнаруженного ДРЩЖ по результатам ТАБ для обнаружения первичного метастазирования до операции и РИТ в настоящее время нет. Однако работы, описывающие случайно найденные «горячие» $^{18}\text{F-FDG}$ -очаги в щитовидной железе (ЩЖ) (инциденталомы), с началом широкого применения ПЭТ в онкологии появляются достаточно регулярно. Впервые такие данные были опубликованы Van den Bruel et al. [79]. В этой работе исследовались 8 инциденталом, впоследствии зафиксированных как узлы ЩЖ при УЗИ. Все они были пропунктированы и семь из них по результатам предварительного анализа были признаны подозрительными, что привело к хирургическому лечению. Окончательные анализы подтвердили в 5 из них злокачественные опухоли: 2 медулярные и 3 папиллярные карциномы ЩЖ. У двух пациентов окончательное гистологическое исследование «горячих» $^{18}\text{F-FDG}$ -очагов выявило доброкачественные образования.

Эти результаты предполагают, что повышенное накопление $^{18}\text{F-FDG}$ не всегда связано с опухолями, но бывает и при локальных тиреоидитах, активных аденомах, лимфаденитах, эмбриональном жире, и даже физиологически сокращенные мышцы шеи могут привести к повышенному накоплению [3, 25, 27, 29]. При подозрительном анализе ТАБ узла ЩЖ и неоднозначных результатах, полученных другими методами, окончательный диагноз может быть по-прежнему получен лишь с помощью хирургического вмешательства.

Таким образом, суммируя вышесказанное, всеобщая Конференция врачей эндокринологов и радиологов рекомендует применение ПЭТ с $^{18}\text{F-FDG}$ как рутинное исследование при обнаружении радиоiod-негативных метастазов ДРЩЖ, а при радиоiod-позитивных рецидивах – как клинически целесообразное исследование [76]. Применение ПЭТ для стадирования ДРЩЖ у пациентов из группы риска с рецидивами/метастазами, не накапливающими ^{131}I при повышенном уровне ТТГ, в случае «flip-flop»-феномена (несоответствием между накоплением ^{131}I и $^{18}\text{F-FDG}$ опухолевыми очагами) было детально обобщено U. Feine [69]. Выводы этого обзорного обследования позволили закрепить показания к применению ПЭТ и у пациентов повышенного риска в возрасте свыше 40 лет с прогрессирующим или метастазирующим ДРЩЖ, а также при первичной низкой дифференциации опухоли. К показаниям для ПЭТ относят и контроль после вспомогательной терапии с 13-цис-ретиноевой кислотой (с целью редифференциации опухоли), которая проводится и постоянно модифицируется в ведущих центрах ФРТ по лечению ДРЩЖ. Этому методу уделяется большое внимание в публикациях исследовательских групп Simon D. и Grunwald F. [71, 73, 77]. Данный вид лечения приводит к повышению способности опухолевых тканей захватывать йод, что позволяет подвергать их привычным сеансам РИТ.

ПЭТ-сканирование с $^{18}\text{F-FDG}$ проводится и при других злокачественных новообразованиях щитовидной железы. Данные о ПЭТ-сканировании при анапластическом раке единичны и полноценных исследований еще нет. Медулярный рак щитовидной железы вследствие гиперметаболического состояния опухоли является перспективным в диагностике с использованием ПЭТ-сканирования, особенно у больных после оперативного вмешательства с высокими показателями базального и/или стимулированного кальцитонина.

АДРЕНОКОРТИКАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ

Большинство аденокортикальных опухолей, обнаруженных при КТ или ЯМР, выполненных по другим причинам (инциденталомы), являются доброкачественными. Однако нередко встречаются аденокортикальный рак и метастазы злокачественных опухолей других органов. В диагностике аденокортикальных опухолей лабораторные методы, УЗИ, КТ и ЯМР всегда предшествуют радиоизотопным методам исследования.

КТ на основе расчетных данных о плотности тканей позволяет дифференцировать аденомы надпочечника от метастазов [30, 31]. Плотность опухоли менее 10 HU без контрастирования с наибольшей вероятностью указывает на богатую липидами аденому надпочечника. Если опухоль неомогенна или имеет плотность более 10 HU – диагноз сомнителен. С наибольшей вероятностью это все же аденома, но необходимо дифференцировать от других опухолей надпочечника или метастазов из других органов. В связи с чем следующим этапом является исследование с контрастированием. Стандартом является КТ-изображение надпочечников, полученное через 60 секунд после введения контраста. Аде-

номы теряют контраст быстрее, чем неаденомы. Если через 15 минут после введения контраста плотность опухоли менее 30–40 HU или опухоль теряет более 60% контраста от первоначального накопления, то с наибольшей вероятностью речь идет об аденомах [31–33].

ЯМР-исследование также помогает отличить аденомы надпочечника от метастазов. Метод основан на различной интенсивности сигналов атомов водорода в молекулах липидов и воды. Интенсивность сигналов низка для тканей, содержащих и воду, и липиды, по сравнению с тканями, не содержащих липидов вовсе [31, 33].

Для исследования аденокортикальных опухолей используется сцинтиграфия с ^{131}I -6/3-йодметилхолестеролом. РФП взаимодействует с липопротеидами низкой плотности и рецепторами клеток коры надпочечников и специфично накапливается в каплях жира внутри аденокортикальных клеток. Сцинтиграфия с ^{131}I -6/3-йодметилхолестеролом имеет почти 100-процентную специфичность и приемлемую чувствительность (70%) в диагностике доброкачественных функционирующих аденом надпочечника от других аденокортикальных опухолей, для образований от 2 см и более [36, 37]. Использование данного метода в исследовании инциденталом надпочечника требует дальнейшего изучения [36]. Главные ограничения в использовании данного метода – длительные периоды ожидания (4–7 дней) для получения адекватного отображения опухоли надпочечника.

Сцинтиграфия с ^{111}In -октреатидом высокочувствительна для обнаружения опухолей надпочечника, вызывающих гиперкортицизм (синдром Кушинга) [38]. Кроме того, сцинтиграфия с ^{111}In -октреатидом используется для локализации опухолей с эктопической продукцией АКТГ. Целесообразность исследования альдостером ^{111}In -октреатидом не изучена.

Некоторые РФП, используемые для ПЭТ, позволяют обнаружить гиперфункционирующие опухоли коры надпочечников более специфично, чем другие методы. Так, ^{11}C -etomidate и ^{11}C -metomidate позволяют дифференцировать аденокортикальную опухоль от метастаза рака другой этиологии [39, 40]. Эти РФП взаимодействуют с 11/3-гидроксилазой, являющейся ключевым ферментом в синтезе альдостерона и кортизола. Однако исследование с ^{11}C -etomidate и ^{11}C -metomidate не позволяет дифференцировать доброкачественные и злокачественные образования коры надпочечников. Для этого необходимо ПЭТ с ^{18}F -FDG, которое с 95% точностью дифференцирует доброкачественные и злокачественные новообразования [34, 35, 41].

Аденокортикальный рак прогностически неблагоприятен вследствие распространенности опухоли приблизительно в 80% случаев. Анатомические деформации после хирургического лечения затрудняют интерпретацию топических методов исследования. В этом случае ПЭТ с ^{18}F -FDG отображает гиперметаболические очаги поражения, однако полноценных исследований на больших группах пациентов до настоящего времени нет.

Таким образом, в исследовании опухолей коры надпочечников приоритетом остаются лабораторные исследования, УЗИ, КТ и ЯМР. ПЭТ в основном используется для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей и поиска метастатического поражения или продолженного роста после оперативного лечения. ПЭТ исследования коры надпочечников с помощью других РФП пока на стадии изучения.

ФЕОХРОМОЦИТОМА

Диагностика опухолей хромаффинной ткани надпочечниковой и внадпочечниковой локализации основывается

на клинических и лабораторных данных. КТ и ЯМР являются общепринятыми для начальной локализации этих опухолей. Чувствительность этих методов составляет от 75 до 100%, при крайне низкой специфичности [11, 42]. ЯМР более чувствителен, по сравнению с КТ в обнаружении параганглиом.

Более специфичным методом диагностики является сцинтиграфия с ^{131}I -метайодбензилгуанидином (МИБГ). МИБГ не соединяется с постсинаптическими адренергическими рецепторами, поэтому может использоваться в относительно больших дозах. Однако в связи с медленным выведением из хромаффинных органов, адекватное отображение регистрируется в пределах 48 часов [43]. Взаимодействие МИБГ с клетками других органов (слюнных желез, сердца, печени, поджелудочной железы, селезенки, желчного пузыря, почек и мочевого пузыря) может вызвать трудности визуализации опухоли. Злокачественные хромаффинномы накапливают МИБГ меньше доброкачественных, что, по всей видимости, связано со сниженным количеством транспортеров норэпинефрина в менее дифференцированных клетках опухоли [44]. Менее чувствительный ^{111}In -октреатид и ПЭТ с ^{18}F -FDG позволяют улучшить обнаружение злокачественных хромаффинном [46]. ^{111}In -октреатид, как аналог соматостатина, взаимодействует с рецепторами соматостатина мембраны клеток опухоли.

На использовании специфичного для хромаффинных опухолей транспорта катехоламинов основано применение ПЭТ в диагностике хромаффинном. Такие РФП как ^{11}C -гидроксиэфедрин, ^{11}C -адреналин, ^{11}C -фенилэфедрин и 6- ^{18}F -флюородопамин, используемые в ПЭТ, работают так же, как МИБГ [10, 43–45]. Преимущество ПЭТ в том, что позволяет «визуализировать» опухоль в течение нескольких минут после введения РФП с превосходным разрешением [10, 11, 43, 44, 46]. В недавно проведенном исследовании, ПЭТ с 6- ^{18}F -флюородопамином показало 100% специфичность в диагностике хромаффинном. Накопления выявлены даже у больных с негативным МИБГ сканированием [10]. Одним из недостатков ПЭТ с 6- ^{18}F -флюородопамином является трудоемкость подготовки исследования, что значительно ограничивает использование. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -FDG для солитарных доброкачественных и злокачественных феохромоцитом составила около 70%, ПЭТ с ^{18}F -флюородигидрофенилаланином достигла 100%, однако все эти результаты получены на малом количестве пациентов и требуют дополнительного изучения [47].

Суммируя вышесказанное, можно сказать, что использование ПЭТ в диагностике хромаффинном применяется только в сомнительных и в трудных диагностических случаях. Приоритетными остаются клинические, лабораторные методы, КТ, ЯМР и сцинтиграфия с МИБГ.

КАРЦИНОИДЫ И ЭНДОКРИННЫЕ ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Карциноиды – опухоли из клеток энтерохромаффинной ткани. В широком смысле под карциноидами понимают все эндокринные опухоли поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта (апудомы), как функционально активные, так и без гормональной секреции. Карциноиды зачастую трудно диагностируемые, в связи с небольшим размером и большим разнообразием.

На первом этапе диагностического поиска используются лабораторные, эндоскопические методы, УЗИ, КТ и ЯМР. Более 70% карциноидов содержат рецепторы соматостатина. Использование сцинтиграфии с ^{111}In -октреатидом позволяет «визуализировать» эти опухоли. Однако малые размеры опухолей, а также отсутствие у некоторых карциноидов рецепторов, приво-

дит к трудностям диагностического поиска. Использование интраоперационного сканирования ^{111}In -октреатидом с использованием γ -зонда ограничивается высокофоновой восприимчивостью РФП печенью, почками и селезенкой [12, 49, 50].

Сцинтиграфия с МИБГ еще менее чувствительна по сравнению с ^{111}In -октреатидом, 50% и 67% соответственно, а для опухолей поджелудочной железы – 9% и 91% [48].

Карциноиды синтезируют серотонин, поэтому методы визуализации ПЭТ основаны на РФП – предшественников серотонина. ^{11}C -5-гидрокситриптофан – лучший РФП, особенно для опухолей с локализацией в тощей кишке [12, 51, 52]. ^{18}F -флюоридигидроксифенилаланин – другой предшественник амина, также используется в ПЭТ для диагностики карциноидов. Его чувствительность превышает ^{18}F -FDG, используемую для выявления первичных опухолей и метастазов.

Наибольшие трудности вызывает диагностика низкодифференцированных карциноидов. ПЭТ у таких больных зачастую приводит к отрицательным или ложноположительным результатам. Для диагностики используют ^{18}F -FDG, которая не в состоянии визуализировать большинство дифференцированных карциноидов [12, 53, 54]. Кроме того, диагностика метастатического карциноида ПЭТ с ^{18}F -FDG не имеет больших преимуществ перед сканированием с ^{111}In -октреатидом.

ПЕРВИЧНЫЙ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗ

У 90% пациентов причиной первичного гиперпаратиреоза являются солитарные аденомы. Значительно реже встречаются множественные аденомы и гиперплазии околощитовидных желез (ОЩЖ). Важным является факт встречаемости первичного гиперпаратиреоза при синдромах множественных эндокринных неоплазий.

Исследование на дооперационном этапе включают лабораторные методы, УЗИ с чувствительностью немногим более 75% или КТ/ЯМР с чувствительностью около 70% [56, 57]. Дооперационное обнаружение опухоли уменьшает время операции и анестезии, размер разреза, травму тканей и послеоперационный период [57].

Среди сцинтиграфических методов для дооперационной диагностики используется исследование с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ, с чувствительностью в пределах от 25–98%. Накопление $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ основано на локальном кровотоке ОЩЖ и секвестрации РФП в цитоплазме и митохондриях клеток. Аденомы ОЩЖ содержат большое количество митохондрий в клетках, поэтому $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ активно накапливается в аденоматозной ткани, по сравнению с окружающей щитовидной железой [58]. Комбинация УЗИ и сцинтиграфии улучшает диагностику, однако не всегда сцинтиграфия выявляет все опухоли ОЩЖ [59, 60].

Через несколько часов после сцинтиграфии с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ интраоперационная методика обследования с использованием γ -зонда позволяет обнаружить аденому в ходе оперативного вмешательства, а сочетание с интраоперационным УЗИ корректирует множественные ложноположительные результаты. Интраоперационный мониторинг паратормона (ПТГ) до и после удаления опухоли придает законченность диагностического подхода.

ПЭТ сканирование позволяет обнаружить и локализовать первичные аденомы ОЩЖ. ^{11}C - α -амино- γ -метилтиомасляная кислота – РФП для ПЭТ с высокой специфичностью для парааденом [61, 62]. Используется также ^{18}F -FDG. Однако применение этих методик ограничено случаями негативной диагностики с использованием топических мето-

дов и сцинтиграфии. Исследования, сравнивающие сцинтиграфию с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -МИБИ и ПЭТ, не проводились.

При раке ОЩЖ выявлены хорошие результаты ПЭТ с ^{18}F -FDG [55, 63]. Эта агрессивная эндокринная опухоль активно захватывает ^{18}F -FDG, указывая поражения, не выявляемые другими методиками.

ОПУХОЛИ ГИПОФИЗА

ПЭТ-лиганды, используемые для диагностики опухолей гипофиза, способны выявить патологию на основе метаболизма глюкозы опухолью (^{18}F -FDG), синтеза белка (^{11}C -тирозин), взаимодействия с рецепторами (^{11}C -депренил, ^{11}C -methylspiperone, ^{18}F -fluoroethylspiperine) [13, 64 – 66]. Такие лиганды используются для «визуализации» различных типов аденом гипофиза, для дифференциации жизнеспособной опухолевой ткани от фиброза, некроза, кистозных дегенераций, рецидивов опухоли от послеоперационных изменений, для идентификации гормонально-активных sellарных и экстраселлярных опухолей. Однако ни один из методов не стал широко распространенным. Методом выбора для оценки опухолей гипофиза остается ЯМР. Однако есть перспективы применения ПЭТ у больных с аденомами гипофиза для контроля эффективности медикаментозного лечения при неизменяемых размерах опухоли, а также для дифференциальной диагностики аденом гипофиза от других опухолей хиазмально-селлярной области.

БУДУЩИЕ ТЕНДЕНЦИИ

Несмотря на значительную стоимость исследования, многие страховые компании по всему миру компенсируют стоимость ПЭТ сканирования при различных видах рака. Американский Фармкомитет одобрил использования ^{18}F -FDG для диагностики всех видов злокачественных новообразований. Общество Ядерной Медицины рекомендует ПЭТ сканирование с ^{18}F -FDG для обнаружения неизвестных первичных опухолей, дифференциации злокачественных и доброкачественных новообразований, определения стадийности заболевания, обнаружения рецидивов и их дифференциации от послеоперационных изменений, а также для мониторинга лечения.

В дальнейшем такие подходы использования ПЭТ станут обычными в диагностике эндокринных опухолей. Так, уже сейчас ПЭТ сканирование у больных с радиооднегативными метастазами является рутинным обследованием. Для других эндокринных опухолей, таких как феохромоцитомы, карциноидов, ПЭТ предлагает превосходную визуализацию, но проспективные исследования еще не проверили диагностическую эффективность. Наиболее важным в этих исследованиях будет сравнение ПЭТ с другими методами визуализации эндокринных опухолей, что в конечном итоге должно привести к улучшению диагностики заболеваний.

Будущие проекты направлены на продолжение исследования функциональных особенностей клеток опухолей эндокринных органов, и позволяют уже сейчас «визуализировать» транспортеры, мембраны клеток, ядерные рецепторы, ферменты и даже экспрессию генов. Использование функционально определенных РФП отражает более четкое клиническое применение этих веществ в диагностике заболеваний. Функционально определенный подход в ПЭТ – это реальный, но еще малоразработанный потенциал для диагностики эндокринных опухолей, исследования характерологических особенностей клеток, определения вероятности рецидива и метастазирования, а также для определения способов лечения и контроля за их эффективностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Czernin J, Phelps ME 2002 Positron emission tomography scanning: current and future applications. *Annu Rev Med* 53:89-112.
2. Mankoff DA, Bellon JR 2001 Positron-emission tomographic imaging of cancer: glucose metabolism and beyond. *Semin Radiat Oncol* 11:16-27.
3. Shreve PD, Anzai Y, Wahl RL 1999 Pitfalls in oncologic diagnosis with FDG PET imaging: physiologic and benign variants. *Radiographics* 19:61-77.
4. Grierson JR, Shields AF 2000 Radiosynthesis of 3'-deoxy-3'-[18F]fluorothymidine: [18F]FLT for imaging of cellular proliferation in vivo. *Nucl Med Biol* 27:143-156.
5. Vaalburg W, Coenen HH, Crouzel C, Elsinga PH, Langstrom B, Lemaire C, Meyer GJ 1992 Amino acids for the measurement of protein synthesis in vivo by PET. *Int J Rad Appl Instrum B* 19: 227-237.
6. Willemsen AT, van Waarde A, Paans AM, Pruim J, Luurtsema G, Go KG, Vaalburg W 1995 In vivo protein synthesis rate determination in primary or recurrent brain tumors using L-[1-11C]-tyrosine and PET. *J Nucl Med* 36:411-419.
7. Lewis JS, Welch MJ 2001 PET imaging of hypoxia. *Q J Nucl Med* 45:183-188.
8. Haubner R, Wester HJ, Weber WA, Mang C, Ziegler SI, Goodman SL, Senekowitsch-Schmidtke R, Kessler H, Schwaiger M 2001 Noninvasive imaging of $\alpha(v)/\beta_3$ integrin expression using 18F-labeled RGD-containing glycopeptide and positron emission tomography. *Cancer Res* 61:1781-1785.
9. Blankenberg FG, Tait J, Ohtsuki K, Strauss HW 2000 Apoptosis: the importance of nuclear medicine. *Nucl Med Commun* 21:241-250.
10. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Li ST, Goldstein DS 2001 6-[18F]Fluorodopamine positron emission tomographic (PET) scanning for diagnostic localization of pheochromocytoma. *Hypertension* 38:6-8.
11. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, Walther MM, Goldstein DS 2001 Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 134:315-329.
12. Eriksson B, Bergstrom M, Orlefors H, Sundin A, Oberg K, Langstrom B 2000 Use of PET in neuroendocrine tumors. In vivo applications and in vitro studies. *Q J Nucl Med* 44:68-76.
13. Muhr C, Bergstrom M 1991 Positron emission tomography applied in the study of pituitary adenomas. *J Endocrinol Invest* 14:509-528.
14. Ugur O, Kothari PJ, Finn RD, Zanzonico P, Ruan S, Guenther I, Maecke HR, Larson SM 2002 Ga-66 labeled somatostatin analogue DOTA-DPhe1-Tyr3-octreotide as a potential agent for positron emission tomography imaging and receptor mediated internal radiotherapy of somatostatin receptor positive tumors. *Nucl Med Biol* 29:147-157.
15. Hofmann M, Maecke H, Borner R, Weckesser E, Schoffski P, Oei L, Schumacher J, Henze M, Heppeler A, Meyer J, Knapp H 2001 Biokinetics and imaging with the somatostatin receptor PET radioligand 68Ga-DOTATOC: preliminary data. *Eur J Nucl Med* 28: 1751-1757.
16. Chung JK, So Y, Lee JS, Choi CW, Lim SM, Lee DS, Hong SW, Youn YK, Lee MC, Cho BY 1999 Value of FDG PET in papillary thyroid carcinoma with negative 131I whole-body scan. *J Nucl Med* 40:986-992.
17. Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ 1999 Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 26:1547-1552.
18. Sisson JC, Ackermann RJ, Meyer MA, Wahl RL 1993 Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1090-1094.
19. Wang W, Macapinlac H, Larson SM, Yeh SD, Akhurst T, Finn RD, Rosai J, Robbins RJ 1999 [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic 131I whole body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 84:2291-2302.
20. Ladenson PW, Ewertz ME, Dickey RA 2001 Practical application of recombinant thyrotropin testing in clinical practice. *Endocr Pract* 7:195-201.
21. Robbins RJ, Chon JT, Fleisher M, Larson SM, Tuttle RM 2002 Is the serum thyroglobulin response to recombinant human thyro-tropin sufficient, by itself, to monitor for residual thyroid carcinoma? *J Clin Endocrinol Metab* 87:3242-3247.
22. Robbins RJ, Tuttle RM, Sharaf RN, Larson SM, Robbins HK, Ghossein RA, Smith A, Drucker WD 2001 Preparation by recombinant human thyrotropin or thyroid hormone withdrawal are comparable for the detection of residual differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 86:619-625.
23. Wartofsky L 2002 Using baseline and recombinant human TSH-stimulated Tg measurements to manage thyroid cancer without diagnostic 131I scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1486-1489.
24. Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H 1997 Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 24:1342-1348.
25. Feine U 1998 Fluor-18-deoxyglucose positron emission tomography in differentiated thyroid cancer. *Eur J Endocrinol* 138:492-496.
26. Gruenwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, Franckson T, Biersack HJ 1997 Comparison of 18FDG-PET with 131Iodine and 99mTc-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 7:327-335.
27. McDougall IR, Davidson J, Segall GM 2001 Positron emission tomography of the thyroid, with an emphasis on thyroid cancer. *Nucl Med Commun* 22:485-492.
28. Moog F, Linke R, Manthey N, Tiling R, Knesewitsch P, Tatsch K, Hahn K 2000 Influence of thyroid-stimulating hormone levels on uptake of FDG in recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 41:1989-1995.
29. Voth E, Borner AR, Theissen P, Schicha H 1994 Positron emission tomography (PET) in benign thyroid diseases. *Exp Clin Endocrinol* 102:71-74.
30. Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR 1998 Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *AJR Am J Roentgenol* 171:201-204.
31. Dunnick NR, Korobkin M 2002 Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol* 179:559-568.
32. Korobkin M, Brodeur FJ, Yutzy GG, Francis IR, Quint LE, Dunnick NR, Kazerooni EA 1996 Differentiation of adrenal adenomas from nonadenomas using CT attenuation values. *AJR Am J Roentgenol* 166:531-536.
33. Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Platt JF, Dunnick NR, Raghupathi KI 2002 Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* 222:629-633.
34. Maurea S, Klain M, Mainolfi C, Ziviello M, Salvatore M 2001 The diagnostic role of radionuclide imaging in evaluation of patients with nonhyper-secreting adrenal masses. *J Nucl Med* 42:884-892.
35. Yun M, Kim W, Alnafisi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A 2001 18F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 42:1795-1799.
36. Dwamena BA, Kloos RT, Fendrick AM, Gross MD, Francis IR, Korobkin MT, Shapiro B 1998 Diagnostic evaluation of the adrenal incidentaloma: decision and cost-effectiveness analyses. *J Nucl Med* 39:707-712.
37. Gross MD, Shapiro B, Francis IR, Glazer GM, Bree RL, Arcomano MA, Schteingart DE, McLeod MK, Sanfield JA, Thompson NW 1994 Scintigraphic evaluation of clinically silent adrenal masses. *J Nucl Med* 35:1145-1152.
38. Lumachi F, Zucchetto P, Marzola MC, Bui F, Casarrubea G, An-gelini F, Favia G 2002 Usefulness of CT scan, MRI and radiocho-lesterol scintigraphy for adrenal imaging in Cushing's syndrome. *Nucl Med Commun* 23:469-473.

39. Bergstrom M, Juhlin C, Bonasera TA, Sundin A, Rastad J, Ak-erstrom G, Langstrom B 2000 PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11/3-hydroxylase tracer 11C-metomidate. *J Nucl Med* 41:275-282.
40. Bergstrom M, Bonasera TA, Lu L, Bergstrom E, Backlin C, Juhlin C, Langstrom B 1998 In vitro and in vivo primate evaluation of carbon-11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors. *J Nucl Med* 39:982-989.
41. Erasmus JJ, Patz Jr EF, McAdams HP, Murray JG, Herndon J, Coleman RE, Goodman PC 1997 Evaluation of adrenal masses in patients with bronchogenic carcinoma using 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol* 168:1357-1360.
42. Maurea S, Cuocolo A, Reynolds JC, Tumei SS, Begley MG, Linehan WM, Norton JA, Walther MM, Keiser HR, Neumann RD 1993 Iodine-131-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in preoperative and postoperative evaluation of paragangliomas: comparison with CT and MRI. *J Nucl Med* 34:173-179.
43. Shulkin BL, Wieland DM, Schwaiger M, Thompson NW, Francis IR, Haka MS, Rosenspire KC, Shapiro B, Sisson JC, Kuhl DE 1992 PET scanning with hydroxyephedrine: an approach to the localization of pheochromocytoma. *J Nucl Med* 33:1125-1131.
44. Shapiro B, Gross MD, Shulkin B 2001 Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. *Trends Endocrinol Metab* 12:469-475.
45. Eisenhofer G 2001 The role of neuronal and extraneuronal plasma membrane transporters in the inactivation of peripheral catecholamines. *Pharmacol Ther* 91:35-62.
46. Van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA, Bonjer HJ, de Krijger RR, Lamberts SW, van de Meiracker AH, Boomsma F, Stijnen T, Krenning EP, Bosman FT, Kwekkeboom DJ 2001 [123I]Metaiodobenzylguanidine and [111In]octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86:685-693.
47. Hoegerle S, Nitzsche E, Althoefer C, Ghanem N, Manz T, Brink I, Reincke M, Moser E, Neumann HP 2002 Pheochromocytomas: detection with 18F DOPA whole-body PET-initial results. *Radiology* 222:507-512.
48. Kaltsas G, Korbonits M, Heintz E, Mukherjee JJ, Jenkins PJ, Chew SL, Reznek R, Monson JP, Besser GM, Foley R, Britton KE, Grossman AB 2001 Comparison of somatostatin analog and metaiodobenzylguanidine radionuclides in the diagnosis and localization of advanced neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 86:895-902.
49. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC 1993 Somatostatin receptor scintigraphy with [111In-DTPA-D-Phe1]- and [123I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1000 patients. *Eur J Nucl Med* 20:716-731.
50. Bombardieri E, Maccauro M, De Deckere E, Savelli G, Chiti A 2001 Nuclear medicine imaging of neuroendocrine tumours. *Ann Oncol* 12:S51-S861.
51. Sundin A, Eriksson B, Bergstrom M, Bjurling P, Lindner KJ, Oberg K, Langstrom B 2000 Demonstration of [11C] 5-hydroxy-L-tryptophan uptake and decarboxylation in carcinoid tumors by specific positioning labeling in positron emission tomography. *Nucl Med Biol* 27:33-41.
52. Eriksson B, Bergstrom M, Lilja A, Ahlstrom H, Langstrom B, Oberg K 1993 Positron emission tomography (PET) in neuroendocrine gastrointestinal tumors. *Acta Oncol* 32:189-196.
53. Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Drager PM, Usadel KH, Hor G 1998 Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 25:79-83.
54. Nakamoto Y, Higashi T, Sakahara H, Tamaki N, Itoh K, Imamura M, Konishi J 2000 Evaluation of pancreatic islet cell tumors by fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with other modalities. *Clin Nucl Med* 25:115-119.
55. Perrier ND, Ituarte PH, Morita E, Hamill T, Gielow R, Duh QY, Clark OH 2002 Parathyroid surgery: separating promise from reality. *J Clin Endocrinol Metab* 87:1024-1029.
56. Giordano A, Rubello D, Casara D 2001 New trends in parathyroid scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 28:1409-1420.
57. Arkles LB 2002 Preoperative localization of parathyroid adenomas: the protagonist's view. *Intern Med J* 32:179-182.
58. O'Doherty MJ, Kettle AG, Wells P, Collins RE, Coakley AJ 1992 Parathyroid imaging with technetium-99m-sestamibi: preoperative localization and tissue uptake studies. *J Nucl Med* 33:313-318.
59. Dijkstra B, Healy C, Kelly LM, McDermott EW, Hill AD, O'Higgins N 2002 Parathyroid localisation-current practice. *J R Coll Surg Edinb* 47:599-607.
60. Fraker DL 2000 Update on the management of parathyroid tumors. *Curr Opin Oncol* 12:41-48.
61. Neumann DR, Esselstyn CB, MacIntyre WJ, Go RT, Obuchowski NA, Chen EQ, Licata AA 1996 Comparison of FDG-PET and sestamibi-SPECT in primary hyperparathyroidism. *J Nucl Med* 37:1809-1815.
62. Melon P, Luxen A, Hamoir E, Meurisse M 1995 Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for preoperative parathyroid imaging in primary hyperparathyroidism. *Eur J Nucl Med* 22:556-558.
63. Neumann DR, Esselstyn CB, Kim EY 1996 Recurrent postoperative parathyroid carcinoma: FDG-PET and sestamibi-SPECT findings. *J Nucl Med* 37:2000-2001.
64. Lucignani G, Lusa M, Moresco RM, Del Sole A, Matarrese M, Bettinardi V, Mortini P, Giovanelli M, Fazio F 1997 Differentiation of clinically non-functioning pituitary adenomas from meningiomas and craniopharyngiomas by positron emission tomography with [18F]fluoro-ethyl-spiperone. *Eur J Nucl Med* 24:1149-1155.
65. Bergstrom M, Muhr C, Jossan S, Lilja A, Nyberg G, Langstrom B 1992 Differentiation of pituitary adenoma and meningioma: visualization with positron emission tomography and [11C]-L-deprenyl. *Neurosurgery* 30:855-861.
66. Muhr C, Bergstrom M, Lundberg PO, Bergstrom K, Hartvig P, Lundqvist H, Antoni G, Langstrom B 1986 Dopamine receptors in pituitary adenomas: PET visualization with 11C-N-methylspiperone. *J Comput Assist Tomogr* 10:175-178.
67. Briele B, Hotze A, Kropp J, et al. // *Nuklearmedizin* – 1991 – Vol. 30. – P. 115 – 124.
68. Dettlein M., Scheidhauer K. // *Eur J Nucl Med* – 1997 – Vol. 24. – P. 1342 – 1348.
69. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J.P., et al. // *Nuklearmedizin* – 1995 Vol. 34. – P. 127 – 134.
70. Grunwald F., Menzel C., Bender H., et al. // *J Nucl Med* – 1998 – Vol. 39 – P. 1903 – 1906.
71. Grunwald F., Pakos E., Bender H., et al. // *J Nucl Med* – 1998 – Vol. 39. – P. 1555 – 1558.
72. Grunwald F., Schomburg A., Bender H., et al. // *Eur J Nucl Med* – 1996 – Vol. 23. – P. 312 – 319.
73. Menzel C., Grunwald F., Schomburg A., et al. // *J Nucl Med* – 1996 – Vol. 37. – P. 1496-1503.
74. Moog F., Linke R., Manthey N., et al. // *J Nucl Med* – 2000 – Vol. 41. – P. 1989 – 1995.
75. Petrich T., Borner A.R., Otto D., et al. // *Eur J Nucl Med* – 2002 – Vol. 29. – P. 641 – 647.
76. Raue F. // *Der Nuklearmediziner* – 1995 – Vol. 3. – P. 147 – 152.
77. Simon D., Korber C., Krausch M., et al. // *Eur J Nucl Med Mol Imaging* – 2002 – Vol. 29. – P. 775 – 782.
78. Sisson J.C., Ackermann R.J., Meyer M.A., et al. // *Clin Endocrinol Metab* – 1993 – Vol. 77. – P. 1090 – 1094.
79. Van den Bruel A., Maes A. // *Clin Endocrinol Metab* – 2002 – Vol. 87. – P. 1517 – 1520.
80. Wang W., Macapinlac H., Larson S.M. et al. // *J Clin Endocrinol Metab* – 1999 – Vol. 84. – P. 2291-2302.