

## СОВРЕМЕННЫЕ РАДИОНУКЛИДНЫЕ МЕТОДЫ В ДИАГНОСТИКЕ ОБЪЁМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ОРБИТЫ

Лиана Римовна Алтынбаева<sup>1\*</sup>, Аныя Фавзиевна Габдрахманова<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медико-санитарная часть ОАО «Татнефть» и г. Альметьевска, г. Альметьевск, Россия;

<sup>2</sup>Башкирский государственный медицинский университет, г. Уфа, Россия

### Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2015-381

Анатомо-топографические особенности строения орбиты и сходность клинической симптоматики при многих заболеваниях различной этиологии объясняют сложность ранней дифференциальной диагностики патологии глазницы. По этой причине в основе диагностического алгоритма при объёмных образованиях орбиты лежат инструментальные, преимущественно лучевые, методы диагностики. За последние 20–30 лет лучевая диагностика опухолей орбиты шагнула вперёд благодаря внедрению в клиническую практику таких методов, как компьютерная, магнитно-резонансная томография и ультразвуковые исследования. Однако указанные методы исследования, несмотря на их большие диагностические возможности, не всегда позволяют получить объективную информацию о биологических особенностях новообразований, степени злокачественности опухолей и особенностях их метаболизма. Значительным шагом в этом направлении стали разработка и внедрение в клиническую практику современных методов ядерной медицины, таких как однофотонная эмиссионная компьютерная и позитронно-эмиссионная (двухфотонная) томография [6]. Эти методы позволяют визуализировать функциональные процессы, протекающие в нормальных условиях, и при возникновении неопластической патологии проводить своего рода неинвазивную биопсию. Использование методов радионуклидной диагностики в онкологии основано на гиперфиксации в злокачественных новообразованиях некоторых радиофармпрепаратов, что позволяет получать важнейшую диагностическую и дифференциально-диагностическую информацию на основе изучения физиологических и биологических свойств опухолей. В обзоре освещены краткие исторические факты, а также результаты применения наиболее информативных и безопасных радиофармпрепаратов. Анализ литературы позволяет сделать вывод о том, что радионуклидные исследования в некоторых случаях могут стать методом выбора в дифференциальной диагностике патологии орбиты.

**Ключевые слова:** опухоли орбиты, однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная компьютерная томография.

### MODERN RADIONUCLIDE METHODS IN DIAGNOSING ORBITAL MASSES

L.R. Altynbaeva<sup>1</sup>, A.F. Gabdrakhmanova<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical and sanitary unit of JSC «Tatneft» and the city of Almet'yevsk, Almet'yevsk, Russia;

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

Anatomic and topographic features of orbit structure and similar clinical symptoms in many diseases of different etiologies explain the complicated early diagnosis of orbital diseases. Therefore, the diagnostic algorithm for orbital masses is mainly based on instrumental diagnostic methods, especially radiology. Over the past 20–30 years, radiologic diagnosis of orbital tumors took a step forward thanks to the introducing such methods as computer tomography, magnetic resonance imaging and ultrasound into clinical practice. However, these methods of investigation, despite their great diagnostic possibilities, not always allow to obtain objective information on the tumor biology, tumor malignancy grade and characteristics of their metabolism. A significant step forward in this direction was the development and introduction of modern nuclear medicine techniques such as single photon emission computed tomography and positron emission (two-photon) tomography into clinical practice. These methods allow to visualize the functional processes in normal conditions and to perform a kind of non-invasive biopsy in case of neoplastic disorders. The use of nuclear medicine in oncology is based on hyperfixation of some radiopharmaceuticals in malignant tumors that provides important data for diagnosis and differential diagnosis based on the study of physiological and biological tumor features. The review highlights brief historical facts, as well as the results of using the most informative and safe radiopharmaceuticals. Literature analysis concludes that radionuclide tests at some point might be a method of choice for differential diagnosis of orbital masses.

**Keywords:** tumors of the orbit, single photon emission computed tomography, positron emission computed tomography.

Ранняя диагностика злокачественных новообразований орбиты остаётся одной из наиболее актуальных задач современной офтальмологии. Методы ядерной медицины в онкологии основаны в первую очередь на выявлении метаболических нарушений в опухолях и окружающих тканях. Особенности радионуклидных методов позволяют использовать их для выявления опухолевых поражений в ситуациях, когда структурные изменения не определяются или неспецифичны, а также для оценки раннего ответа опухоли на специфическую терапию и в целях прогнозирования результатов лечения [5, 6].

К одним из методов радионуклидной диагностики относится скинтиграфия, основанная на визуализации введённого радиофармпрепарата (РФП), обладающего тропностью к определённым морфологическим структурам. По данным литературы, специфические проявления злокачественных опухолей скелета при скинтиграфическом исследовании выявляются раньше, чем на рентгенограммах и томограммах [6, 20].

В офтальмологии радиоизотопная диагностика активно внедрялась в конце 80-х годов с применением таких РФП, как Ga-цитрат, Sn-диэтилентриэтанопентаэтановая кислота (ДТРА), Yb-этилендиаминтетрауксусная кислота, Se-метионин и т.д. Предпочтение было от-

дано двум РФП: натрия пертехнетату [ $^{99m}\text{Tc}$ ] и блеомицину [ $^{111}\text{In}$ ].

При саркомах, новообразованиях слёзной железы и некоторых метастатических опухолях наблюдали раннее накопление РФП с постоянным нарастанием контрастности на протяжении исследования и длительную его задержку — до 2 ч и более (натрия пертехнетат [ $^{99m}\text{Tc}$ ]). Злокачественные опухоли лимфоидной ткани характеризовались низким уровнем активности, в этих случаях автор рекомендовал использовать блеомицин [ $^{111}\text{In}$ ]. Было отмечено, что не всегда по скинтиграфической картине удаётся дифференцировать злокачественные новообразования и псевдотумор орбиты [1, 2, 4]. Кроме того, на скинтиграммах визуализировались только опухоли размером более 1 см<sup>2</sup>.

А.Ф. Бровкина и соавт. (1993, 2002) выполняли скинтиграфическое исследование со стандартным коллиматором в передней, реже дополнительно в боковых проекциях, используя в качестве радиоактивной метки натрия пертехнетат [ $^{99m}\text{Tc}$ ]. Результаты оценивали по разнице накопления РФП в поражённой и здоровой орбитах. По данным авторов, коэффициент асимметрии при доброкачественных опухолях находился в пределах 0–20%, а при злокачественных новообразованиях всегда превышал 35%, и этот показатель отличался при опухолях различного генеза. У больных с псевдотумором орбиты были получены значения коэффициента асимметрии, аналогичные показателям при злокачественных новообразованиях.

Те же авторы выполняли скинтиграфическое исследование с применением блеомицина [ $^{111}\text{In}$ ], обладающего тропностью к опухолевым клеткам. Было выявлено, что в здоровой глазнице препарат не определялся уже через 24 ч, а на скинтиграмме больных со злокачественным новообразованием орбиты и меланомой хориоидеи с прорастанием в глазницу отмечалось повышенное накопление РФП (коэффициент асимметрии достигал 30–40%). При злокачественных новообразованиях на 2-е и 3-и сутки коэффициент асимметрии достигал 50–70% [1, 2].

На сегодняшний день благодаря ядерно-физическим и химическим свойствам наиболее распространённый в радиоизотопной визуализации РФП — натрия пертехнетат [ $^{99m}\text{Tc}$ ]. В его спектре отсутствует  $\beta$ -излучение, которое является мощным фактором радиотоксичности, энергия его  $\gamma$ -излучения составляет 140 кэВ, а период полураспада  $^{99m}\text{Tc}$  (6 ч) оптимален для широкого круга радионуклидных исследований. Ещё одно преимущество этого препарата — возможность применения его как самостоятельно в виде радиоактивной метки, так и в виде меченых соединений, тропных к различным морфологическим структурам [6].

Значительным шагом в ядерной медицине стали разработка и внедрение в клиническую практику современных скинтилляционных камер. Подобно рентгеновской компьютерной то-

мографии (КТ), у радионуклидной визуализации появилась своя томографическая технология, позволяющая определять неопластический процесс в минимальном по объёму очаге. В клиническую практику внедрены такие методы, как однофотонная эмиссионная КТ (ОФЭКТ), при которой используют  $\gamma$ -излучающие РФП, и позитронно-эмиссионная КТ (ПЭТ, двухфотонная эмиссионная), при которой применяют позитрон-излучающие радионуклиды. Эти методы позволяют визуализировать функциональные процессы, протекающие в нормальных условиях, а при возникновении неопластической патологии — проводить своего рода неинвазивную биопсию [6, 9, 15].

ОФЭКТ, основанная на использовании  $\gamma$ -излучающих радионуклидов, позволяет проводить исследование в широком диапазоне скинтиграфических режимов: динамическая скинтиграфия даёт серию изображений в процессе кинетики РФП, планарная скинтиграфия выполняется в четырёх проекциях (передней, задней и двух боковых), исследование в томографическом режиме визуализирует распределение РФП в виде плоскостных сечений и позволяет определять опухоли малых размеров, в том числе менее 1 см<sup>2</sup> [6, 9, 13].

В зарубежной печати достаточно много сообщений о применении ОФЭКТ при обследовании пациентов с эндокринной офтальмопатией. Некоторые авторы исследовали пациентов с офтальмопатией Грейвса, применяя в качестве радиоактивной метки октреотид. Авторы установили корреляцию между накоплением октреотида и активностью заболевания [12].

А. Colao и соавт. проводили ОФЭКТ пациентам с данным заболеванием на фоне лечения глюкокортикоидами, используя в качестве радиоактивной метки тот же препарат. Они установили различную степень гиперфиксации препарата в зависимости от активности заболевания, что позволяет судить об эффективности проводимого лечения [8, 12, 14, 28].

Н. Sun и другие авторы продолжали исследование пациентов с офтальмопатией Грейвса, выполняя скинтиграфию с препаратом  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC [28]. Исследователи выявили значимость метода для оценки активности заболевания и прогнозирования ответа на лучевую терапию: пациенты с гиперфиксацией РФП были более склонны реагировать на облучение.

В последние годы в зарубежной литературе появились также данные о возможности проведения ОФЭКТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -ДТРА для прогнозирования эффективности лучевой терапии у пациентов с офтальмопатией Грейвса [15, 27, 28]. ОФЭКТ выполняли до и после внешнего облучения пациентов, чтобы определить, пригоден ли этот метод для прогнозирования эффективности данной терапии. Авторы обнаружили, что у пациентов с интенсивным накоплением препарата можно предсказать положительную реакцию на лучевую терапию.

В 2013 г. появились сообщения об использо-

вании препарата  $^{99m}\text{Tc}$ -анти-фактор некроза опухоли альфа в качестве нового диагностического подхода к оценке пациентов с эндокринной офтальмопатией [23]. Авторы расценили данное исследование как перспективный метод оценки активности орбитального воспаления.

Е. Polito и другие авторы предложили скинтиграфическое исследование с применением меченых  $^{99m}\text{Tc}$  эритроцитов для диагностики гемангиом орбиты. Исследователи получили гиперфиксацию меченых эритроцитов в опухоли только у пациентов с сосудистыми новообразованиями: кавернозной гемангиомой, гемангиоперицитомой и лимфангиомой. В остальных случаях (лимфома, астроцитомы, псевдотумор, плеоморфная аденома) были получены негативные результаты [10, 21, 26].

С 2005 г. в России изучают диагностические возможности ОФЭКТ с использованием различных РФП на основе препаратов, меченых  $^{99m}\text{Tc}$ :

- *in vivo* меченые  $^{99m}\text{Tc}$  эритроциты;
- технеций [ $^{99m}\text{Tc}$ ] сестамби (технетрил  $^{99m}\text{Tc}$ );
- пирфотех  $^{99m}\text{Tc}$ .

Были выявлены и обоснованы скинтиграфические дифференциально-диагностические критерии доброкачественных и злокачественных опухолей орбиты, определены показания к применению различных РФП [3, 4]. Авторами установлено, что исследование с применением *in vivo* меченых  $^{99m}\text{Tc}$  эритроцитов при динамической скинтиграфии и исследование в томографическом режиме позволяют дифференцировать кавернозные гемангиомы орбиты от злокачественных и других доброкачественных опухолей глазницы. Отсутствие накопления *in vivo* меченых  $^{99m}\text{Tc}$  эритроцитов в динамическую фазу исследования и гиперфиксация РФП в опухоли при отсроченной планарной скинтиграфии и ОФЭКТ служит дифференциально-диагностическим признаком кавернозной гемангиомы орбиты. Интенсивное накопление *in vivo* меченых  $^{99m}\text{Tc}$  эритроцитов во все фазы исследования характерно для злокачественных новообразований с гиперваскуляризацией. Специфичность исследования составила 100%, чувствительность планарной скинтиграфии — 82%, ОФЭКТ — 100%. [3].

При проведении ОФЭКТ с применением технеция [ $^{99m}\text{Tc}$ ] сестамби (технетрила  $^{99m}\text{Tc}$ ) авторами была выявлена высокая информативность исследования в диагностике злокачественных новообразований орбиты и определены критерии малигнизации. Накопление препарата происходило только в злокачественных опухолях (чувствительность 92%, специфичность 100%) [3, 4]. В результате данных исследований также определено, что при проведении скинтиграфии с пирфотехом  $^{99m}\text{Tc}$  значение коэффициента асимметрии выше 26% с вероятностью 87,5% указывает на злокачественный характер поражения орбиты.

В 2012 г. L. Vignoni и соавт. расширили показания к применению ОФЭКТ с применением меченых  $^{99m}\text{Tc}$  эритроцитов и определили данное исследование как неинвазивный и высокоспецифичный

метод диагностики гемангиомы орбиты [9].

Наряду с ОФЭКТ, основанной на использовании  $\gamma$ -излучающих радионуклидов, всё большую диагностическую роль в онкологии приобретает ПЭТ. Использование в качестве метки биологически важных ультракороткоживущих позитронизлучающих радионуклидов позволило создать РФП, обладающие уникальными свойствами.

В последние годы в литературе появились сообщения о применении ПЭТ с использованием 18-флюоро-2-дезоксиглюкозы в качестве радиоактивной метки у пациентов с лимфомой орбиты. Позитронно-излучающий РФП  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза позволяет с высокой чувствительностью выявлять самые разнообразные злокачественные новообразования [6, 7]. I. Gayed и соавт. предлагают ПЭТ с данным РФП в качестве метода диагностики и определения стадии лимфомы глазницы [11, 22–24].

В последние годы появилась информация об использовании совмещённой ПЭТ/КТ-технологии, которая позволяет получать более информативные изображения по сравнению с изображениями, получаемыми отдельно КТ- и ПЭТ-методами. Появились такие сообщения и в офтальмоонкологии [19, 22]: J.P. Shulman и соавт. проводили данное исследование для обнаружения и определения стадии лимфомы, меланомы и других видов рака. P. Romero-Agosa и соавт. изучили и выявили эффективность данной методики в диагностике меланомы хороиидеи и выявлении метастазов. Другие авторы начали применять совмещённую ПЭТ/КТ для диагностики первичных опухолей органа зрения и обнаружения отдалённых метастатических очагов [17].

Анализ материала, приведённый в данном обзоре литературы, позволяет сделать вывод о том, что радионуклидные исследования не только имеют право на существование, но и в некоторых случаях могут стать методом выбора в дифференциальной диагностике патологии орбиты. Радионуклидные диагностические исследования в офтальмоонкологии используют при диагностике первичной опухоли, изучении распространённости опухолевого процесса, в дифференциальной диагностике, а также при оценке эффективности проведённого лечения. Появление нового оборудования и большой выбор современных радиофармпрепаратов поддерживают интерес и расширяют показания к применению этих методов в офтальмоонкологии.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. — М.: Медицина, 2002. — 424 с. [Brovkina A.F. *Oftal'moonkologiya. Rukovodstvo dlya vrachev.* (Ophthalmooncology. Handbook for physicians.) Moscow: Meditsina. 2002; 424 p. (In Russ.)]
2. Бровкина А.Ф. Актуальные вопросы офтальмоонкологии // Вестн. офтальмол. — 1997. — Т. 113, №1. — С. 5–7. [Brovkina A.F. Actual questions of ophthalmooncology. *Vestnik oftal'mologii.* 1997; 113 (1): 5–7. (In Russ.)]

3. Габдрахманова А.Ф., Алтынбаева Л.Р. Возможности скintiграфии в дифференциальной диагностике гемангиом орбиты // Офтальмохирургия. — 2006. — №4. — С. 46–48. [Gabrakhmanova A.F., Altynbaeva L.R. Opportunities for scintigraphy in differential diagnosis of orbital hemangioma. *Oftal'mokhirurgiya*. 2006; 4: 46–48. (In Russ.)]
4. Габдрахманова А.Ф., Алтынбаева Л.Р. Радионуклидное исследование с применением однофотонной эмиссионной компьютерной томографии в дифференциальной диагностике злокачественных и доброкачественных новообразований орбиты // Вестн. офтальмол. — 2008. — Т. 124, №4. — С. 39–41. [Gabrakhmanova A.F., Altynbaeva L.R. The first experience in using radionuclide by single photon emission computed tomography in the diagnosis of orbital neoplasms. *Vestnik oftal'mologii*. 2008; 124 (4): 39–41. (In Russ.)]
5. Дубинская Л.Р., Вальский В.В. Количественная характеристика радионуклидной скintiграфии при некоторых заболеваниях орбиты / Опухоли и опухолеподобные заболевания органа зрения. — М., 1990. — С. 71–73. [Dubinskaya L.R., Val'skiy V.V. Quantitative characteristics for radionuclide scintigraphy in some diseases of orbit, in *Opuholi i opukholepodobnye zabolevaniya organa zreniya*. Moscow. 1990; 71–73. (In Russ.)]
6. Лишманов Ю.Б., Чернова В.И. Радионуклидная диагностика для практических врачей. — Томск: СТТ, 2004. — 387 с. [Lishmanov Yu.B., Chernova V.I. *Radionuklidnaya diagnostika dlya prakticheskikh vrachev*. (Radionuclide diagnosis for practicing physicians.) Tomsk: STT. 2004; 387 p. (In Russ.)]
7. Меведский В.Е., Гренков Г.И., Щербинин Ю.И., Павлова Л.А. Радионуклидная диагностика в онкологии // Новости лучев. диагн. — 1999. — №1. — С. 32–34. [Medvedskiy V.E., Grenkov G.I., Shcherbinin Yu.I., Pavlova L.A. Radionuclide diagnosis in oncology. *Novosti luchevoj diagnostiki*. 1999; 1: 32–34. (In Russ.)]
8. Burgasser G., Hurl I., Hauff W. et al. Orbital scintigraphy with the somatostatin receptor tracer <sup>99m</sup>Tc-P829 in patients with Graves disease // J. Nucl. Med. — 2003. — Vol. 44, N 10. — P. 1547–1555.
9. Burrioni L., Borsari G., Pichierrì P. et al. Preoperative diagnosis of orbital cavernous hemangioma: a <sup>99m</sup>Tc — RBC SPECT study // Clin. Nucl. Med. — 2012. — Vol. 37. — P. 11.
10. Burrioni L., Polito E., Tasciotti A. et al. The Tc<sup>99m</sup>-RBC SPECT in the diagnosis of orbital cavernous hemangioma // J. Nucl. Med. — 2000. — Vol. 44. — P. 70.
11. Chan-Kai B.T., Yen M.T. Combined positron emission tomography/computed tomography imaging of orbital lymphoma // Am. J. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 140, N 3. — P. 531–533.
12. Colao A., Lastoria S., Ferone D. et al. Orbital scintigraphy with [<sup>111</sup>In-Diethylenetriamine Pentaacetic Acid-D-Phe1]-Octreotide predicts the clinical response to corticosteroid therapy in patients with Graves' ophthalmopathy // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 11. — P. 3790–3794.
13. Iannetti G., Valentini C., Rinna C. et al. Ethmoido-orbital tumors: our experience // J. Craniofac. Surg. — 2005. — Vol. 16, N 6. — P. 1085–1091.
14. Isidori A.M., Kaltsas G., Frayese V. et al. Ocular metastases secondary to carcinoid tumors: the utility of imaging with [<sup>123</sup>I]Meta-Iodobenzylguanidine and [<sup>111</sup>In] DTPA Pentetreotide // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87. — P. 1627–1633.
15. Galushka L., Leovey A., Szucs-Farcas Z. et al. Imaging of disease activity in Graves orbitopathy with different methods: comparison of (99m)Tc-DTPA and (99m)Tc-depreotide single photon emission tomography, magnetic resonance imaging and clinical activity scores // Nucl. Med. Commun. — 2005. — Vol. 26. — P. 5.
16. Gayed I., Eskandari M.F., McLaughlin P. et al. Value of positron emission tomography in staging ocular adnexal lymphomas and evaluating their response to therapy // Ophthalmic. Surg. Lasers Imaging. — 2007. — Vol. 38, N 4. — P. 319–325.
17. Ka-Hoi H., Margaret L., Pfeifer E., Bita E. Value of positron emission tomography/computed tomography in diagnosis and staging of primary ocular and orbital tumors // Saudi. J. Ophthalmol. — 2012. — Vol. 26, N 4. — P. 365–371.
18. Kim H.Y., Lee S.Y., Kang S.J. et al. Solitary fibrous tumor of the orbit: a poorly-recognized orbital lesion // Acta. Ophthalmol. Scand. — 1999. — Vol. 77, N 6. — P. 704–708.
19. Klingenstein A., Haug A.R., Nentwich M.M. et al. Whole-body F-18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography/computed tomography imaging in the follow-up of metastatic uveal melanoma // Melanoma Res. — 2010. — Vol. 20, N 6. — P. 511–516.
20. Lemke A.J., Kazi I., Felix R. Magnetic resonance imaging of orbital tumors // Eur. Radiol. — 2006. — Vol. 16, N 10. — P. 2207–2219.
21. Polito E., Burrioni L., Loffredo A., Vattimo A.G. Technetium Tc<sup>99m</sup>-labeled red blood cells in the preoperative diagnosis of cavernous hemangioma and other vascular tumors // Arch. Ophthalmol. — 2005. — Vol. 123, N 23. — P. 1678–1683.
22. Razi M., Mohamed A.S., Lejla S., Medhat M.O. Ophthalmologic abnormalities on FDG-PET/CT: a pictorial essay // Cancer Imaging. — 2013. — Vol. 13, N 1. — P. 100–112.
23. Rebelo Pinto E.S., Lopes F.P., de Souza S.A. et al. A pilot study evaluating <sup>99m</sup>Tc-anti-TNF-alpha scintigraphy in Graves ophthalmopathy patients with different clinical activity score // Horm. Metab. Res. — 2013. — Vol. 45, N 10. — P. 765–768.
24. Roe R.H., Finger P.T., Kurli M. et al. Whole-body positron emission tomography. Computed tomography imaging and staging of orbital lymphoma // Ophthalmology. — 2006. — Vol. 113, N 10. — P. 1854–1858.
25. Romero-Aroca P., Montero-Jaime M., Intriago B. et al. 18FDG-PET/CT assessing the absence of cell viability and excluding metastatic disease in a case of necrotic choroidal melanoma // Eur. J. Ophthalmol. — 2012. — Vol. 22, N 2. — P. 288–292.
26. Sayt E., Durak I., Capakaya G. et al. The role of <sup>99m</sup>Tc-RBC scintigraphy in the differential diagnosis of orbital cavernous hemangioma // Ann. Nucl. Med. — 2001. — Vol. 15. — P. 149–151.
27. Shulman J.P., Latkany P., Chin K.J., Finger P.T. Whole-body 18FDG PET-CT. Imaging of systemic sarcoidosis: ophthalmic oncology and uveitis // Ocul. Immunol. Inflam. — 2009. — Vol. 17, N 2. — P. 95–100.
28. Sun H., Jiang X.F., Wang S. et al. (99m)Tc HYNIC-TOC scintigraphy in evaluation of active Graves' ophthalmopathy (GO) // Endocrine. — 2007. — Vol. 31, N 3. — P. 305–310.
29. Szabados L., Nagy E.V., Ujhelyi B. et al. The impact of <sup>99m</sup>Tc-DTPA orbital SPECT in patient selection for external radiation therapy in Graves' ophthalmopathy // Nucl. Med. Commun. — 2013. — Vol. 34, N 2. — P. 108–112.