

Т. Г. НОВИКОВА, С. С. МАКЕЕВ, С. С. КОВАЛЬ, Н. А. ГУК

ГУ «Институт нейрохирургии им. акад. А. П. Ромоданова НАМН Украины», Киев

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ $^{99m}\text{Tc}$ -ТЕКТРОТЫД В ДИАГНОСТИКЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ЭКТОПИЧЕСКОЙ АКТГ-СЕКРЕТИРУЮЩЕЙ ОПУХОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С СИНДРОМОМ КУШИНГА

### EXPERIENCE WITH $^{99m}\text{Tc}$ -TEKTROTYD IN THE DIAGNOSIS OF ECTOPIC LOCALIZATION OF ACTH-SECRETING TUMORS IN PATIENTS WITH CUSHING'S SYNDROME

В структуре эндокринных заболеваний, характеризующихся избыточной продукцией адренокортикотропного гормона (АКТГ), главную роль играет болезнь Иценко–Кушинга, которая встречается в 83–88 % случаев, в то время как АКТГ-эктопический синдром диагностируется реже — в 12–17 % [1–5]. И если причиной болезни Иценко–Кушинга являются АКТГ-секретирующие опухоли гипофиза, так называемые кортикотропиномы, то АКТГ-эктопический синдром обусловлен возникновением различных по локализации и злокачественности новообразований (карциноид легких, тимуса, органов желудочно-кишечного тракта, мелкоклеточный рак легкого, медуллярный рак щитовидной железы), которые также могут продуцировать АКТГ в избыточном количестве.

Дифференциальная диагностика болезни Иценко–Кушинга и АКТГ-эктопического синдрома довольно сложна [6], поскольку уровень АКТГ в периферической крови как основного объективного показателя мало отличается при различных формах этого заболевания.

Основным методом диагностики эктопии АКТГ-секретирующего источника является компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) с контрастным усилением. Однако следует иметь в виду, что наличие гипофизарной микроаденомы, выявленной с помощью МРТ, не исключает АКТГ-эктопический синдром, поскольку микроаденомы могут выявляться у 10–20 % здоровых людей [10]. В таких случаях следует прибегать к дополнительным исследованиям.

Почти 80 % опухолей, эктопически продуцирующих АКТГ, экспрессируют рецепторы соматостатина, и поэтому важную роль в их обнаружении играет сцинтиграфия с аналогами соматостатина [9]. Принципом данного исследования является связывание радиофармпрепарата (РФП) со специфическими рецепторами соматостатина, которые в большом количестве экспрессируются на поверхности опухолевых клеток. Гиперэкспрессия рецепторов приводит к гиперфиксации РФП, что позволяет визуализировать

опухоль. Известно, что наиболее часто при проведении сцинтиграфических исследований для диагностики АКТГ-продуцирующих новообразований в качестве радиометки используется  $^{123}\text{I}$ - или  $^{111}\text{In}$ -октреотид. Впрочем, эти РФП имеют ряд недостатков, например, значительная лучевая нагрузка, высокая стоимость и ограниченная доступность. Поэтому рассматривается возможность применения более доступных РФП. Один из них —  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd ( $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-octreotide).

Целью исследования было определение возможности эффективного использования сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd в диагностике локализации эктопической АКТГ-секретирующей опухоли у пациентов с синдромом Кушинга.

Обследовано 25 пациентов с синдромом Кушинга, 18 женщин и 7 мужчин в возрасте 23–65 лет. Уровень АКТГ в периферической крови у всех пациентов был повышен (81–416 пг/мл) при нормальных показателях от 0 до 46 пг/мл. Предварительно пациентам была проведена МРТ головного мозга. С учетом клинических и лабораторных данных, результатов нейровизуализирующих методов исследования была рекомендована сцинтиграфия с аналогами соматостатина.

Сцинтиграфическое исследование проводилось на двухдетекторной гамма-камере «E.Cam» по стандартной методике в режиме «все тело» с использованием матрицы  $256 \times 1024$  через 2 часа после внутривенного введения РФП и последующей ОФЭКТ «зон интереса», матрица  $128 \times 128$ . Продолжительность исследования 20–40 мин. В качестве радиоиндикатора использовался  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd активностью 555–740 МБк.

Оценка результатов основывалась на визуальном определении наличия очагов и включала в себя контрастирование изображения и выделение зон интереса. Особенностью физиологического распределения  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd является его повышенное накопление в печени, селезенке и почках. При наличии фокальной патологии сцинтиграфическая картина отличается от физиологической наличием дополнительных очагов гиперфиксации радиоиндикатора.

© Т. Г. Новикова, С. С. Макеев, С. С. Коваль,  
Н. А. Гук, 2015

У 10 из 25 пациентов (40 %) скintiграфически выявлены очаги эктопической гиперфиксации  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd. При этом у 3 пациентов очаги диагностированы в легких (рис. 1, 2), у 2 — в абдоминальной области (рис. 3), у 2 — в средостении и еще у 1 — в щитовидной железе. У 1 пациента также выявлено 2 очага поражения с локализацией в щитовидной железе и средостении. Кроме этого, у 1 — диагностировано множественное поражение внутренних органов, костных структур и гипофиза (рис. 4).

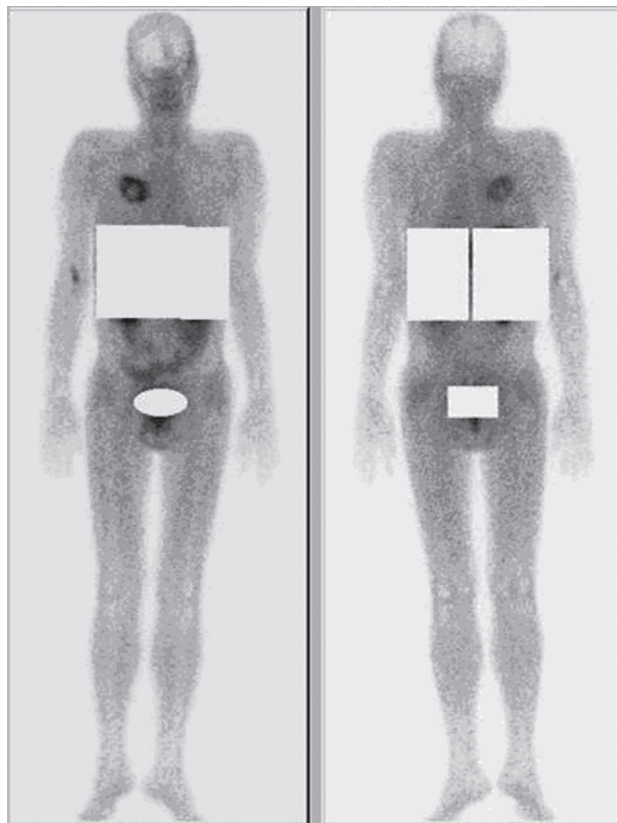


Рис. 1. Очаговое поражение правого легкого

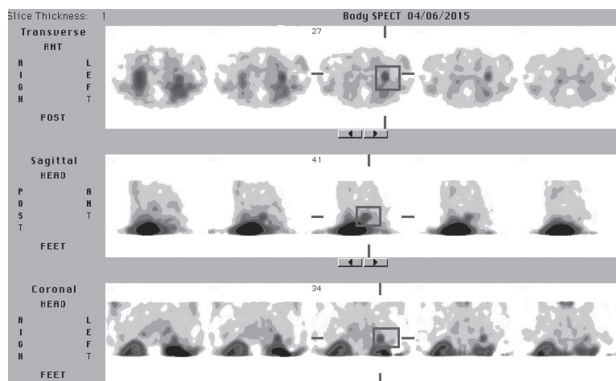


Рис. 2. Очаговая гиперфиксация радиоиндикатора в проекции нижней доли левого легкого, наддиафрагмально

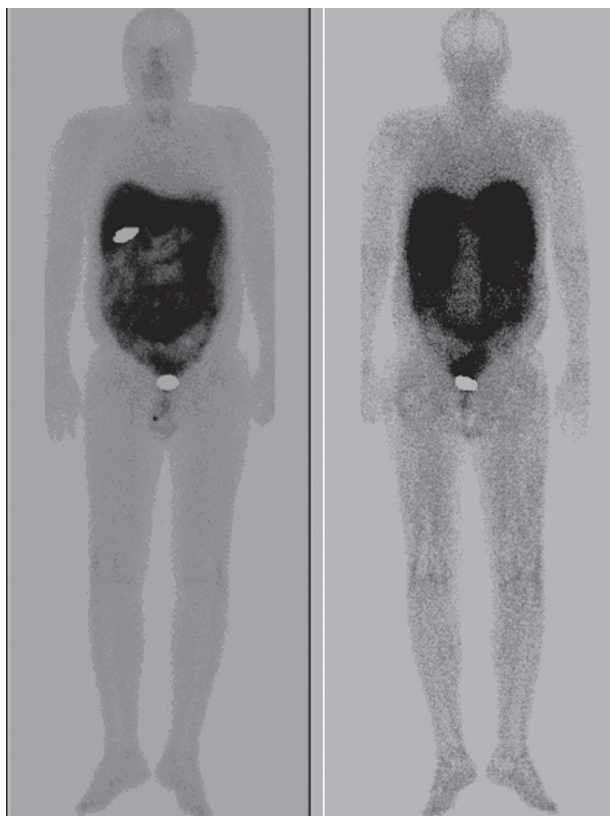


Рис. 3. Диффузно-неоднородная гиперфиксация радиометки в проекции кишечника

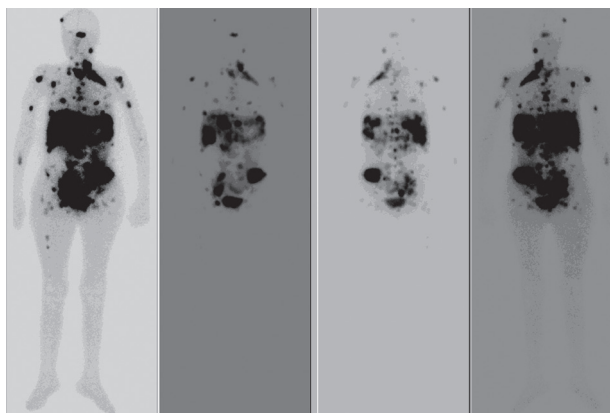


Рис. 4. Множественно-метастатическое поражение при АКТГ-секретирующей опухоли

У 6 пациентов исследуемой группы (24 %) отмечались признаки повышенного накопления РФП в проекции турецкого седла. Эти изменения не интерпретировались нами как патологические, поскольку нередко гиперфиксация радиоиндикатора определяется и у здоровых людей.

У 9 из 25 пациентов (36 %), несмотря на повышение АКТГ в крови, определялось физиологическое распределение радиоиндикатора без признаков поражения гипофиза и наличия эктопических очагов.

Таким образом, можно сделать вывод, что скintiграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd — высокоинформативный метод в определении очагов эктопической АКТГ-продукции и позволяет у 40 % пациентов выявить такие образования.

Применение сцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd может быть хорошей альтернативой исследованиям с октреотидом, меченым  $^{123}\text{I}$  или  $^{111}\text{In}$  в диагностике АКТГ-эктопического синдрома в связи с меньшей лучевой нагрузкой на пациента, более высоким качеством изображения и большей доступностью этого РФП.

Диагностика эктопированной АКТГ-секретирующей опухоли позволяет определить тактику лечения пациентов, избежать билатеральной адреналэктомии и в последующем снизить риск возникновения метастазов.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Cushing's syndrome* / J. Newel-Price, X. Bertagna, A. B. Crossman et al. // *Lancet*. — 2006. — Vol. 367. — P. 1605–1617.
2. *Lindsay J. R.* Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome / J. R. Lindsay, L. K. Nieman // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2005. — Vol. 34. — P. 403–421.
3. *Herder W. W.* Tumor localization: the ectopic ACTH syndrome / W. W. Herder, S. W. Lamberts // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1184–1185.
4. *Somatostatin scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion* / W. W. Herder, E. P. Krenning, C. D. Malchoff et al. // *The American Journal of Medicine*. — 1994. — Vol. 96. — P. 305–312.
5. *Амбросимов А. Ю.* Клиническая и морфофункциональная характеристика опухолей, продуцирующих АКТГ / А. Ю. Амбросимов, Е. И. Марова // *Пробл. эндокринологии*. — 2008. — № 4. — С. 49–54.
6. *Латкина Н. В.* Методы топической диагностики АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей различной локализации / Н. В. Латкина, Е. А. Добрева, Н. С. Кузнецов // *Эндокрин. хирургия*. — 2012. — № 4. — С. 5–10.
7. *Lack of utility of (111) In-pentetreotide scintigraphy in localizing ectopic ACTH producing tumors follow-up of 18 patients* / D. J. Torpy, C. C. Chen, N. Mullen et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 1186–1192.
8. *A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome* / S. Tsagarakis, M. Christoforari, H. Giannopoulou et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2003. — Vol. 88. — P. 4754–4758.
9. *Somatostatin receptor based imaging and therapy of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors* / D. J. Kwekkeboom, B. L. Kam, M. Van Essen et al. // *Endoc. Rel. Cancer*. — 2010. — Vol. 17. — P. 53–73.
10. *Bonneville J. F.* Magnetic resonance imaging of pituitary adenomas / J. F. Bonneville, F. Bonneville, F. Cattin // *European Radiology*. — 2005. — Vol. 15. — P. 543–548.

**Резюме.** Диференціальну діагностику хвороби Іценка–Кушинга досить часто проводять із синдромом Кушинга, зумовленим наявністю новоутворень, які секретують біологічно активний адренокортикотропний гормон (АКТГ) або АКТГ-подібні речовини. Метою дослідження стало визначення ефективності використання сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd у діагностиці локалізації ектопічної АКТГ-секретируючої пухлини у пацієнтів із синдромом Кушинга. Результати обстеження 25 пацієнтів з підвищеним рівнем АКТГ у периферичній крові, дозволили у 10 (40 %) виявити осередки гіперфіксації РФП-аналога соматостатину. Встановлено, що сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd — чутливий і специфічний метод у визначенні вогнищ ектопічної АКТГ-продукції. Застосування сцинтиграфії з  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd може бути вагомим альтернативним дослідженням з октреотидом, міченим  $^{123}\text{I}$  або  $^{111}\text{In}$  у діагностиці АКТГ-ектопічного синдрому, у зв'язку з меншим променевиим навантаженням на пацієнта, більш високою якістю зображення і більшою доступністю цього РФП.

**Ключові слова:** синдром Кушинга, АКТГ-ектопічний синдром, сцинтиграфія з  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd.

**Summary.** The differential diagnosis of Cushing's disease is often carried out with Cushing's syndrome, caused by the presence of tumors producing bioactive ACTH or ACTH-like substance. The aim of the study was to determine the effectiveness of the use of scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd in the diagnosis of ectopic localization of ACTH-secreting tumors in patients with Cushing's syndrome. The survey of 25 patients with elevated levels of ACTH in the peripheral blood, allowed in 10 (40 %) patients identify foci of increased uptake radiopharmaceutical analog of somatostatin. It was found that the scintigraphy  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd is sensitive and specific method in determining the foci of ectopic ACTH production. The use of scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd may be a good alternative to studies with octreotide labeled with  $^{111}\text{In}$  or  $^{123}\text{I}$  in the diagnosis of ectopic ACTH syndrome due to lower radiation dose to the patient, the higher picture quality and greater availability of this radiopharmaceutical.

**Keywords:** Cushing's syndrome, ectopic ACTH syndrome, scintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Tektrotyd.