

Віталій Ігорович Церковняк¹,
Сергій Сергійович Макеєв²

¹Контрактна дослідницька організація
"Inventiv Health Clinical", Київ,

²ДУ «Інститут нейрохірургії
ім. акад. А.П. Ромоданова НАМН України», Київ

Радіонуклідне дослідження паращитоподібних залоз. Огляд літератури

Radionuclide investigation of the parathyroid glands. Literature review

Summary. The literature on radionuclide study of parathyroid glands is analyzed. The basic techniques used for this purpose (planar scintigraphy, SPECT and SPECT / CT) are described. The data on the use of different radiopharmaceuticals (¹²³I, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-pertechnetate) and different methodological approaches (single-phase, two-phase radionuclide scan, and their combination) are presented. Main diagnostic errors, the causes of false-positive and false-negative findings are shown.

Key words: parathyroid scan, parathyroid adenoma, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-pertechnetate.

Резюме. Проведен аналіз літератури по темі радіонуклідного дослідження паращитовидних залоз. Описані основні методики, що використовуються з цією метою: планарна скінтиграфія, ОФЭКТ і ОФЭКТ/КТ. Також представлений матеріал по використанню різних РФП (¹²³I, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-пертехнетат) і різних методических підходів: однофазний, двухфазний методи радіонуклідної скінтиграфії і їх комбінація. Указані основні діагностическі помилки, причини ложно-положительних і ложно-отрицательних результатів дослідження.

Ключевые слова: паратиреоцинтиграфія, аденома паращитовидної залози, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-пертехнетат.

Ключові слова: паратиреоцинтиграфія, аденома паращитоподібної залози, ^{99m}Tc-MIBI, ^{99m}Tc-пертехнетат.

Поширеність первинного гіперпаратиреозу, обумовленого, як правило, аденомою паращитоподібної залози, складає у жінок 2,58, а у чоловіків приблизно 1 випадок на 1000 осіб. У таких хворих основними біохімічними показниками захворювання є стійка гіперкальціємія і надмірний рівень паратиреоїдного гормону (ПТГ) сироватки крові. При злоякісних пухлинах, які є другою за поширеністю причиною гіперкальціємії, навпаки, спостерігається низький рівень паратиреоїдного гормону. Хірургічне видалення ураженої паращитоподібної залози є єдиним радикальним методом лікування пацієнтів з симптоматикою первинного гіперпаратиреозу [1, 2].

У більшості випадків причиною гіперпаратиреозу є аденома паращитоподібних залоз (90% випадків); серед менш поширених причин — подвійні аденоми (4%), гіперплазія передміхурової залози (6%) і паращитоподібна карцинома (<1%). Іноді діагностуються спадкові захворювання, зокрема сімейний гіперпаратиреоз, синдром множинної ендокринної неоплазії (типів I і 2A) і гіперпаратиреоз при пухлині щелепи [3].

У 2002 році були переглянуті головні принципи хірургії паращитоподібних залоз у безсимптомних пацієнтів при первинному гіперпаратиреозі: оперативне лікування показане, якщо присутні один або більше таких факторів: рівень кальцію на 1,0 мг / дл вище верхньої межі нормального діапазону, рівень кальцію в добовій сечі більше 400 мг, кліренс

креатиніну зменшений на 30%, Т-критерій мінеральної щільності кісткової тканини менше 2,5 SD, вік пацієнта менше 50 років і неможливе медичне спостереження [4].

Сучасний хірургічний підхід передбачає проведення малоінвазивного втручання [5–7]. Для цього вирішальне значення має точна передопераційна локалізація патологічного утвору паращитоподібної залози.

Порівняння різних методів візуалізації патологічно змінених паращитоподібних залоз довело перевагу скінтиграфії для передопераційного уточнення їх локалізації. Загальна чутливість скінтиграфії з ^{99m}Tc-MIBI порівняно з ультразвуковим дослідженням складає 88 % проти 78 % для одиночних аденом, 30% проти 16% при наявності двох вогнищ і 44 % проти 35 % для декількох залоз [3].

Сукупність різних методів діагностики у поєднанні зі скінтиграфією з ^{99m}Tc-MIBI має найвищу інформативність для передопераційного визначення локалізації аденоми паращитоподібної залози [8–10].

Комп'ютерна томографія (КТ) і магнітнорезонансна (МР) візуалізація також можуть бути ефективними для уточнення локалізації аденоми паращитоподібної залози, однак у передопераційному періоді вони використовуються рідше, ніж для виявлення дистопії аденом, зокрема у середостіння [11]. У діагностиці аденом паращитоподібних залоз КТ має чутливість в діапазоні від 46 до 87%, а МР — 65–80% [12].

Одним із перших радіофармацевтичних препаратів (РФП), що широко застосовувався для діагностики аденом паращитоподібних залоз з 1980 року, був хлорид ²⁰¹Tl-талію (²⁰¹Tl). Він накопичується як у щитоподібній залозі (ЩЗ), так і в паращитоподібних залозах, а ^{99m}Tc-пертехнетат — лише в ЩЗ. При аналізі одержаних даних проводять субтракцію зображення залоз, одержаного з ^{99m}Tc-пертехнетатом, зі скінтиграм з ²⁰¹Tl-хлоридом, щоб визначити їх локалізацію [13]. У 1989 році Coakley і співавт. [14] повідомили про використання ^{99m}Tc-MIBI для скінтиграфії паращитоподібних залоз. Новий радіонуклід швидко замінив ²⁰¹Tl внаслідок високої якості зображення, більш сприятливих дозиметричних характеристик, а також поліпшення чутливості методу [15]. Варіантом останнього є субтракція зображень ЩЗ, отриманих з ¹²³I або ^{99m}Tc-пертехнетатом, від результатів, отриманих з ^{99m}Tc-MIBI [16, 17]. Taillefer та ін. [18] рекомендували проводити двофазну скінтиграфічну методику з одним ізотопом, тому що ^{99m}Tc-MIBI швидше вививається із ЩЗ, ніж з ураженої паращитоподібної залози.

Складається ^{99m}Tc-MIBI з ліпофільних катіонних молекул, які після внутрішньовенного введення розподіляються кровотоком у організмі, перетинаючи клітинні мембрани шляхом пасивної дифузії і концентруючись внутріклітинно в ділянці мітохондрій [19]. Виявлення аденоми і гіперпластичних паращитоподібних залоз пов'язане з наявністю в них багатих мітохондріями оксифільних клітин.

Як правило, ^{99m}Tc-MIBI розподіляється в привушних і підщелепних слинних залозах, ЩЗ, серці і печінці. В здорових паращитоподібних залозах його поглинання не спостерігається. Також накопичення радіоактивності зазвичай спостерігається вздовж вени руки, через яку вводили РФП, а також можливе в порожнині рота внаслідок секреції радіофармапрепарату слинними залозами, а іноді, незалежною мірою, — у кістковому мозку. У молодих осіб може спостерігатись поглинання цього РФП тимусом. Бурий жир (зазвичай в надключичній зоні) також нагромаджує цей радіофармапрепарат.

Зазвичай використовують три основних методи радіонуклідної скінтиграфії для візуалізації гіперфункції пара-

щитоподібних залоз: однофазний — з двома РФП та субтракцією зображень; двофазний — з одним радіонуклідом та комбінацією цих двох методів [21].

При застосуванні двох ізотопів один радіофармпрепарат (^{99m}Tc -МІВІ) використовується для візуалізації паращитоподібних залоз із гіперфункцією і ЩЗ, а другий (^{123}I або ^{99m}Tc -пертехнетат) — для візуалізації лише ЩЗ, після чого проводиться субтракція зображень. У результаті візуалізуються патологічно змінені паращитоподібні залози. Недоліками цього методу є необхідність двох радіонуклідних ін'єкцій і забезпечення нерухомого стану пацієнта під час всього дослідження. Крім того, існує імовірність появи додаткових артефактів на зображеннях, отриманих при субтракції [13, 22].

Методика двофазного дослідження з одним РФП базується на властивості ^{99m}Tc МІВІ швидше еліминувати зі ЩЗ, ніж із паращитоподібних залоз із гіперфункцією [18]. Цей метод вимагає лише одноразового введення ^{99m}Tc -МІВІ, після чого паратиреосцинтиграфія проводиться у ранню фазу на 10–15-й хв і у пізню — через 1,5–3,0 години після ін'єкції РФП [21]. Проведені дослідження для порівняння інформативності методів мали суперечливі результати, які не дозволили довести переваги одного методу над іншим [23–26].

Протягом багатьох років планарні зображення в передній проекції залишаються діагностичним стандартом при дослідженні паращитоподібних залоз, зрідка використовуються також передня скісна та бічна проекції [27, 28]. Зображення, отримані за допомогою ОФЕКТ та ОФЕКТ/КТ [29–31], можуть надати більше інформації про локалізацію аденоми паращитоподібних залоз, особливо при їх дистопії [29–35].

Основним завданням паратиреосцинтиграфії є діагностика і уточнення локалізації паращитоподібних залоз із гіперфункцією.

При встановленні діагнозу аденоми паращитоподібних залоз проводиться уточнення локалізації новоутвору як на ранніх, так і на відстрочених скінтинграмах. Але іноді діагноз можливо поставити на підставі висновків лише ранньої або лише пізньої паратиреосцинтиграфії [36].

На скінтинграмах ранньої фази дослідження паратиреоїдні аденоми, розташовані на віддалі від ЩЗ, можуть бути зображені у вигляді окремого радіоактивного вузла різної інтенсивності. Аденоми паращитоподібних залоз, що локалізаційно прилягають до ЩЗ, можна виявити на ранній фазі, тільки якщо вони мають радіоактивне накопичення більше, ніж у щитоподібній залозі або можуть бути виявлені при асиметричному випинанні контурів ЩЗ, зазвичай її нижнього полюса або задньої поверхні.

Інтра тиреоїдні аденоми паращитоподібних залоз у ранній фазі дослідження накопичують більше радіофармпрепарату, ніж ЩЗ і діагностуються як асиметричні вогнища радіоактивної гіперфіксації в межах частки ЩЗ.

Додаткова інформація може бути отримана на відстрочених скінтинграфічних зображеннях. Візуалізація паращитоподібної залози із гіперфункцією обумовлена повільнішим вимиванням ^{99m}Tc -МІВІ з її тканини порівняно з неуразеною *glandula thyroidea* [18].

Висока інформативність відстроченої скінтинграфії реалізується, по-перше, у тому випадку, коли аденома паращитоподібної залози не виявляється на зображеннях ранньої фази, тому що межує зі ЩЗ і в них обох накопичується приблизно однакова кількість РФП. Тоді відстрочена скінтинграфія дозволяє ідентифікувати паратиреоїдне вогнище за рахунок більш швидкого вимивання РФП із тканини ЩЗ порівняно з *glandula parathyroidea* [37], або, у випадку візуалізації асиметричних опуклих контурів ЩЗ на зображен-

нях ранньої фази дослідження і затримки вимивання РФП зі ЩЗ, що реєструється на зображеннях відстроченої фази і викликає підозру на наявність аденоми паращитоподібної залози.

Поєднання результатів ранньої та відстроченої скінтинграфії найінформативніше при гіперфункції паращитоподібних залоз [24].

Сцинтиграфічне дослідження менш чутливе при мультифокальних захворюваннях паращитоподібних залоз. Тому у тих випадках, коли на зображеннях ранньої та відстроченої фаз не виявлені ділянки, підозрілі на гіперфункціонування паращитоподібної аденоми насамперед повинна розглядатись можливість наявності подвійних аденом або гіперпластично змінених залоз. Поширеність мультигландулярних захворювань паращитоподібних залоз серед осіб з їх хорошою візуалізацією на скінтинграмах з ^{99m}Tc -МІВІ склала 4% порівняно з 24% серед тих, у кого радіонуклідної візуалізації не досягнуто [38].

Подвійні аденоми паращитоподібних залоз діагностуються лише у 10% пацієнтів з первинним гіперпаратиреозом і зустрічаються набагато рідше, ніж поєднана патологія паращитоподібної та щитоподібної залоз. Тому за наявності додаткового вогнища поглинання РФП перш за все повинна розглядатись можливість вогнищового ураження не тільки паращитоподібної, але й щитоподібної залози. Додаткові вогнища тиреоїдного походження діагностуються з частотою 20–75% випадків в ендемічних регіонах [39, 40]. У цих випадках скінтинграфія ЩЗ з ^{123}I чи ^{99m}Tc -пертехнетатом може забезпечити додаткову інформацію.

Найпоширенішою причиною хибно-позитивних результатів діагностики паращитоподібних залоз із гіперфункцією на скінтинграмах з ^{99m}Tc -МІВІ є солідний вузол одиночної аденоми ЩЗ або багатовузловий зоб [13]. Також доброякісні або злоякісні пухлини грудних залоз, голови, шиї, лімфатичних вузлів, кісткові метастази, а також бронхіальний карциноїд, які помилково можуть бути розцінені як утвори паратиреоїдного походження [41, 42]. Затримка вимивання ^{99m}Tc -МІВІ спостерігається й при диференційованих злоякісних новоутворах, первинній лімфомі ЩЗ, шийних метастазах лімфатичних вузлів, їх збільшенні, а також у залишках тимуса, параангіомах і в збільшеній підщелепній слинній залозі [44–51].

Хибно-негативні результати найчастіше спостерігаються у пацієнтів з подвійними аденомами паращитоподібних залоз, їх множинною гіперплазією та малими розмірами. Рівень накопичення РФП аденомами паращитоподібних залоз обумовлений перфузією та метаболічною активністю паратиреоїдної тканини, кількістю оксифільних клітин, вираженістю синтезу Р-глікопротеїну, множинною хеморезистентністю пухлини та клітинним циклом. Всі ці фактори можуть впливати на появу хибно-негативних результатів [52–57].

Таким чином, паратиреосцинтиграфія є основним методом, який використовується для передопераційної локалізації паращитоподібних залоз із гіперфункцією.

Література

1. Kearns A.E., Thompson G.B. // *Mayo Clin. Proc.* – 2002. – Vol. 77, № 1. – P. 87–91.
2. Taniëgra E. D. // *Am. Fam. Physician.* – 2004. – Vol. 69, № 2. – P. 333–339.
3. Ruda J.M., Hollenbeak C., Stack B.C.Jr. // *Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* – 2005. – Vol. 132, № 3. – P. 359–372.
4. Bilezikian J.P., Potts J.T.Jr., Fuleihan Gel-H. et al. // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 87, № 12. – P. 5353–5361.

5. Suliburk J.W., Perrier N.D. // *Oncol.* – 2007. – Vol.12, № 6. – P. 644–653.
6. Pellitteri P.K., Sofferan R.A., Randolph G.W. Surgical management of parathyroid disorders. In: Cummings C.W., Haughey B.H., Thomas J.R., Harker L.A., Flint P.W. eds. *Cummings otolaryngology: head and neck surgery.* – 4th ed. – Philadelphia, Pa: Mosby, 2005.
7. Rubello D., Giannini S., De Carlo E. et al. // *Panminerva Med.* – 2005. – Vol. 47, № 2. – P. 99–107.
8. Lumachi F., Zucchetta P., Marzola M. C. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* – 2000. – Vol. 143, № 6. – P. 755–760.
9. Solorzano C.C., Carneiro-Pla D.M., Irvin G.L. // *J. Am. Coll. Surg.* – 2006. – Vol. 202, № 1. – P. 18–24.
10. Ahuja A.T., Wonga K.T., Ching A.S. et al. // *Clin. Radiol.* – 2004. – Vol. 59, № 11. – P. 967–976.
11. Johnson N.A., Tublin M.E., Ogilvie J.B. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2007. – Vol. 188, № 6. – P. 1706–1715.
12. Ferlin G., Borsato N., Camerani M. et al. // *J. Nucl. Med.* – 1983. – Vol. 24, № 5. – P. 438–441.
13. Sandrock D., Merino M.J., Norton J.A., Neumann R.D. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1990. – Vol. 16, № 8–10. – P. 607–613.
14. Coakley A.J., Kettle A.G., Wells C.P. et al. // *Nucl. Med. Commun.* – 1989. – Vol. 10, № 11. – P. 791–794.
15. Bergenfelz A., Tennvall J., Valdermarsson S. et al. // *Surg.* – 1997. – Vol. 121, № 6. – P. 601–605.
16. Casas A.T., Burke G.J., Sathyanarayana, Mansberger A.R. Jr, Wei J.P. // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 166, № 4. – P. 369–373.
17. Weber C.J., Vansant J., Alazraki N. // *Surg.* – 1993. – Vol. 114, № 6. – P. 1011–1018.
18. Taillefer R., Boucher Y., Potvin C., Lambert R. // *J. Nucl. Med.* – 1992. – Vol. 33, № 10. – P. 1801–1807.
19. Arbab A.S., Koizumi K., Toyama K., Araki T. // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37, № 9. – P. 1551–1556.
21. Palestro C.J., Tomas M.B., Tronco G.G. // *Semin. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 35, № 4. – P. 266–276.
22. Liehn J.C., Delisle M.J., Flament J.B. // *Eur. J. Nucl. Med.* – 1988. – Vol. 14, № 4. – P. 184–189.
23. Rauth J.D., Sessions R.B., Shupe S.C., Ziessman H.A. // *Clin. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 21, № 8. – P. 602–608.
24. Chen C.C., Holder L.E., Scovill W.A. et al. // *J. Nucl. Med.* – 1997. – Vol. 38, № 6. – P. 834–839.
25. Neumann D.R., Esselstyn C.B. Jr, Go R.T., Wong C.O. // *Am. J. Roentgenol.* – 1997. – Vol. 169, № 6. – P. 1671–1674.
26. Leslie W.D., Dupont J.O., Bybel B., Riese K.T. // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2002. – Vol. 29, № 12. – P. 1566–1570.
27. Krausz Y., Horne T., Wynchank S., Halevy A. // *Nucl. Med. Biol.* – 1995. – Vol. 22, № 3. – P. 391–394.
28. Arveschoug A.K., Bertelsen H., Vammen B., Brochner-Mortensen J. // *Clin. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 32, № 1. – P. 9–12.
29. Lavelly W.C., Goetze S., Friedman K. P. et al. // *J. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 48, № 7. – P. 1084–1089.
30. Gayed I.W., Kim E.E., Broussard W.F. et al. // *Ibid.* – 2005. – Vol. 46, № 2. – P. 248–252.
31. Krausz Y., Bettman L., Guralnik L. et al. // *World. J. Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 1. – P. 76–83.
32. Moka D., Voth E., Dietlein M., Larena-Avellaneda A., Schicha H. // *Surgery.* – 2000. – Vol. 128, № 1. – P. 29–35.
33. Lorberboym M., Minski I., Macadziob S. et al. // *J. Nucl. Med.* – 2003. – Vol. 44, № 6. – P. 904–908.
34. Kaczirek K., Prager G., Kienast O. et al. // *Nuklearmedizin.* – 2003. – Vol. 42, № 5. – P. 220–223.
35. Ruf J., Seehofer D., Denecke T. et al. // *Idid.* – 2007. – Vol. 46, № 1. – P. 15–21.
36. Chen C.C., Skarulis M.C., Fraker D.L. // *J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 36, № 12. – P. 2186–2191.
37. Sfakianakis G. N., Irvin G. L. 3rd, Foss J. et al. // *Ibid.* – 1996. – Vol. 371, № 5. – P. 798–804.
38. Chiu B., Sturgeon C., Angelos P. // *Surgery.* – 2006. – Vol. 140, № 3. – P. 418–422.
39. Lumachi F., Marzola M. C., Zucchetta P. // *Endocr. Relat. Cancer.* – 2003. – Vol. 10, № 3. – P. 419–423.
40. Erbil Y., Barbaros U., Yanik B.T. et al. // *Laryngoscope.* – 2006. – Vol. 116, № 4. – P. 580–585.
41. Taillefer R., Robidoux A., Lambert R. et al. // *J. Nucl. Med.* – 1995. – Vol. 36, № 10. – P. 1758–1765.
42. Yen T.C., Tzen K.Y., Lee C.M., Tsai C.C. // *Clin. Nucl. Med.* – 1999. – Vol. 24, № 11. – P. 895–896.
43. Yapar Z., Kibar M., Sukan A. // *Ann. Nucl. Med.* – 2002. – Vol. 16, № 1. – P. 61–65.
44. Glaser C., Pruckmayer M., Staudenherz A. // *J. Nucl. Med.* – 1996. – Vol. 37, № 9. – P. 1526–1528.
45. Koss W.G., Brown M.R., Balfour J.F. // *Arch. Surg.* – 1996. – Vol. 131, № 2. – P. 216–217.
46. Scott A.M., Kostakoglu L., O'Brien J.P. // *J. Nucl. Med.* – 1992. – Vol. 33, № 7. – P. 1396–1398.
47. Shanmugam N., Johns W., Chasse K. // *Clin. Nucl. Med.* – 2005. – Vol. 30, № 8. – P. 550–551.
48. Leslie W.D., Riese K.T., Mohamed C. // *Idid.* – 2000. – Vol. 25, № 3. – P. 216–217.
49. Mudun A., Kocak M., Unal S., Cantez S. // *Idid.* – 1996. – Vol. 20, № 4. – P. 379–380.
50. Bhattacharya A., Mittal B.R., Bhansali A. // *Idid.* – 2006. – Vol. 31, № 4. – P. 234–236.
51. Campeau R.J., Reuther W.L., Wayne J. // *Idid.* – 1999. – Vol. 24, № 9. – P. 723–724.
52. Bhatnagar A., Vezza P.R., Bryan J.A. // *J. Nucl. Med.* – 1998. – Vol. 39, № 9. – P. 1617–1620.
53. Torregrosa J.V., Fernandez-Cruz L., Canalejo A. et al. // *World. J. Surg.* – 2000. – Vol. 24, № 11. – P. 1386–1390.
54. Sun S.S., Shiau Y.C., Lin C.C. // *Nucl. Med. Biol.* – 2001. – Vol. 28, № 8. – P. 929–933.
55. Pons F., Torregrosa J.V., Fuster D. // *Nucl. Med. Commun.* – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 121–124.
56. Pinero A., Rodriguez J., Martinez-Barba E. // *Surgery.* – 2003. – Vol. 134, № 1. – P. 41–44.
57. Turgut B., Elagoz S., Erselcan T. et al. // *Cancer Biother. Radiopharm.* – 2006. – Vol. 21, № 6. – P. 579–590.