

О.О. Голоунина¹, К.Ю. Слэшчук², А.В. Хайриева², Н.В. Тарбаева², М.В. Дегтярев², Ж.Е. Белая²

ЛУЧЕВАЯ И РАДИОНУКЛИДНАЯ ВИЗУАЛИЗАЦИЯ В ДИАГНОСТИКЕ АКТГ-ПРОДУЦИРУЮЩИХ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Россия

² Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Минздрава России, Москва, Россия

Контактное лицо: Голоунина Ольга Олеговна, e-mail: olga.golounina@mail.ru

РЕФЕРАТ

АКТГ-эктопированный синдром, обусловленный избыточной продукцией адренкортикотропного гормона (АКТГ) нейроэндокринной опухолью (НЭО), является крайне редким заболеванием, основным проявлением которого является выраженный гиперкортицизм. Во избежание развития жизнеугрожающих осложнений и инвалидизации пациента необходима своевременная топическая диагностика и быстрое принятие решения о дальнейшей тактике ведения. Проблема диагностики НЭО и дифференциальной диагностики с другими образованиями остается актуальной и одной из малоизученных. Несмотря на существующий широкий арсенал методов лучевой диагностики, функциональной и рецепторной визуализации, примерно у 20% пациентов источник заболевания остается неустановленным. В статье обсуждаются современные возможности визуализации НЭО с помощью лучевых и радионуклидных методов диагностики, продемонстрированы диагностические возможности соматостатин-рецепторной скintiграфии и одnofотонной эмиссионной компьютерной томографии совмещенной с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), и гибридной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) в визуализации НЭО, продуцирующих АКТГ. Проведен анализ существующих радиофармацевтических препаратов (РФП).

Ключевые слова: многосрезовая компьютерная томография (МСКТ), соматостатин-рецепторная скintiграфия, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ, АКТГ-эктопированный синдром, нейроэндокринная опухоль (НЭО)

Для цитирования: Голоунина О.О., Слэшчук К.Ю., Хайриева А.В., Тарбаева Н.В., Дегтярев М.В., Белая Ж.Е. Лучевая и радионуклидная визуализация в диагностике АКТГ-продуцирующих нейроэндокринных опухолей // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2022. Т. 67. № 4. С. 80–88. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88

X-ray and Radionuclide Imaging in the Diagnosis of ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors

О.О. Golounina¹, К.Ю. Slashchuk², А.В. Khairieva², Н.В. Tarbaeva², М.В. Degtyarev², Zh.E. Belaya²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

² The National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow, Russia

Contact person: Golounina Olga Olegovna, e-mail: olga.golounina@mail.ru

ABSTRACT

Ectopic ACTH syndrome caused by excessive production of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) by a neuroendocrine tumor (NET) is an extremely rare disease, the main manifestation of which is pronounced hypercortisolism. In order to avoid the development of life-threatening complications and disability of the patient, timely topical diagnosis and rapid decision-making on further management tactics are necessary. The problem of the diagnosis of NET and differential diagnosis with other formations remains relevant and one of the little-studied. Despite the existing wide arsenal of methods of conventional diagnostics, functional and receptor imaging, the source of the disease remains unidentified in about 20% of patients. This article discusses the modern possibilities of NET visualization using conventional and radionuclide imaging methods, demonstrates the diagnostic capabilities of somatostatin-receptor scintigraphy and single-photon emission computed tomography combined with computed tomography (SPECT/CT) and combined positron emission and computed tomography (PET/CT) in the visualization of NET producing ACTH, and analyzes existing radiopharmaceuticals.

Keywords: multislice computed tomography, somatostatin-receptor scintigraphy, SPECT/CT, PET/CT, ectopic ACTH syndrome; neuroendocrine tumor (NET)

For citation: Golounina OO, Slashchuk KYu, Khairieva AV, Tarbaeva NV, Degtyarev MV, Belaya ZhE. X-ray and Radionuclide Imaging in the Diagnosis of ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors. Medical Radiology and Radiation Safety. 2022;67(4):80-88. DOI: 10.33266/1024-6177-2022-67-4-80-88

Введение

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) представляют собой гетерогенную группу новообразований с локализацией практически в любом органе, отличительной характеристикой которых является способность продуцировать биогенные амины, пептиды и гормоны и экспрессировать нейроэндокринные маркеры. Клинические проявления НЭО разнообразны и ассоциированы с соответствующими эндокринными синдромами.

АКТГ-эктопированный синдром является крайне редко встречающейся формой АКТГ-зависимого гиперкортицизма и, как правило, имеет выраженные клинические проявления. Заболевание обусловлено неконтролируемой избыточной продукцией адренкортикотропного гормона (АКТГ), реже кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ), при НЭО различной локализации. В большинстве слу-

чаев во избежание развития жизнеугрожающих осложнений необходима своевременная диагностика, определение локализации НЭО и быстрое принятие решения о дальнейшей тактике ведения пациента. Хирургическое удаление НЭО, являющейся источником эктопической продукции АКТГ или КРГ, – основной метод лечения пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, в связи с чем первостепенными диагностическими задачами, определяющими выбор лечебной тактики, являются точная топическая диагностика первичного опухолевого очага, оценка поражения регионарных лимфатических узлов и выявление отдаленных метастазов. В свою очередь, топическая диагностика позволяет оценить операбельность опухоли, выбрать оптимальный объем и доступ оперативного вмешательства. Таким образом, раннее выявление локализации НЭО имеет решающее практиче-

ское значение, однако часто затруднительно вследствие их небольшого размера. Несмотря на существующий широкий арсенал методов лучевой и радионуклидной диагностики, неоднократно проведенных обследованиях, примерно у 20% пациентов источник АКТГ-эктопированного синдрома установить не удалось [1,2].

Проблема диагностики НЭО и дифференциальной диагностики с другими образованиями остается актуальной и одной из малоизученных. В первую линию диагностического поиска обычно входят такие методы исследования, как мультисрезовая компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). В свою очередь, гиперэкспрессия соматостатиновых рецепторов на клеточной мембране НЭО делает возможным проведение радионуклидных исследований с применением специальных радиофармацевтических препаратов (РФП). Современные методы радионуклидной визуализации используются не только для дифференциальной диагностики новообразований и других патологических процессов в ситуациях, когда структурные изменения не определяются или неспецифичны, но и для оценки ответа опухоли в процессе терапевтического воздействия.

В обзоре представлены современные возможности визуализации НЭО с помощью лучевых и радионуклидных методов диагностики, проведен анализ существующих РФП и результатов использования технологий ядерной медицины в диагностике НЭО, а также перечислены возможные причины ложноположительных и ложноотрицательных результатов при проведении радионуклидных исследований.

Методы лучевой диагностики первой линии

МСКТ и МРТ в большинстве случаев являются методами визуализации первой линии. Современные рентгеновские компьютерные томографы имеют целый ряд преимуществ перед традиционными рентгенологическими методами в выявлении объемных образований. Обладая высокой скоростью сканирования, высокой структурной и пространственной разрешающей способностью, метод позволяет получать горизонтальные срезы и устранять наложение теней костных и мягкотканых структур на выявляемые объемные образования. Кроме того, МСКТ позволяет всесторонне оценить как первичную опухоль, так и состояние регионарных лимфатических узлов. Пример визуализации НЭО тимуса представлен на рис. 1. В

связи с возможностью получения тонких срезов и применением контрастного усиления в последние годы количество оккультных НЭО снизилось на 10–30% [3,4].

МСКТ и МРТ обладают высокой чувствительностью в определении первичного опухолевого очага, позволяют достаточно точно визуализировать расположение НЭО относительно анатомически важных структур, оценить распространенность процесса, а также выявить особенности в рентгенологической картине опухоли. В недавнем систематическом обзоре Isidori AM. et al [3] из 107 проведенных МСКТ-исследований источник эктопической продукции АКТГ удалось выявить в 66,2% случаев при МСКТ, тогда как при МРТ было обнаружено только 51,5% НЭО, продуцирующих АКТГ. Из 188 пациентов с гистологически подтвержденными НЭО чувствительность в выявлении локализации опухоли составила 81,1% для МСКТ и 73,4% для МРТ. При этом ложноположительные результаты МСКТ были зарегистрированы в 8 из 215 случаев (3,7%), в то время как при МРТ – в 2 из 105 случаев (1,9%). Информативность результатов МСКТ и МРТ в выявлении опухолей, продуцирующих АКТГ, связаны с локализацией самих НЭО. В вышеупомянутом систематическом обзоре различных методов визуализации МСКТ имела самую высокую чувствительность в обнаружении НЭО бронхолегочной локализации (79,4% против 66,7% для МРТ). Чувствительность МСКТ также превосходила МРТ в обнаружении НЭО, расположенных в средостении, включая тимус (85% против 62,5%), и в желудочно-кишечном тракте (90% против 71,4%).

Сцинтиграфия рецепторов соматостатина в диагностике НЭО

Соматостатиновые рецепторы (ССР) идентифицированы *in vitro* в большом количестве новообразований человека. Большинство высокодифференцированных НЭО обладают повышенной экспрессией ССР и могут быть обнаружены с помощью радиоактивно меченных аналогов соматостатина. Указанная особенность позволила разработать аналоги данного гормона, меченные различными радионуклидами, как для лечения, так и для диагностики НЭО. Следует отметить, что степень экспрессии отдельных рецепторов в разных типах опухолей, в одном и том же типе у разных людей и в одной и той же опухоли в разных участках может быть различной [5]. Кроме того, отдельные неопухолевые поражения могут экспрессиро-

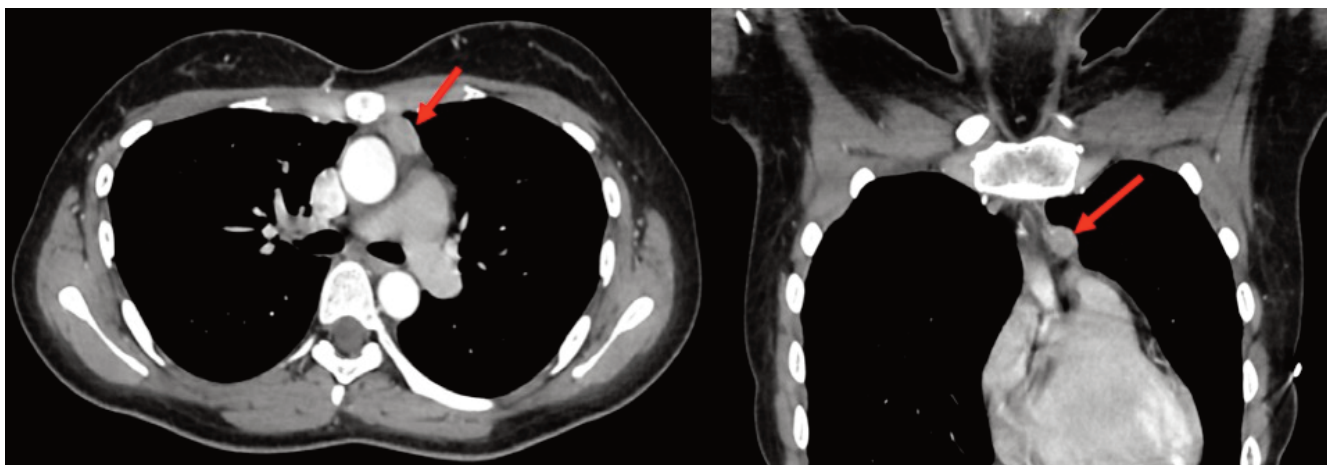


Рис. 1. Многосрезовая компьютерная томография органов грудной клетки с внутривенным контрастированием.

Образование переднего средостения (АКТГ-продуцирующая НЭО тимуса)

Fig. 1. Multislice computed tomography of the chest, with intravenous contrast.

Tumor of anterior mediastinum (ACTH-producing NET of the thymus)

Примечание: В верхнем средостении по передней поверхности восходящего отдела аорты округлое образование с ровными четкими контурами, однородной структуры.

вать ССР. Например, гранулемы при саркоидозе в активный период заболевания экспрессируют ССР на поверхности эпителиоидных клеток, а воспаленные суставы в активной фазе ревматоидного артрита экспрессируют данные рецепторы, расположенные преимущественно в пролиферирующей синовиальной оболочке суставов [6]. Следовательно, экспрессия ССР не является специфичной только для опухолевых процессов.

Среди методов топической диагностики в последние годы особую значимость приобрели радионуклидные исследования. Они относятся к методам функциональной визуализации и позволяют получить дополнительную информацию о состоянии опухолевой ткани, отражая ее физиологические и патофизиологические особенности.

В течение многих лет «золотым стандартом» радионуклидной визуализации НЭО была планарная скintiграфия рецепторов соматостатина с использованием ^{111}In -диэтилентриаминпентаацетат-(ДТРА)-октреотида (коммерческое название OctreoScan), избирательно связывающегося с ССР 2-го и 5-го подтипов [7]. Ранние исследования показали, что чувствительность метода в диагностике карциноидных опухолей с использованием ^{111}In -октреотида составляет 88–89% [8,9]. Последующее более крупное ретроспективное исследование с участием 104 пациентов продемонстрировало диагностическую чувствительность данного метода 91% в выявлении первичных или рецидивирующих НЭО [10], тогда как в большом мета-анализе, включившем 720 пациентов, чувствительность скintiграфии с ^{111}In -октреотидом в диагностике НЭО составила 78% (95% ДИ 76–82%) [7]. Стоит отметить, что диагностическая точность метода (параметр, характеризующий долю правильно поставленных диагнозов) зависит не только от размеров опухолевого очага, но и от плотности ССР на поверхности опухолевых клеток. Binderup T. et al [11] провели анализ чувствительности метода в зависимости от маркера пролиферативной активности опухолевых клеток (индекс Ki-67), согласно которому диагностическая чувствительность соматостатин-рецепторной скintiграфии снижена в опухолях с Ki-67 >15% (чувствительность 69%), тогда как для опухолей с Ki-67 ≤15% чувствительность составила 90%, что указывает на более дифференцированный характер последних с более выраженной экспрессией ССР 2-го подтипа.

Однако в отношении диагностики оккультных АКТГ-продуцирующих НЭО информативность данного метода исследования невысока. В мета-анализе Isidori AM. et al [3] описано 32 выявленных случая НЭО, имев-

ших ранее неустановленную локализацию, среди 50 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом с применением соматостатин-рецепторной скintiграфии с ^{111}In -октреотидом, что свидетельствует о чувствительности 64% в диагностике оккультных АКТГ-продуцирующих НЭО.

Высокая чувствительность и специфичность скintiграфии с ^{111}In -октреотидом не исключают возможности получения ложноположительных результатов исследования. Основные причины, приводящие к ложноположительным результатам, – это наличие хронических воспалительных процессов в легких, в поджелудочной железе, продукция соматостатина самой опухолью, наличие метастазов НЭО в печени, имеющих аналогичную степень накопления индикатора, что и нормальная печень, наличие различных подтипов ССР, имеющих неодинаковое сродство к РФП [5].

Точность соматостатин-рецепторной скintiграфии существенно повышается, если исследование выполняется с помощью гибридного метода, совмещающего однофотонную эмиссионную компьютерную томографию и рентгеновскую компьютерную томографию (ОФЭКТ/КТ), которая дает полное представление об анатомическом расположении опухоли и рецепторной плотности. Еще одним преимуществом использования ОФЭКТ/КТ является более высокая чувствительность по сравнению с планарной скintiграфией, что позволяет выявлять слабое накопление РФП в небольших по размеру образованиях [12].

С 2019 г. в Российской Федерации зарегистрирован препарат $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-ТОС ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротид) для визуализации образований с гиперэкспрессией ССР, имеющий высокую аффинность к ССР 2-го подтипа и низкую – к ССР 3-го и 5-го подтипов. Распределение $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротида *in vivo* аналогично таковому при использовании ^{111}In -октреотида [13]. В недавнем исследовании 55 пациентов с НЭО различной локализации при проведении ОФЭКТ/КТ с $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -тектротидом метод был информативен в 17 (57%) из 30 наблюдений с локализацией НЭО в желудочно-кишечном тракте, в 30% – при медуллярном раке щитовидной железы, в 5 (42%) из 12 случаев при АКТГ-эктопированном синдроме, при этом у 7 пациентов НЭО выявлены не были, из них у 2 больных по данным ОФЭКТ/КТ выявлены образования в легком 6 и 8 мм без накопления РФП, однако при последующем гистологическом исследовании послеоперационного материала подтвержден диагноз НЭО легкого [14]. В качестве примера приводим случай выявленного образования в легком по данным МСКТ (рис. 2)

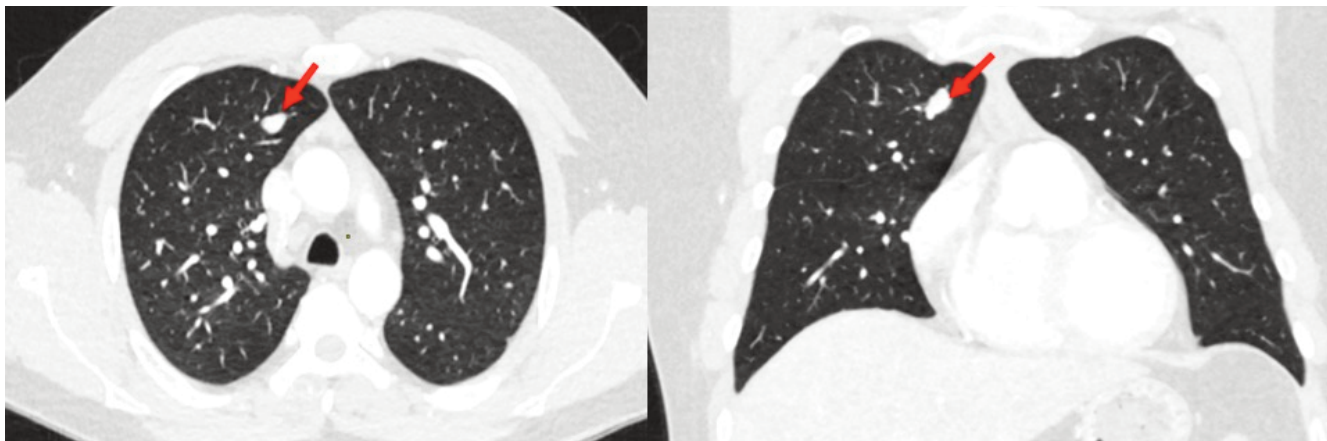


Рис. 2. Многосрезовая компьютерная томография легких, с внутривенным контрастированием.

Образование в S3 правого легкого (АКТГ-продуцирующая НЭО легкого)

Fig. 2. Multislice computed tomography of the lungs, with intravenous contrast.

Tumor in S3 of the right lung (ACTH-producing lung NET)

и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-тектротидом (рис. 3) спустя 5 лет наблюдения пациента с АКТГ-эктопированным синдромом. Позднее по результатам патоморфологического исследования подтвержден диагноз АКТГ-продуцирующей НЭО легкого, атипичный карциноид.

Таким образом, данный метод топической диагностики подходит как для подтверждения НЭО, первоначально выявленной при проведении МСКТ, так и для поиска первичного опухолевого очага, оценки распространен-

ности процесса (рис. 4) и определения дальнейшей тактики лечения или динамического наблюдения пациента.

Проведение скинтиграфии с метайодбензилгуанидином (¹²³I-МЙБГ) целесообразно в случае получения отрицательных результатов ПЭТ/КТ с ¹⁸F-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) и с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, в сочетании с выраженной клинической картиной или при наличии данных лабораторных исследований, характерных для феохромоцитомы, параганглиомы

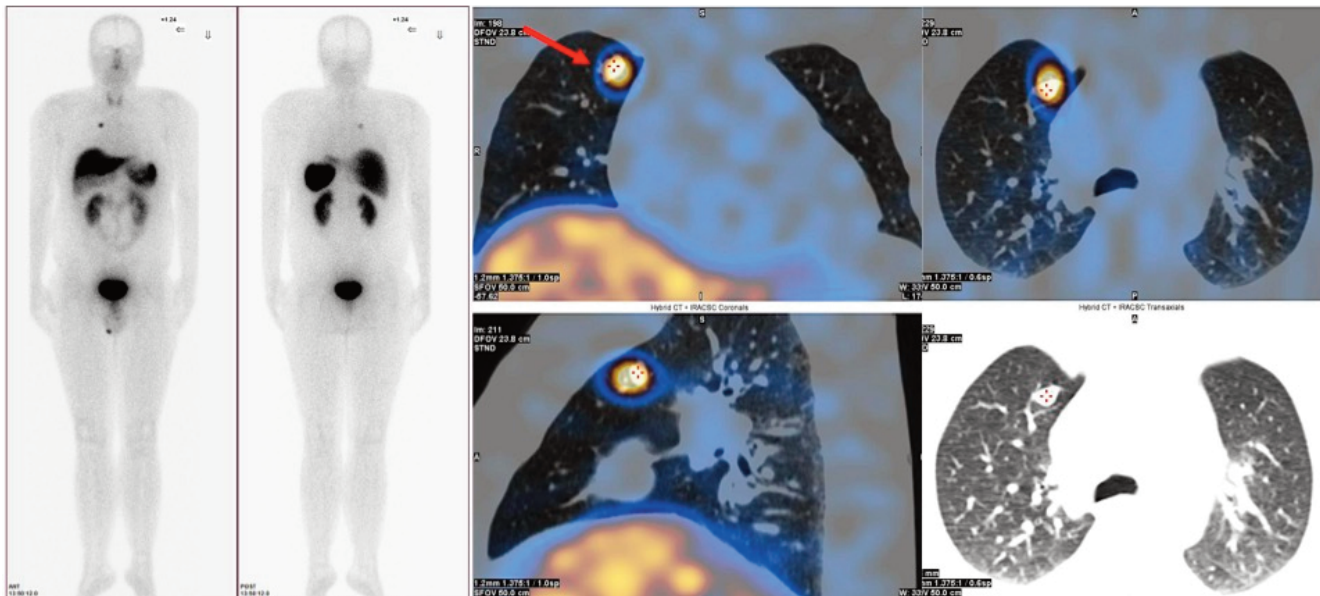


Рис. 3. НЭО легкого (соматостатин-рецепторная скинтиграфия и ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-тектротидом)
 Fig. 3. Lung NET (somatostatin-receptor scintigraphy and SPECT/CT with ^{99m}Tc-tectrotide)

Примечание: Образование в S3 правого легкого с признаками гиперэкспрессии соматостатиновых рецепторов.

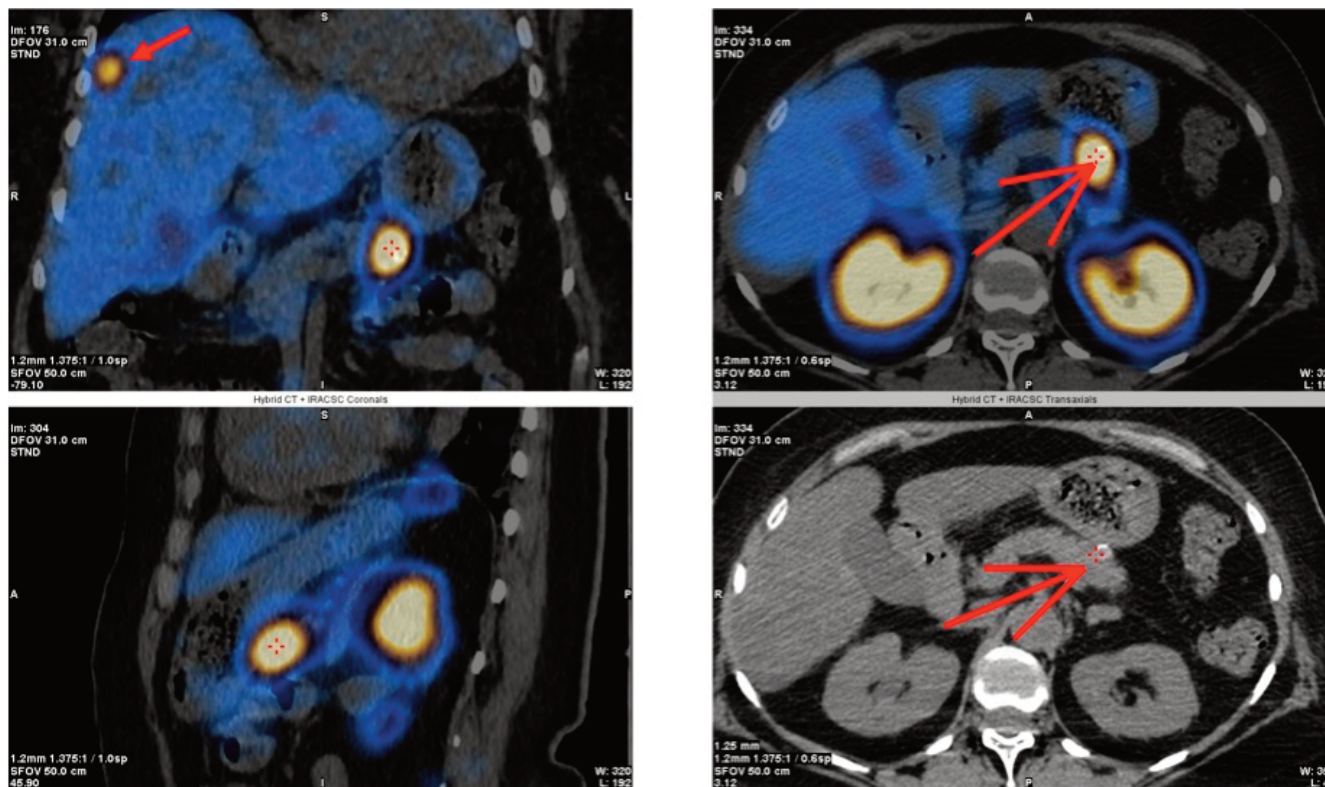


Рис. 4. НЭО в хвосте поджелудочной железы с метастазами в печень (ОФЭКТ/КТ с ^{99m}Tc-тектротидом)
 Fig. 4. NET in the tail of the pancreas with liver metastases (SPECT/CT with ^{99m}Tc-tectrotide)

Примечание: Образование хвоста поджелудочной железы с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Мягкотканые образования по нижнему контуру тела и несколько краниальнее хвоста поджелудочной железы с признаками накопления ^{99m}Tc-тектротида (вторично измененные л/у). Фокусы гипераккумуляции в печени, изоденсивные паренхиме (mts), с высокой экспрессией соматостатиновых рецепторов.

или НЭО кишечника [15]. ^{123}I -МЙБГ поглощается по тому же механизму, что и норадреналин, и не зависит от экспрессии ССР. При проведении скintiграфии с ^{123}I -МЙБГ возможно обнаружить редкие АКТГ-продуцирующие феохромоцитомы и параганглиомы, однако диагностическая ценность данного метода в выявлении метастазов карциноидных опухолей не превышает 50%, а в случае диагностики первичного опухолевого очага чувствительность составляет 12,5% [16]. При объединении результатов трех сравнительных исследований частота выявления НЭО у пациентов составила 90% (47/52) при проведении скintiграфии с ^{111}In -ДТРА-октреотидом против 33% (17/52) в случае с ^{123}I -МЙБГ [11,16,17].

Позитронно-эмиссионная томография в диагностике НЭО

Экспрессия ССР в НЭО используется не только в соматостатин-рецепторной скintiграфии, но и для проведения совмещенной позитронно-эмиссионной и компьютерной томографии (ПЭТ/КТ) с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, [DOTA-ТОС, DOTA-TATE, DOTA-NOC; 1,4,7,10-тетраазациклододекан-1,4,7,10-тетра-уксусная кислота (DOTA); эдотреотид (DOTA-ТОС); DOTA-октреотейт (DOTA-TATE); DOTA-1-NaI3-октреотид (DOTA-NOC)] [18]. Большой спектр РФП обусловлен различиями в подтипе ССР, которые присутствуют в конкретной НЭО. Например, ^{68}Ga -DOTA-TATE и ^{68}Ga -DOTA-ТОС обладают высоким сродством к ССР 2-го подтипа, причем сродство первого в 10 раз выше, тогда как ^{68}Ga -DOTA-NOC – преимущественно к ССР 3-го и 5-го подтипа (табл. 1) [19,20]. Несмотря на различия в сродстве к ССР, явно превосходящего одного РФП над другим продемонстрировано не было.

В исследовании Roepel TD. et al [21] сравнение ПЭТ/КТ ^{68}Ga -DOTA-ТОС и ^{68}Ga -DOTA-TATE у пациентов с первичными или метастазирующими НЭО продемонстрировало сопоставимую диагностическую точность, несмотря на потенциальные преимущества ^{68}Ga -DOTA-ТОС в большем количестве обнаруженных очагов и более высоком поглощении (SUV_{max}) опухолью. В другом метаанализе Geijer H. et al [22], включившем 2105 пациентов из 22 исследований, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, -TATE, -NOC в выявлении НЭО бронхолегочной локализации или НЭО в органах брюшной полости составила 93% (95% ДИ 91–94%) и 96% (95% ДИ 95–98%) соответственно.

В работе Sadowski SM et al [23] было также показано превосходство ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, в обнаружении НЭО – 95,2% в сравнении с 30,9% для скintiграфии с ^{111}In -октреотидом. Кроме того, ПЭТ/КТ (с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, -TATE, -NOC) имеет большую информативность в выявлении новообразований небольшого размера и метастазов НЭО в сравнении с соматостатин-рецепторной скintiграфией [24,25].

Данные проведенных исследований продемонстрировали превосходство ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-ТОС, -TATE, или -NOC над планарной скintiграфией и ОФЭКТ/КТ с ^{111}In -октреотидом, «классическими» методами лучевой диагностики (МСКТ, МРТ) или ПЭТ/КТ с другими РФП

[26,27]. В недавнем проспективном исследовании, включившем 131 пациента с НЭО желудочно-кишечного тракта, поджелудочной железы или НЭО неустановленной локализации, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE имела большую чувствительность (95,2%) в обнаружении НЭО по сравнению с соматостатин-рецепторной скintiграфией с ^{111}In -октреотидом (30,9%), КТ или МРТ (45,6%) [23]. Кроме того, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE позволила выявить первичный опухолевый очаг у 28,6% пациентов с ранее occultными НЭО. Результаты исследования с ^{68}Ga -DOTA-TATE привели к изменению тактики ведения 32,8% пациентов. Однако в данном исследовании не сообщалось, были ли включены пациенты с АКТГ-эктопированным синдромом.

По данным другого крупного мета-анализа 16 исследований, включившем 567 пациентов, чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в выявлении НЭО бронхолегочной локализации и НЭО гастроэнтеропанкреатической системы составили 93% (95% ДИ 91–95%) и 91% (95% ДИ 82–97%) соответственно, при этом площадь под кривой операционных характеристик была равна 0,96 [28]. Другое отдельное ретроспективное исследование, включившее 728 пациентов, также продемонстрировало высокую чувствительность (97%), специфичность (95,1%) и диагностическую точность (96,6%) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE в выявлении НЭО, при этом чувствительность, специфичность, PPV и NPV в диагностике карциноидных опухолей в производных средней кишки составили 99,3%, 100%, 97,6% и 100% соответственно против 91,8%, 92,6%, 83,3% и 96,6% для НЭО бронхолегочной локализации и 94,8%, 93,4%, 91,9% и 95,8% соответственно для occultных новообразований, что в целом согласуется с данными других исследователей [29,30]. Примечательно, что в 14 случаях атипичного карциноида легкого (G2) чувствительность и NPV были значимо ниже (63,6% и 42,9% соответственно), тогда как специфичность и PPV приближались к 100%. Из 1258 проведенных исследований ПЭТ/КТ в 14 был получен ложноположительный результат, в большинстве случаев связанный с наличием очагов воспаления, и в 29 – ложноотрицательный. Анализ полученных данных показал, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE привела к изменению тактики лечения у 40,9% пациентов, которое чаще всего наблюдалось у пациентов с медулярным раком щитовидной железы (50%) и НЭО легких (45,8%). В 10,1% случаев было принято решение о хирургическом удалении первичного опухолевого очага, поскольку ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE либо локализовала ранее occultный опухолевый очаг (31 случай), либо подтвердила предполагаемый источник заболевания (21 случай) [26]. Кроме того, недавнее исследование показало, что ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE позволяет выявить рецидив НЭО или исключить его наличие с высокой чувствительностью (90%), специфичностью (82%) и точностью (86%) [31].

Опубликованный опыт использования ПЭТ/КТ с соматостатином, меченым галлием-68, в диагностике локализации источника эктопической продукции АКТГ

Таблица 1

Сродство (аффинитет) радиофармацевтических препаратов к соматостатиновым рецепторам Affinity of radiopharmaceuticals to somatostatin receptors

Радиофармацевтический препарат	CCP1 (SSTR1)	CCP2 (SSTR2)	CCP3 (SSTR3)	CCP4 (SSTR4)	CCP5 (SSTR5)
^{68}Ga -DOTA-TATE	–	+++	–	–	–
^{68}Ga -DOTA-ТОС	–	++	–	–	+
^{68}Ga -DOTA-NOC	–	++	+	–	++

Примечание: CCP1 (SSTR1) – рецептор соматостатина 1 подтипа (somatostatin receptor type 1)

в настоящее время ограничен. Большинство работ представляют собой описания отдельных клинических случаев или небольших серий случаев. Нам удалось найти всего 6 ретроспективных и 1 небольшое проспективное исследование (5 пациентов) пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, в которых применялся метод ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC или ^{68}Ga -DOTA-NOC [24,32–37]. Так, в исследовании Goroshi MR. et al 28 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, 17 из которых имели оккультные НЭО, при использовании метода ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE только у 11 больных удалось локализовать первичный опухолевый очаг. Таким образом, чувствительность данного метода исследования в выявлении оккультных НЭО составила 65% [33, 32].

По данным опубликованного систематического обзора Isidori AM. et al [3] информативность ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE, ^{68}Ga -DOTA-TOC или ^{68}Ga -DOTA-NOC превосходила все другие методы визуализации в диагностике АКТГ-эктопированного синдрома. Чувствительность в выявлении первичного опухолевого очага составила 81,8% по сравнению с 66,2% для КТ и 51,5% для МРТ, при этом чувствительность ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, меченными галлием-68, в обнаружении оккультных НЭО составила 100%. Однако число случаев, включенных в обзор, в которых использовалась ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, составило всего 23, из них 9 пациентов имели оккультный опухолевый очаг.

В другом систематическом обзоре Varlamov E. et al [38] 69 пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, 10 из которых имели неустановленный очаг эктопической продукции АКТГ, чувствительность ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, меченными галлием-68, была значительно ниже, чем сообщалось в вышеупомянутой работе Isidori AM. et al [3], составив 64%. По результатам анализа данных литературных источников, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-NOC, как правило, выявляла больше опухолевых очагов (72%, 18/25) в сравнении с ^{68}Ga -DOTA-TOC (64%, 9/14) и ^{68}Ga -DOTA-TATE (60%, 26/43). При использовании ПЭТ/КТ ранее оккультный источник эктопической продукции АКТГ был обнаружен в 50% случаев (5/10) [38].

Напротив, в исследовании Cessato F. et al [32,39]. Например, в работе Varlamov E. et al [38] 7 из 9 карциноидных опухолей высокой степени злокачественности хорошо выявлялись при проведении ПЭТ/КТ с соматостатином, меченным галлием-68. В другом исследовании Liu Q. et al [40] нейроэндокринный рак тимуса с индексом Ki-67 70%, низкой экспрессией ССР 2-го подтипа, был также выявлен при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-TATE ($\text{SUV}_{\text{max}}=15,6$).

Исходя из вышесказанного, ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, меченными галлием-68, может применяться в качестве дополнительного метода исследования второй линии, особенно при наличии НЭО неустановленной локализации. Согласно данным некоторых исследователей, избыточное количество глюкокортикоидных гормонов в активной стадии заболевания у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом способно напрямую подавлять экспрессию ССР, особенно 2 подтипа, что может привести к ложноотрицательному результату при проведении ПЭТ/КТ [40,41].

Другой наиболее популярный РФП – ^{18}F -фтордезоксиглюкоза (2-фтор-2-дезоксид-Д-глюкоза, меченная ^{18}F , ^{18}F -ФДГ), обладающий оптимальным периодом полураспада (110 мин) и избирательно накапливающийся в опухолевой ткани. ^{18}F -ФДГ после внутривенного введения захватывается преимущественно опухолевыми клетками,

что создает условия для визуализации пораженных органов и тканей, которые представляют собой очаги гиперфиксации РФП. В основе данного принципа лежат особенности метаболизма опухоли. Увеличение количества злокачественных клеток преобладает над развитием сосудов в опухоли, последующая гипоксия меняет тип тканевого дыхания: характерный для нормальных тканей трикарбоксильный цикл трансформируется в метаболизм по типу гликолиза – этим и обусловлена постоянно возрастающая потребность в глюкозе, причем уровень злокачественности коррелирует с уровнем потребления глюкозы. Таким образом, ^{18}F -ФДГ при поступлении в организм пациента должна включиться в опухолевую ткань любой локализации – как в первичную опухоль, так и в ее регионарные и отдаленные метастазы [42,43].

Однако и данному методу свойственны ограничения, общие для диагностики всех опухолей, в том числе и для визуализации НЭО. Практически возможность визуализации опухоли зависит от величины опухолевого узла, уровня пролиферации опухолевых клеток, их размеров, соответствующих разрешающей способности регистрирующей аппаратуры [44,45]. В отношении НЭО ПЭТ/КТ имеет наибольшую информативность при высокой скорости клеточной пролиферации. Учитывая эти факторы, можно заранее предсказать безуспешность обнаружения высокодифференцированных медленно растущих опухолей с низким уровнем потребления глюкозы при проведении ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ [13,46].

По данным литературы, ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ успешно выявляет низкодифференцированные НЭО, такие как мелкоклеточный рак легкого и карциноид тимуса [47], тогда как для оккультных новообразований, которые часто являются высокодифференцированными, характеризуются медленным ростом и имеют низкую метаболическую активность вследствие чего возможно отсутствие накопления в клетках данных образований РФП, метод имеет более низкую чувствительность (50%) в сравнении с другими методами функциональной визуализации [48]. В отношении оккультных НЭО некоторые исследователи рекомендуют проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ после ОФЭКТ/КТ и/или ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, меченными галлием-68.

Имеются небольшие исследования и описания отдельных случаев или серии случаев, в которых ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ успешно выявляла НЭО у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом в 75–100% [34,37,49].

Результаты ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ могут также иметь прогностическое значение. Проспективное исследование 38 пациентов с НЭО показало, что высокая метаболическая активность опухолевого образования является плохим прогностическим фактором и ассоциирована со снижением выживаемости больных (15 против 119,5 месяцев). Кроме того, ФДГ-позитивный результат ассоциирован с высоким относительным риском летального исхода – 10,3 (95% ДИ 1,3–78,7) и превышает прогностическую ценность Ki-67, хромогранина А и метастазов в печень [50].

Проведение ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ является дополнительным методом диагностики и может быть полезно в определении характеристик опухоли, прогнозировании агрессивности роста образований, оценке распространенности метастатического процесса, а также в выявлении пациентов высокого риска с агрессивными низкодифференцированными НЭО, связанными с неблагоприятным прогнозом [51]. Необходимо проведение дополнительных исследований, включающих большее число пациентов, для оценки эффективности данного метода исследования, а также проведение больших проспективных исследований

Таблица 2.

Диагностические возможности различных методов лучевой и функциональной визуализации в выявлении локализации АКТГ-продуцирующих НЭО [3]
Diagnostic capabilities of various methods of conventional and functional imaging in identifying the localization of ACTH-producing NETs [3]

Локализация НЭО	Чувствительность различных методов визуализации, % (95% ДИ)					
	КТ	МРТ	ОФЭКТ/КТ с ¹¹¹ In-октреотидом	ОФЭКТ/КТ с ¹²³ I-МЙБГ	ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga	ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ
Легкое	79,4 (70,3–86,2)	66,7 (48,8–80,8)	60,9 (50,2–70,8)	50,0 (9,5–90,6)	77,8 (45,3–93,7)	54,6 (38,0–70,2)
Тимус	85,0 (63,9–94,8)	62,5 (30,6–86,3)	85,7 (60,1–96,0)	–	50,0 (15–85)	62,5 (30,6–86,3)
Поджелудочная железа	85,7 (60,1–96,0)	87,5 (52,9–97,8)	66,7 (35,4–88,0)	–	100 (34,2–100)	100 (61–100)
Надпочечник	100 (72–100)	100 (57–100)	60,0 (23,1–88,2)	50,0 (15–85)	–	100 (44–100)
Желудочно-кишечный тракт	90,0 (59,6–98,2)	71,4 (35,9–91,8)	50,0 (21,5–78,5)	–	100 (34,2–100)	57,1 (25,1–84,2)
Установление локализации НЭО	66,2 (59,5–72,3)	51,5 (41,9–60,9)	48,9 (41,5–56,3)	30,8 (12,7–57,6)	81,8 (61,5–92,7)	51,7 (41,5–61,8)

для определения взаимосвязи между уровнем накопления ¹⁸F-ФДГ и выживаемостью больных с АКТГ-эктопированным синдромом.

Следует также отметить, что физиологическое накопление наблюдается при исследованиях со всеми РФП, однако в зависимости от типа РФП меняется лишь местоположение физиологической гиперфиксации. Например, при ПЭТ и ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ физиологическое накопление РФП определяется в коре головного мозга, ротоглотке, носоглотке, мышцах гортаноглотки, миокарде левого желудочка, чашечно-лоханочных системах почек, фрагментарно по ходу петель толстой кишки, мочевом пузыре, тогда как при ПЭТ/КТ с аналогами соматостатина, мечеными галлием-68, физиологическое накопление РФП наблюдается в печени, селезенке, надпочечниках, щитовидной железе, поджелудочной железе, слюнных железах, гипофизе и почках, которое может маскировать опухоли, находящиеся в вышеперечисленных органах, или затруднить интерпретацию результатов, приводя к ложноположительным и ложноотрицательным интерпретациям [52]. Wannachalee T. et al [32] отмечал накопление РФП в мозговом веществе надпочечников при проведении ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE, что было расценено как первичный опухолевый очаг у пациентов с АКТГ-эктопированным синдромом, несмотря на нормальные значения метилированных производных кате-

холаминов в биологических жидкостях. Однако проведенная адrenaлэктомия оказалась бессмысленной, а результаты гистологического исследования подтвердили гиперплазию коры надпочечников. Напротив, в другом случае пациента с АКТГ-эктопированным синдромом и НЭО неустановленной локализации ПЭТ/КТ с ⁶⁸Ga-DOTA-TATE выявила множественные метастазы в костях скелета и в легких, однако не локализовала метастазы в печени, первоначально выявленные на МРТ с последующей биопсией очаговых образований, вероятно вследствие низкой экспрессии ССР в определенных клональных популяциях клеток [32].

Таким образом, информативность методов функциональной визуализации в выявлении НЭО во многом зависит от типа и локализации новообразования. Диагностические возможности различных методов визуализации в выявлении локализации АКТГ-продуцирующих НЭО сведены в табл. 2. «Золотым стандартом» диагностики высококодифференцированных НЭО, экспрессирующих ССР, является ПЭТ/КТ с DOTA-конъюгированными аналогами соматостатина, мечеными галлием-68. Согласно последним рекомендациям Европейской ассоциации ядерной медицины (European Association of Nuclear Medicine, EANM) и Европейского общества по изучению НЭО (European Neuroendocrine Tumor Society, ENETS) [53,54]

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ / REFERENCES

- Ilias I., Torpy D.J., Pacak K., Mullen N., Wesley R.A., Nieman L.K. Cushing's Syndrome Due to Ectopic Corticotropin Secretion: Twenty Years' Experience at the National Institutes of Health. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2005;90;8:4955–4962. doi: 10.1210/jc.2004-2527.
- Голоунина О.О., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я., Марова Е.И., Пикун М.Ю., Хандаева П.М. и др. Клинико-лабораторная характеристика и результаты лечения пациентов с АКТГ-продуцирующими нейроэндокринными опухолями различной локализации // *Терапевтический архив*. 2021. Т.93, № 10. С. 1171–1178. [Golounina O.O., Belaya Zh.Ye., Rozhinskaya L.Ya., Marova Ye.I., Pikunov M.Yu., Khandayeva P.M., et al. Clinical and Laboratory Characteristics and Results of Treatment of Patients with ACTH-Producing Neuroendocrine Tumors of Various Localization. *Terapevticheskiy Arkhiv = Therapeutic Archive*. 2021;93;10:1171–1178. (In Russ.)]. doi: 10.26442/00403660.2021.10.201102.
- Isidori A.M., Sbardella E., Zatelli M.C., Boschetti M., Vitale G., Colao A., et al. Conventional and Nuclear Medicine Imaging in Ectopic Cushing's Syndrome: A Systematic Review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100;9:3231–3244. doi: 10.1210/JC.2015-1589.
- Zemskova M.S., Gundabolu B., Sinaii N., Chen C.C., Carrasquillo J.A., Whatley M., et al. Utility of Various Functional and Anatomic Imaging Modalities for Detection of Ectopic Adrenocorticotropin-Secreting Tumors. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2010;95;3:1207–1219. doi: 10.1210/jc.2009-2282.
- Kwekkeboom D.J., Kam B.L., van Essen M., Teunissen J.J.M., van Eijck C.H.J., Valkema R., et al. Somatostatin Receptor-Based Imaging and Therapy of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrine-Related Cancer*. 2010;17;1:53–73. doi: 10.1677/ERC-09-0078.
- Bhanat E., Koch C.A., Parmar R., Garla V., Vijayakumar V. Somatostatin Receptor Expression in Non-Classical Locations – Clinical Relevance? *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2018;19;2:123–132. doi: 10.1007/s11154-018-9470-3.
- Koopmans K.P., Neels O.N., Kema I.P., Elsinga P.H., Links T.P., de Vries E.G.E., Jager P.L. Molecular Imaging in Neuroendocrine Tumors: Molecular Uptake Mechanisms and Clinical Results. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2009;71;3:199–213. doi: 10.1016/j.critrevonc.2009.02.009.
- Krenning E.P., Kwekkeboom D.J., Bakker W.H., Breeman W.A., Kooij P.P., Oei H.Y., et al. Somatostatin Receptor Scintigraphy with [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]- and [¹²³I-Tyr³]-Octreotide: the

- Rotterdam experience with more than 1000 Patients. *Eur. J. Nucl. Med.* 1993;20;8:716–731. doi: 10.1007/BF00181765.
9. Jamar F., Fiasso R., Leners N., Pauwels S. Somatostatin Receptor Imaging with Indium-111-Pentetreotide in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Safety, Efficacy and Impact on Patient Management. *J. Nucl. Med.* 1995;36;4:542–549.
 10. Raderer M., Kurtaran A., Leimer M., Angelberger P., Niederle B., Vierhapper H., et al. Value of Peptide Receptor Scintigraphy Using ¹²³I-Vasoactive Intestinal Peptide and ¹¹¹In-DTPA-D-Phe1-Octreotide in 194 Carcinoid Patients: Vienna University Experience, 1993 to 1998. *J. Clin. Oncol.* 2000;18;6:1331–1336. doi: 10.1200/JCO.2000.18.6.1331.
 11. Binderup T., Knigge U., Loft A., Mortensen J., Pfeifer A., Federspiel B., et al. Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors: A Head-to-Head Comparison of Somatostatin Receptor Scintigraphy, ¹²³I-MIBG Scintigraphy, and ¹⁸F-FDG PET. *J. Nucl. Med.* 2010;51;5:704–712. doi: 10.2967/jnumed.109.069765.
 12. Рыжкова Д.В., Тихонова Д.Н., Гринева Е.Н. Методы ядерной медицины в диагностике нейроэндокринных опухолей // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 6. С. 56–63. [Ryzhkova D.V., Tikhonova D.N., Grineva Ye.N. Nuclear Medicine Technology for Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. *Siberian Journal of Oncology*. 2013;6:56–63 (In Russ.)].
 13. Sundin A. Novel Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2018;47;3:505–523. doi: 10.1016/j.ecl.2018.04.003.
 14. Слэшук К.Ю., Румянцев П.О., Дегтярев М.В., Серженко С.С., Баранова О.Д., Трухин А.А., Сирота Я.И. Молекулярная визуализация нейроэндокринных опухолей при соматостатин-рецепторной скитиграфии (ОФЭКТ/КТ) с ^{99m}Tc-Тектроитидом. Медицинская радиология и радиационная безопасность // 2020. Т.65, № 2. С. 44–49. [Slashchuk K.Yu., Rumyantsev P.O., Degtyarev M.V., Serzhenko S.S., Baranova O.D., Trukhin A.A., Sirota Ya.I. Molecular Imaging of Neuroendocrine Tumors by Somatostatin-Receptor Scintigraphy (SPECT/CT) with ^{99m}Tc-Tektrotyd. *Meditinskaya Radiologiya i Radiatsionnaya Bezopasnost* = Medical Radiology and Radiation Safety. 2020;65;2:44–49 (In Russ)]. doi: 10.12737/1024-6177-2020-65-2-44-49.
 15. Young J., Haissaguerre M., Viera-Pinto O., Chabre O., Baudin E., Tabarin A. Management of Endocrine Disease: Cushing's Syndrome Due to Ectopic ACTH Secretion: an Expert Operational Opinion. *Eur. J. Endocrinol* 2020;182;4:29–58. doi: 10.1530/EJE-19-0877.
 16. Kaltsas G., Korbonits M., Heintz E., Mukherjee J.J., Jenkins P.J., Chew S.L., et al. Comparison of Somatostatin Analog and Meta-Iodobenzylguanidine Radionuclides in the Diagnosis and Localization of Advanced Neuroendocrine Tumors. *J. Clin. Endocrinol Metab.* 2001;86;2:895–902. doi: 10.1210/jcem.86.2.7194.
 17. Ezziddin S., Logvinski T., Yong-Hing C., Ahmadzadehfahar H., Fischer H.-P., Palmedo H., et al. Factors Predicting Tracer Uptake in Somatostatin Receptor and MIBG Scintigraphy of Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.* 2006;47;2:223–233.
 18. Virgolini I., Ambrosini V., Bomanji J.B., Baum R.P., Fanti S., Gabriel M., et al. Procedure Guidelines for PET/CT Tumour Imaging with ⁶⁸Ga-DOTA-Conjugated Peptides: ⁶⁸Ga-DOTA-TOC, ⁶⁸Ga-DOTA-NOC, ⁶⁸Ga-DOTA-TATE. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2010;37;10:2004–2010. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3.
 19. Bodei L., Ambrosini V., Herrmann K., Modlin I. Current Concepts in ⁶⁸Ga-DOTATATE Imaging of Neuroendocrine Neoplasms: Interpretation, Biodistribution, Dosimetry, and Molecular Strategies. *J. Nucl. Med.* 2017;58;11:1718–1726. doi: 10.2967/jnumed.116.186361.
 20. Reubi J.C., Schär J.C., Waser B., Wenger S., Heppeler A., Schmitt J.S., Mäcke H.R. Affinity Profiles for Human Somatostatin Receptor Subtypes SST1-SST5 of Somatostatin Radiotracers Selected for Scintigraphic and Radiotherapeutic Use. *Eur. J. Nucl. Med.* 2000;27;3:273–282. doi: 10.1007/s002590050034.
 21. Poeppel T.D., Binsie I., Petersenn S., Lahner H., Schott M., Antoch G., et al. ⁶⁸Ga-DOTATOC Versus ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Functional Imaging of Neuroendocrine Tumors. *J. Nucl. Med.* 2011;52;12:1864–1870. doi: 10.2967/jnumed.111.091165.
 22. Geijer H., Breimer L.H. Somatostatin Receptor PET/CT in Neuroendocrine Tumours: Update on Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2013;40;11:1770–1780. doi: 10.1007/s00259-013-2482-z.
 23. Sadowski S.M., Neychev V., Millo C., Shih J., Nilubol N., Herscovitch P., et al. Prospective Study of ⁶⁸Ga-DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detecting Gastro-Entero-Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Unknown Primary Sites. *JCO.* 2016;34;6:588–596. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0987.
 24. Gabriel S., Garrigue P., Dahan L., Castinetti F., Sebag F., Baumstark K., et al. Prospective Evaluation of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Limited Disease Neuroendocrine Tumours and/or Elevated Serum Neuroendocrine Biomarkers. *Clin. Endocrinol.* 2018;89;2:155–163. doi: 10.1111/cen.13745.
 25. Bergeret S., Charbit J., Ansquer C., Bera G., Chanson P., Lussey-Lepoutre C. Novel PET Tracers: Added Value for Endocrine Disorders. *Endocrine.* 2019;64;1:14–30. doi: 10.1007/s12020-019-01895-z.
 26. Skoura E., Michopoulou S., Mohmaduvsh M., Panagiotidis E., Al Harbi M., Toumpanakis C., et al. The Impact of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT Imaging on Management of Patients with Neuroendocrine Tumors: Experience from a National Referral Center in the United Kingdom. *J. Nucl. Med.* 2016;57;1:34–40. doi: 10.2967/jnumed.115.166017.
 27. Deppen S.A., Blume J., Bobbey A.J., Shah C., Graham M.M., Lee P., et al. ⁶⁸Ga-DOTATATE Compared with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide and Conventional Imaging for Pulmonary and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Nucl. Med.* 2016;57;6:872–878. doi: 10.2967/jnumed.115.165803.
 28. Treglia G., Castaldi P., Rindi G., Giordano A., Rufini V. Diagnostic Performance of Gallium-68 Somatostatin Receptor PET and PET/CT in Patients with Thoracic and Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumours: A Meta-Analysis. *Endocrine.* 2012;42;1:80–87. doi: 10.1007/s12020-012-9631-1.
 29. Mojtahedi A., Thamake S., Tworowska I., Ranganathan D., Delpassand E.S. The Value of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT in Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Compared to Current FDA Approved Imaging Modalities: a Review of Literature. *Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2014;4;5:426–434.
 30. Johnbeck C.B., Knigge U., Kjaer A. PET Tracers for Somatostatin Receptor Imaging of Neuroendocrine Tumors: Current Status and Review of the Literature. *Future Oncol.* 2014;10;14:2259–2277. doi: 10.2217/fon.14.139.
 31. Haug A.R., Cindea-Drimus R., Auernhammer C.J., Reincke M., Beuschlein F., Wängler B., et al. Neuroendocrine Tumor Recurrence: Diagnosis with ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT. *Radiology.* 2014;270;2:517–525. doi: 10.1148/radiol.13122501.
 32. Wannachalee T., Turcu A.F., Bancos I., Habra M.A., Avram A.M., Chuang H.H., et al. The Clinical Impact of [⁶⁸Ga]-DOTATATE PET/CT for the Diagnosis and Management of Ectopic Adrenocorticotropic Hormone - Secreting Tumours. *Clin. Endocrinol (Oxf).* 2019;91;2:288–294. doi: 10.1111/cen.14008.
 33. Goroshi M.R., Jadhav S.S., Lila A.R., Kasaliwal R., Khare S., Yerawar C.G., et al. Comparison of ⁶⁸Ga-DOTANOC PET/CT and Contrast-Enhanced CT in Localisation of Tumours in Ectopic ACTH Syndrome. *Endocr Connect.* 2016;5;2:83–91. doi: 10.1530/EC-16-0010.
 34. Karageorgiadis A.S., Papadakis G.Z., Biro J., Keil M.F., Lyssikatos C., Quezado M.M., et al. Ectopic Adrenocorticotropic Hormone and Corticotropin-Releasing Hormone Co-Secreting Tumors in Children and Adolescents Causing Cushing Syndrome: A Diagnostic Dilemma and How to Solve It. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2015;100;1:141–148. doi: 10.1210/jc.2014-2945.
 35. Sathyakumar S., Paul T.V., Asha H.S., Gnanamuthu B.R., Paul M.J., Abraham D.T., et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Southern India. *Endocrine Practice.* 2017;23;8:907–914. doi: 10.4158/EP161677.OR.
 36. Özkan Z.G., Kuyumcu S., Balköse D., Ozkan B., Aksakal N., Yılmaz E., et al. The Value of Somatostatin Receptor Imaging with In-111 Octreotide and/or Ga-68 DOTATATE in localizing Ectopic ACTH Producing Tumors. *Mol. Imaging Radionucl Ther.* 2013;22;2:49–55. doi: 10.4274/Mirt.69775.
 37. Kakade H.R., Kasaliwal R., Jagtap V.S., Bukan A., Budyal S.R., Khare S., et al. Ectopic ACTH-Secreting Syndrome: A Single-Center Experience. *Endocrine Practice.* 2013;19;6:1007–1014. doi: 10.4158/EP13171.OR.
 38. Varlamov E., Hinojosa-Amaya J.M., Stack M., Fleseriu M. Diagnostic Utility of Gallium-68-Somatostatin Receptor PET/CT in Ectopic ACTH-Secreting Tumors: a Systematic Literature Review and Single-Center Clinical Experience. *Pituitary.* 2019;22;5:445–455. doi: 10.1007/s11102-019-00972-w.
 39. Ceccato F., Cecchin D., Gregianin M., Ricci G., Campi C., Crimi F., et al. The Role of ⁶⁸Ga-DOTA Derivatives PET-CT in Patients with Ectopic ACTH Syndrome. *Endocr Connect.* 2020;EC-20-0089.R1. doi: 10.1530/EC-20-0089.
 40. Liu Q., Zang J., Yang Y., Ling Q., Wu H., Wang P., et al. Head-to-Head Comparison of ⁶⁸Ga-DOTATATE PET/CT and ¹⁸F-FDG PET/CT in Localizing Tumors with Ectopic Adrenocorticotropic Hormone Secretion: a Prospective Study. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021;48;13:4386–4395. doi: 10.1007/s00259-010-1512-3.

- 10.1007/s00259-021-05370-8.
41. Davi' M.V., Salgarello M., Francia G. Positive (68)Ga-DOTA-TOC-PET/CT after Cortisol Level Control During Ketoconazole Treatment in a Patient with Liver Metastases from a Pancreatic Neuroendocrine Tumor and Ectopic Cushing Syndrome. *Endocrine*. 2015;49;2:566–567. doi: 10.1007/s12020-014-0391-y.
42. De Bruin C., Hofland L.J., Nieman L.K., van Koetsveld P.M., Waaijers A.M., Sprij-Mooij D.M., et al. Mifepristone Effects on Tumor Somatostatin Receptor Expression in Two Patients with Cushing's Syndrome Due to Ectopic Adrenocorticotropin Secretion. *J. Clin. Endocrinol Metab*. 2012;97;2:455–462. doi: 10.1210/jc.2011-1264.
43. Balogova S., Talbot J.-N., Nataf V., Michaud L., Huchet V., Kerrou K., Montravers F. 18F-Fluorodihydroxyphenylalanine vs Other Radiopharmaceuticals for Imaging Neuroendocrine Tumours According to their Type. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2013;40;6:943–966. doi: 10.1007/s00259-013-2342-x.
44. Mach R.H., Dehdashti F., Wheeler K.T. PET Radiotracers for Imaging the Proliferative Status of Solid Tumors. *PET Clin*. 2009;4;1:1–15. doi: 10.1016/j.cpet.2009.04.012.
45. Deng S., Zhang W., Zhang B., Chen Y., Li J., Wu Y. Correlation between the Uptake of 18F-Fluorodeoxyglucose (18F-FDG) and the Expression of Proliferation-Associated Antigen Ki-67 in Cancer Patients: A Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2015;10;6:e0129028. doi: 10.1371/journal.pone.0129028.
46. Hindié E. The NETPET Score: Combining FDG and Somatostatin Receptor Imaging for Optimal Management of Patients with Metastatic Well-Differentiated Neuroendocrine Tumors. *Theranostics*. 2017;7;5:1159–1163. doi: 10.7150/thno.19588.
47. Adams S., Baum R., Rink T., Schumm-Dräger P.M., Usadel K.H., Hör G. Limited Value of Fluorine-18 Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Imaging of Neuroendocrine Tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 1998;25;1:79–83. doi: 10.1007/s002590050197.
48. Treglia G., Giovanella L., Lococo F. Evolving Role of PET/CT with Different Tracers in the Evaluation of Pulmonary Neuroendocrine Tumours. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2014;41;5:853–855. doi: 10.1007/s00259-014-2695-9.
49. Santhanam P., Taieb D., Giovanella L., Treglia G. PET Imaging in Ectopic Cushing Syndrome: a Systematic Review. *Endocrine*. 2015;50;2:297–305. doi: 10.1007/s12020-015-0689-4.
50. Xu H., Zhang M., Zhai G., Zhang M., Ning G., Li B. The Role of Integrated 18F-FDG PET/CT in Identification of Ectopic ACTH Secretion Tumors. *Endocr*. 2009;36;3:385–391. doi: 10.1007/s12020-009-9247-2.
51. Bahri H., Laurence L., Edeline J., Leghzali H., Devillers A., Raoul J.-L., et al. High Prognostic Value of 18F-FDG PET for Metastatic Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: a Long-Term Evaluation. *J. Nucl. Med*. 2014;55;11:1786–1790. doi: 10.2967/jnumed.114.144386.
52. Panagiotidis E., Bomanji J. Role of 18F-Fluorodeoxyglucose PET in the Study of Neuroendocrine Tumors. *PET Clinics* 2014;9;1:43–55. doi: 10.1016/j.cpet.2013.08.008.
53. Hofman M.S., Lau W.F.E., Hicks R.J. Somatostatin Receptor Imaging with 68 Ga DOTATATE PET/CT: Clinical Utility, Normal Patterns, Pearls, and Pitfalls in Interpretation. *RadioGraphics*. 2015;35;2:500–516. doi: 10.1148/rg.352140164.
54. Ambrosini V., Kunikowska J., Baudin E., Bodei L., Bouvier C., Capdevila J., et al. Consensus on Molecular Imaging and Theranostics in Neuroendocrine Neoplasms. *European Journal of Cancer*. 2021;146:56–73. doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.008.
55. Kunikowska J., Ambrosini V., Herrmann K. EANM Focus 3: The International Conference on Molecular Imaging and Theranostics in Neuroendocrine Tumours—the consensus in a nutshell. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021;48;5:1276–1277. doi:

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ 19-15-00398-П)

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

Поступила: 20.04.2022. Принята к публикации: 24.06.2022.

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

Financing. Research supported by the Russian Science Foundation (RSF grant 19-15-00398-P)

Contribution. Article was prepared with equal participation of the authors

Article received: 20.04.2022. Accepted for publication: 24.06.2022