

©Borgis

*Agnieszka Łebek-Szatańska, Karolina M. Nowak, Lucyna Papierska

Zastosowanie badań scyntygraficznych w diagnostyce chorób nadnerczy

Usefulness of scintigraphy imaging in the diagnostics of adrenal diseases

Klinika Endokrynologii, Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, Szpital Bielański, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr. hab. med. Wojciech Zgliczyński

Słowa kluczowe

scyntygrafia, NP-59, SPECT, pozytonowa tomografia emisyjna PET, MIBG, pheochromocytoma, pierwotny hiperaldosteronizm

Keywords

scintigraphy, NP-59, SPECT, positron emission tomography PET, MIBG, pheochromocytoma, primary aldosteronism

Konflikt interesów Conflict of interest

Brak konfliktu interesów
None

Adres/address:

*Agnieszka Łebek-Szatańska
Klinika Endokrynologii
Centrum Medyczne Kształcenia
Podyplomowego
Szpital Bielański
ul. Ceglowska 80, 01-809 Warszawa
tel. +48 (22) 834-31-31
agalebek@gmail.com

Streszczenie

Badania scyntygraficzne są wykorzystywane w diagnostyce endokrynologicznej już od kilkudziesięciu lat. Ich wykonanie należy rozważyć, jeśli tomografia komputerowa oraz rezonans magnetyczny nie są w stanie w pełni i jednoznacznie scharakteryzować patologii nadnerczy. W praktyce najczęściej wykonuje się scyntyografię z ^{123}I -MIBG oraz scyntyografię receptorów somatostatynowych z tektreotydem (w ocenie guzów pochodzących z rdzenia nadnerczy), rzadziej scyntyografię ze znakowanym norcholesterolem, NP-59 (w chorobach kory nadnerczy). Rozwój dokładniejszych metod obrazowania przestrzennego, między innymi pozytonowej tomografii emisyjnej (PET), jak również wynalezienie nowych radiofarmaceutyków o lepszych parametrach fizykochemicznych, przekłada się na coraz szersze zastosowanie tych badań. Najbardziej dostępne z nich, PET z ^{18}F -fluorodeoksyglukozą, jest najczęściej wykorzystywane w celu odróżnienia guzów łagodnych od złośliwych. PET z ^{68}Ga -peptydami stanowi z kolei alternatywę dla klasycznej scyntygrafii receptorów somatostatynowych, ma jednak lepszą od niej czułość. W artykule omawiamy poszczególne typy badań scyntygraficznych oraz ich miejsce w procesie diagnostyczno-terapeutycznym w chorobach nadnerczy.

Summary

Scintigraphy has been used in the diagnostics of endocrine diseases for the last several decades so far. Its performance should be considered if adrenal pathology cannot be fully and unequivocally described by means of computed tomography and magnetic resonance. In practice, ^{123}I -MIBG and somatostatin receptors scintigraphy, using tectreotide, are most commonly carried out (to evaluate the masses originating from adrenal medulla). Less frequently, radiolabelled norcholesterol NP-59 scintigraphy (in adrenal cortex diseases) is performed. The development of more accurate methods of spatial imaging, including positron emission tomography (PET), as well as inventing new radiopharmaceuticals with better physicochemical parameters, translates into growing application of these tests. The most available PET tracer, ^{18}F -fluorodeoxyglucose, is most often utilized to distinguish between benign and malignant tumors. In turn, PET imaging with ^{68}Ga -conjugated peptides constitutes alternative for classic somatostatin receptors scintigraphy, yet with higher sensitivity. In the article below, we discuss different types of radionuclide imaging and their place in the diagnostic and therapeutic process in the field of adrenal gland diseases.

WSTĘP

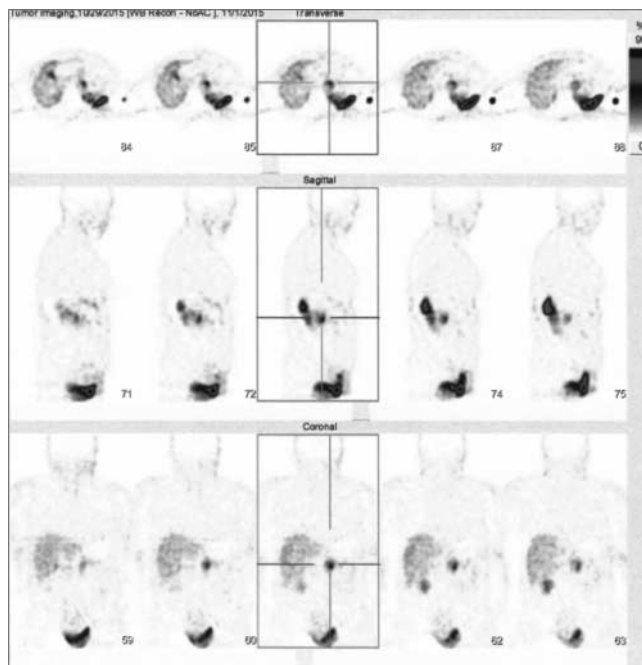
Zmiany guzkowe nadnerczy stanowią wyzwanie zarówno dla endokrynologów, jak i radiologów. W dobie coraz większej ich wykrywalności niezbędna jest wiarygodna identyfikacja uwidocznionych zmian. Podobna sytuacja może zaistnieć w trakcie diagnostyki zespołów nadmiernego wydzielania hormonów, kiedy konieczne jest wskazanie ich źródła. Najważniejszy cel stawiany diagnostyce

obrazowej to odróżnienie zmian łagodnych od złośliwych. Czynność hormonalną guzów nadnerczy oceniamy przede wszystkim w badaniach biochemicznych i hormonalnych, jednak w przypadkach wątpliwych badania scyntygraficzne mogą stanowić ich przydatne uzupełnienie. Dodatkowo, jeżeli zmiany w nadnerczach są obustronne, pomagają w wytypowaniu strony dominującej wydzielniczo, która powinna być zoperowana jako pierwsza.

Ultrasonografia jest badaniem, w którym najczęściej przypadkowo stwierdzamy guzy w okolicy nadnerczy, ale do ich pełnej oceny konieczne jest przeprowadzenie dalszego obrazowania – najczęściej tomografii komputerowej, która już na pierwszym etapie pozwala odróżnić zmiany z pewnością łagodną od potencjalnie złośliwych. Badaniem „drugiego wyboru” jest rezonans magnetyczny z wykorzystaniem metody przesunięcia chemicznego, co pozwala na ocenę zawartości lipidów w zmianie. U niektórych pacjentów wykonanie tych wszystkich badań nie pozwala na jednoznaczną charakterystykę guza. Stąd potrzeba zastosowania metod tzw. obrazowania funkcjonalnego, jakie oferuje medycyna nuklearna. Stosując te metody, dysponujemy trzema rodzajami obrazowania: konwencjonalną scyntyografią planarną, tomografią emisyjną pojedynczego fotonu SPET (SPECT) oraz pozytonową tomografią emisyjną (PET) (1). Różnice polegają na sposobie uzyskiwania obrazu i jego jakości. W konwencjonalnej scyntygrafii uzyskuje się obraz dwuwymiarowy, natomiast SPECT i PET generują obrazy przestrzenne – poszczególnych warstw pacjenta. SPECT polega na rekonstrukcji obrazów planarnych uzyskanych w wielu płaszczyznach w wyniku obrotu mechanizmu pomiarowego. Standardem stają się techniki hybrydowe: dostępna już powszechnie SPET/CT (dzięki fuzji obrazów uzyskanych metodą SPET z obrazami z tomografii komputerowej), a w przyszłości – dopiero rozwijana obecnie fuzja SPECT/MR. We wszystkich wymienionych metodach stosowane są tzw. radiofarmaceutyki (związki farmaceutyczne zawierające promieniotwórcze znaczniki) oraz rejestracja kamerą gamma. W „klasycznych” metodach scyntygraficznych jako znaczniki stosowane są radioizotopy, które same są źródłem promieniowania gamma. Z kolei w metodzie PET używa się substancji znakowanych izotopami ulegającymi rozpadowi beta plus. Powstałe w jego wyniku pozytony (antyelektrony) po przebyciu kilku mm zderzają się z elektronami w tkankach pacjenta. Następuje wówczas proces anihilacji („unicestwienia”) cząsteczek z emisją dwóch fotonów gamma o przeciwnym zwrocie. Fotony te wykrywane są przez położone dokładnie naprzeciw siebie pary detektorów, co pozwala na bardzo dokładną ocenę miejsca anihilacji pary pozyton-elektron (1-3). Dzięki temu rozdzielczość PET jest lepsza niż SPECT (4-5 vs 7-8 mm (2)). Ograniczeniem tej metody jest znacznie większy koszt badań PET (zarówno jeśli chodzi o urządzenia rejestracyjne, jak i radioizotopy). Znaczniki wykorzystywane w pozytonowej tomografii emisyjnej mają zwykle krótszy czas rozpadu niż te stosowane w SPECT, co może być zaletą (krótszy czas badania), ale też stanowi problem: niektóre „krótko żyjące” izotopy muszą być produkowane na miejscu, a więc ośrodek diagnostyczny musi dysponować cyklotronem. Każdy radiofarmaceutyk wykazuje indywidualną charakterystykę fizjologicznego wychwytu. Znajomość tych miejsc i stopnia akumulacji wskaźnika pozwala na odróżnienie gromadzenia patologicznego od stanów prawidłowych (4).

OBRAZOWANIE RDZENIA NADNERCZY

Guzy wywodzące się z rdzenia nadnerczy występują znacznie rzadziej niż te wywodzące się z kory nadnerczy. Ich rozpoznanie jest bardzo istotne przede wszystkim z powodu zagrożenia przełomem katecholaminowym, ryzyka złośliwości (ok. 10%), możliwości radykalnego leczenia operacyjnego, a w końcu ze względu na ich genetyczne podłoże (w ponad 1/3 przypadków), a więc potencjalne występowanie w rodzinie chorego (3). W przypadku guzów typu pheochromocytoma/paraganglioma (PCC/PGL) obrazowanie funkcjonalne ma pozycję zdecydowanie bardziej ugruntowaną niż w przypadku chorób kory nadnerczy. Scyntygrafia MIBG jest badaniem przydatnym na wszystkich etapach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z guzami chromochłonnymi, a scyntygrafia receptorów somatostatynowych – wartościowym badaniem uzupełniającym (ryc. 1). Jest ona szczególnie cenna w przypadku pozanadnerczowej lokalizacji guza (ok. 1/4 tych zmian nie gromadzi MIBG, ale ma receptory dla somatostatyny (2)). Oba badania są łatwo dostępne. Obrazowanie metodą PET, jako dokładniejsze, zaczyna odgrywać coraz większą rolę również w diagnostyce PCC/PGL; jest to możliwe dzięki opracowaniu nowych, ultraczułych znaczników. Najłatwiej dostępnym z nich jest nadal „uniwersalna” ^{18}F -fluorodeoksyglukoza, ale wyprodukowane zostały też inne, bardziej specyficznie wiążące się z rdzeniem nadnerczy: ^{18}F -DOPA, ^{18}F -fluorodopamina, ^{11}C -HED, a także ^{68}Ga -związane peptydy.



Ryc. 1. Scyntygrafia receptorów somatostatynowych. Obraz planarny guza chromochłonnego lewego nadnercza u 52-letniej pacjentki z obciążonym wywiadem rodzinnym, badanie przedoperacyjne

Scyntygrafia MIBG

MIBG (metajodobenzylguanidyna, iobenguane) jest analogiem guanidyny, strukturalnie przypominającej norepinefrynę. Jest komercyjnie dostępna jako

związek znakowany ^{123}I lub ^{131}I . Dostaje się do wnętrza komórek przez transporter dla norepinefryny (NET) i specyficznie kumuluje w rdzeniu nadnerczy i guzach, które się z niego wywodzą. Wychwyty znacznika w prawidłowych nadnerczach jest słaby, ale obecny. Ten fizjologiczny wychwyty bywa trudny do odróżnienia od wzrostu rdzenia lub bardzo małych guzów chromochłonnych. Z kolei fałszywie pozytywne wyniki mogą być spowodowane akumulacją znacznika w innych guzach neuroendokrynnych, tj. rakowiak, rak rdzeniasty tarczycy, ganglioneuroma czy rak neuroendokrynny skóry (z komórek Merkla). Opisano również wychwyty MIBG w gruczolakach i rakach kory nadnerczy, angiomiolipoma czy haemangioma (4). Wysokie stężenia katecholamin we krwi mogą zmniejszać akumulację MIBG w guzie. Niektóre pokarmy (tj. czekolada, wanilina, sery pleśniowe) powodują opróżnienie żołądka, co może przejściowo zwiększać stężenie krążących katecholamin i przez to powodować redukcję wychwyty znacznika (2).

Scyntygrafia z ^{123}I -MIBG ma tę wyższość nad ^{131}I -MIBG, że cechuje się mniejszą aktywnością promieniowania, krótszym czasem badania (24 vs 48-72 godz.), a zapewnia lepszą jakość obrazów. Część leków modyfikuje wychwyty i magazynowanie MIBG, w związku z czym może wpływać na wynik scyntyigrafii. Preparaty, takie jak: trójcykliczne leki przeciwdepresyjne, opioidy, sympatykomimetyki (w tym efedryna i pseudoefedryna, dostępne w lekach przeciwgrypowych bez recepty), blokery kanałów wapniowych (tj. werapamil, diltiazem) powinny być odstawione na 2-3 dni przed badaniem. Labetalol powoduje fałszywie negatywne wyniki i zalecane jest wstrzymanie przyjmowania leku na 10 dni, a środków antypsychotycznych w formie depot – co najmniej na miesiąc. Działania niepożądane po podaniu ^{123}I -MIBG są bardzo rzadkie i można ich uniknąć przez powolne podawanie znacznika (2-4).

Scyntygrafia receptorów somatostatynowych (SRS)

Pierwszym, testowanym *in vivo*, radiofarmaceutykiem stosowanym w tym badaniu była pochodna oktreotydu, czyli analogu receptorów somatostatynowych, znakowana jodem (^{123}I). Kolejną pochodną, o lepszych parametrach fizycznych i farmakodynamicznych, okazał się być ^{111}In -Pentetreotide (Octreoscan). Wiąże się on specyficznym z receptorami SST, głównie podtypu 2 i 5 (5). Dalszy rozwój w dziedzinie radioznaczników doprowadził do wprowadzenia związku znakowanego technetem, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNICTOC (polskiej produkcji Tektrotyd). Jego przewaga nad oktreotydem polega na tym, że przy tych samych aktywnościach uzyskuje się obrazy o lepszej jakości i rozdzielczości. Jest to też znacznik tani, łatwy w produkcji, a samo badanie krótkie; obrazy uzyskuje się już po 1 i 4 godz., podczas gdy w Octreoscanie po 4 i 24 godzinach od podania znacznika. Poza tym przygotowanie do badania nie wymaga blokowania wychwyty przez tarczycę. Wyma-

gane jest jedynie dobre nawodnienie pacjenta w celu przyspieszenia eliminacji niezwiązanego znacznika. W niektórych przypadkach wskazane może być podanie środków przeczyszczających, co minimalizuje artefakty wynikające z gromadzenia znacznika w przewodzie pokarmowym.

Scyntygrafia SRS jest badaniem o podstawowym znaczeniu w diagnostyce guzów neuroendokrynnych. Z badania na grupie kilkuset pacjentów z NET (w tym pheochromocytoma) wynika, iż czułość scyntyigrafii technetowej wynosi 80%, swoistość – 92%, pozytywna wartość predykcyjna – ok. 98%, a trafność – 82%. Niska wartość predykcyjna ujemna – jedynie 47% (a więc stosunkowo duży odsetek wyników fałszywie ujemnych) – związana była natomiast z obecnością guzów o niskim stopniu zróżnicowania (widocznych za to w ^{18}F -FDG PET) lub bardzo małych (5). Inne prace demonstrowały podobne parametry, jednocześnie wskazując na przewagę tektrotydu nad oktreotydem, a nieco mniejszą czułość i trafność badania SRS w porównaniu do PET z ^{68}Ga -peptydami (6).

PET z ^{68}Ga -peptydami

Obecność receptorów somatostatynowych (SSTR) w guzie może posłużyć do obrazowania także metodą PET. Znacznikami w tych badaniach są tzw. ^{68}Ga -DOTA-peptydy: DOTATOC, DOTATE, DOTANOC. Wychwyty radiofarmaceutyku zależy od gęstości receptorów SST na powierzchni komórki, jak również od stopnia internalizacji kompleksów ligand-receptor i dotyczy w największym stopniu receptora SSTR2, który występuje najczęściej na powierzchni komórek paraganglioma. Peptydy DOTA różnią się powinowactwem do innych receptorów SST, głównie 3-5. Obrazy są uzyskiwane szybko, 45-90 min od podania znacznika. Ze uwagi na czułość metody i łatwość wykonania badania, PET z ^{68}Ga -peptydami jawi się jako idealny sposób obrazowania funkcjonalnego guzów neuroendokrynnych. Wysokie koszty i ograniczona dostępność badania uniemożliwiają niestety ich szersze stosowanie (4, 6).

Inne znaczniki w PET

Najbardziej rozpowszechnionym PET-znacznikiem jest ^{18}F -fluorodeoksyglukoza. Jest ona wychwytywana przy użyciu błonowych transporterów dla glukozy, a po fosforylacji kumuluje się w komórce, w stopniu adekwatnym do jej aktywności metabolicznej. Obrazy są uzyskiwane ok. 60 minut po podaniu znacznika. Stężenie glukozy jest istotnym czynnikiem wpływającym na odczyt scyntyigrafii, stąd wymaga się, aby pacjent pozostawał co najmniej 6 godzin na czczo przed badaniem. Gromadzenie ^{18}F -FDG w prawidłowych nadnerczach oraz nieczynnych hormonalnie guzach jest niewielkie (mniej intensywne niż wychwyty wątroby), natomiast najbardziej intensywne spotykane jest w przerzutach nowotworowych do nadnerczy oraz w szybko rosnących lub złośliwych pheochromocytoma. Ograniczeniem metody jest fakt, iż duże gromadzenie

znacznika może być widoczne również w aktywnych metabolicznie, wydzielających gruczolakach nadnerczy. SUV (standaryzowany wskaźnik wychwytu) jest łatwym i najczęściej używanym parametrem charakterystyki guza. Wartości SUV_{max} prawidłowych nadnerczy wahają się zwykle w granicach 0,95-2,46 (średnio 1,39 dla lewego nadnercza, a 1,68 – dla prawego) (7).

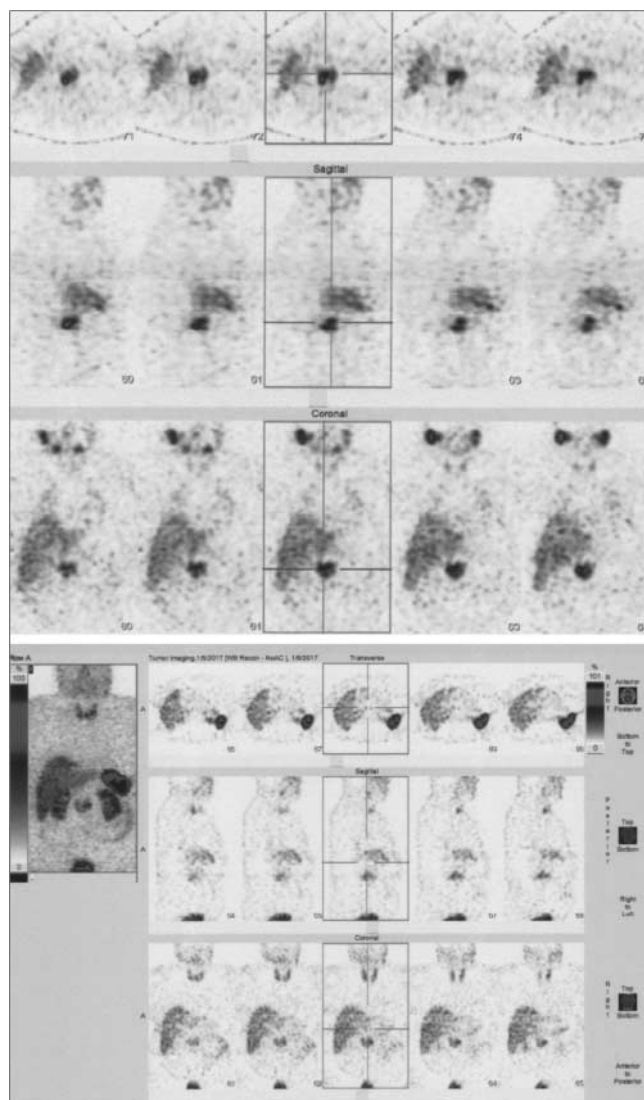
¹⁸F-FDOPA jako pochodna monoaminy, dihydroksyfenyloalaniny (DOPA), z której powstają wszystkie endogenne katecholaminy, jest wychwytywana i metabolizowana przez guzy typu PCC/PGL oraz inne z komórek układu APUD (ang. *amine precursor uptake and decarboxylation*, guzy neuroendokrynne). Zaletą ¹⁸F-FDOPA PET jest brak wychwytu przez prawidłowe nadnercza, stąd nadzieje na potencjalne zastosowanie tego badania w przyszłości, zwłaszcza w przypadkach wyczerpania innych dostępnych metod.

WYBÓR METODY SCYNTYGRAFICZNEJ W OBRAZOWANIU PHEOCHROMOCYTOMA/PARANGLIOMA (PCC/PGL)

Pheochromocytoma (guzy chromochłonne) i paraganglioma (przyswojaki) są to najczęściej guzy łagodne i wolno rosnące. Złośliwość definiowana jest jako zdolność tworzenia ognisk przerzutowych komórek chromafinowych w miejscach, w których fizjologicznie one nie występują. Częstość tworzenia przerzutów zależy od lokalizacji guza, jego rozmiaru i podłoża genetycznego. Heterogenność guzów o typie PCC/PGL powoduje, iż nie ma uniwersalnej metody ich obrazowania, a określony typ badania może być bardziej lub mniej przydatny w zależności od uwarunkowań klinicznych.

Obrazowanie funkcjonalne jest wykorzystywane już na etapie diagnostyki lokalizacyjnej, a następnie dla przedoperacyjnej oceny zaawansowania choroby. Jeśli rozpoznanie PCC/PGL jest biochemiczne, a TK i MR nie uwidoczniły guza w obrębie brzucha i miednicy, wówczas podanie MIBG może pomóc go zlokalizować. W przypadku zmian w nadnerczach o fenotypie nietypowym dla guza chromochłonnego, scyntygrafia służy potwierdzeniu lub wykluczeniu rozpoznania. ¹²³I-MIBG jest badaniem czułym (83-100%), specyficznym (95-100%), zwłaszcza w odniesieniu do sporadycznych, łagodnych pheochromocytoma. Wydaje się być badaniem wystarczającym nawet w przypadkach niewydzielających guzów chromochłonnych. Słabszą czułość scyntygrafii MIBG raportowano w diagnostyce PCC/PGL w zespołach genetycznych, w przypadku zmian wieloogniskowych, złośliwych i pozanadnerczowych, zwłaszcza regionu głowy i szyi (8). W tym ostatnim wskazaniu wiele dotychczasowych prac sugeruje prawie 100% czułość ¹⁸F-DOPA PET/CT. W warunkach praktyki klinicznej, badaniem pierwszego wyboru pozostaje jednak łatwo dostępna scyntygrafia SRS. Liczne badania demonstrowały jej wyższość nad MIBG w paraganglioma, przede wszystkim głowy i szyi. Scyntygrafia SRS nie przewyższa ¹²³I-MIBG w przypad-

ku paraganglioma zlokalizowanych w jamie brzusznej oraz przerzutowych (ryc 2), ale może być źródłem dodatkowych informacji u wybranych pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby (9, 10). Może również, podobnie jak PET z ¹⁸F-FDOPA, uwidocznić inne nowotwory, współwystępujące z PCC/PGL w zespołach genetycznych, takie jak guzy neuroendokrynne trzustki, ogniska raka rdzeniastego czy gruczolaki przysadki. PET z użyciem ⁶⁸Ga-DOTA-peptydów jest badaniem analogicznym do klasycznej SRS, ale o lepszej czułości i specyficzności (11, 12). Z uwagi na zwiększony wychwyty ¹⁸F-FDG w PCC/PGL u pacjentów z mutacją SDHx i VHL (inaktywacja tych genów prowadzi do zmian zarówno metabolizmu komórki, jak i ekspresji transporterów dla glukozy, GLUT), PET z tym znacznikiem wydaje się być idealnym badaniem w diagnostyce guzów zarówno pierwotnych, jak i przerzutowych w tych zespołach (13). Z kolei, w zespole MEN2, PET z ¹⁸F-FDOPA może mieć przewagę nad MIBG w identyfikacji rozrostu rdzenia lub zmian w nadnerczach o niewielkich rozmiarach (4).



Ryc. 2. Scyntygrafia ¹²³I-MIBG (A) i SRS (B) u 51-letniego pacjenta ze zmianą o typie paraganglioma w okolicy przyaortalnej na wysokości odejścia tętnic nerkowych

Obrazowanie funkcjonalne nie jest niezbędne w diagnostyce pacjentów z pheochromocytoma w wieku powyżej 40 lat, bez mutacji genetycznej typowej dla jednego z zespołów rodzinnego występowania PCC/PGL, guzów mniejszych niż 3 cm, wydzielających głównie metanefryny (4). Niestety dostępność diagnostyki genetycznej jest zwykle ograniczona i rzadko udaje się ją przeprowadzić w czasie krótszym niż przygotowanie do operacji. W tej sytuacji należy zawsze brać pod uwagę możliwość choroby wieloogniskowej lub przerzutowej. Jest to istotne zwłaszcza dla pacjentów młodych (≤ 40 lat), z dużymi guzami (> 10 cm). Jeżeli dysponujemy informacją o podłożu genetycznym zmian w nadnerczach, badanie scyntygraficzne ważne jest przede wszystkim dla nosicieli mutacji SDHD (tu istnieje duże ryzyko zmian wieloogniskowych) oraz SDHB (tu konieczne jest wykluczenie zmian przerzutowych) (3, 4). W przyzwojakiach o lokalizacji pozanadnerczowej obrazowanie funkcjonalne jest konieczne dla odnalezienia guza. Ze względu na rozległy obszar występowania przyzwojaków, badanie to powinno obejmować większą część ciała: od czaszki aż do miednicy, a w przypadkach nawrotu choroby lub przerzutów – całe ciało (ang. *whole body* SPECT – WB-SPECT). Użyteczność obrazowania funkcjonalnego nie kończy się jednak tylko na zlokalizowaniu i *stagingu* guza. Może ono być wykorzystane również: 1) w celu oceny doszczętności zabiegu operacyjnego, w tym także śródoperacyjnie, 2) w ramach *follow-up*, w celu wykrycia nawrotu choroby (zwłaszcza u pacjentów, u których ryzyko to jest podwyższone). W końcu, znakowane MIBG i analogi SST wykorzystywane są 3) w celowanej terapii radioizotopowej, planowanej na podstawie obrazów scyntygraficznych.

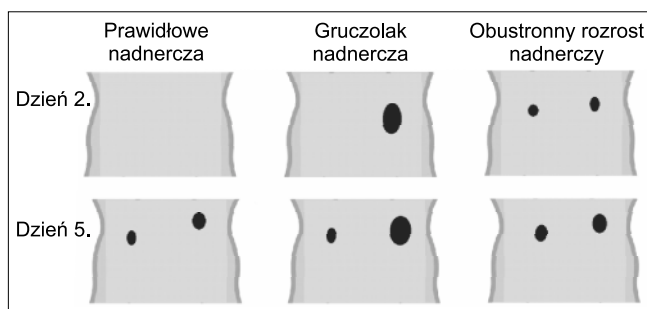
OBRAZOWANIE KORY NADNERCZY

Scyntygrafia kory nadnerczy, udoskonalana od lat 70. XX wieku, jest w ostatnim czasie badaniem niedocenianym i rzadko wykorzystywanym. Arsenał radiofarmaceutyków stosowanych w tym badaniu jest znacznie mniejszy niż w przypadku obrazowania rdzenia nadnerczy. Substratem do syntezy wszystkich grup hormonów kory nadnerczy jest cholesterol, stąd też metody scyntygraficzne oparto przede wszystkim na zastosowaniu jego znakowanych analogów. Oprócz nich testowano również inhibitory steroidogenezy: znakowane jodem, indem i technetem pochodne metyraponu (obecnie już niestosowane) oraz bardziej obiecujące pochodne etomidatu, zwłaszcza metomidat (14).

Scyntygrafia z norcholesterolem

Obrazowanie kory nadnerczy jest możliwe dzięki wykorzystaniu ^{131}I -6 β -jodometyl-19-norcholesterolu (zwanego potocznie norcholesterolem lub NP-59, rzadziej NCL-6-I). Analogiczny znacznik zawierający selen (Scintadren) nie jest już stosowany. NP-59 jest aktualnie niedostępny w wielu krajach europejskich oraz w USA, co niestety dodatkowo zmniejsza zainteresowanie klinicyстів tym badaniem.

Mechanizm działania znaczników opartych na związkach cholesterolu jest związany z ich wychwytem przez korę nadnerczy poprzez receptory dla LDL-cholesterolu. Około 50% tego wychwytu jest regulowana przez ACTH, a 25% przez oś renina-angiotensyna. Istotna hipercholesterolemia hamuje wychwyt znacznika. Dzieje się tak w wyniku konkurencji o receptor wysokich stężeń natywnych lipoprotein, a także regulacji liczby receptorów „w dół” w komórkach kory nadnerczy (14, 15). Znacznik nie podlega w komórkach kory nadnerczy przemianom takim jak cholesterol, ale magazynowany jest w postaci estrów. Zaczyna on być widoczny w momencie, gdy jego aktywność w nadnerczach przewyższa malejącą z czasem aktywność tła. Prawidłowe nadnercza uwidaczniają się dopiero po 4-5 dniach od podania znacznika (15). Jeżeli wydzielanie ACTH jest zahamowane (np. poprzez podanie deksametazonu), czas ten jest jeszcze dłuższy (6-7 dni) – zdrowe nadnercza uwidaczniają się dopiero, gdy dochodzi do tzw. ucieczki od supresji. Uwidocznienie ognisk wychwytu znacznika w ciągu pierwszych 4 dni od jego podania oznacza zatem autonomię kory nadnerczy. Interpretacja badania opiera się na porównaniu obrazów uzyskanych w różnym czasie (ryc. 3). Obrazy uzyskuje się najczęściej w 2.-3. oraz 5.-6. dniu od podania znacznika. Podobnie jak w przypadku scyntygrafii MIBG, konieczne jest blokowanie jodochwytności gruczołu tarczowego. Najczęściej stosowany jest płyn Lugola (dostępne są różne schematy, najczęściej konieczne jest 2- lub 3-krotne powtórzenie dawki, poczynając od dnia przed badaniem lub w dniu badania), rzadziej tyreostatyk czy nadchloran potasu. Podanie deksametazonu jest niezbędne we wszystkich przypadkach pierwotnego hiperaldosteronizmu oraz u wybranych pacjentów z podejrzeniem podklinicznej hiperkortyzolemii (16). W naszym ośrodku, mając na uwadze możliwe działania niepożądane (choćby ryzyko zaostrzenia nadciśnienia tętniczego), stosowane są mniejsze dawki deksametazonu niż w schematach sugerowanych w piśmiennictwie (17, 18). Wieczorna dawka 1 mg/dobę jest podawana od 3. dnia przed podaniem znacznika, aż do dnia poprzedzającego ostatni odczyt (5 lub 7 dni, w zależności od ilości odczytów). Badanie nie wymaga hospitalizacji, może być wykonane ambulatoryjnie. Jest to badanie nie tylko nieinwazyjne, ale również bezpieczne (19).



Ryc. 3. Schematyczne przedstawienie zasad interpretacji obrazu scyntygrafii NP-59 (zmodyfikowano na podstawie (15))

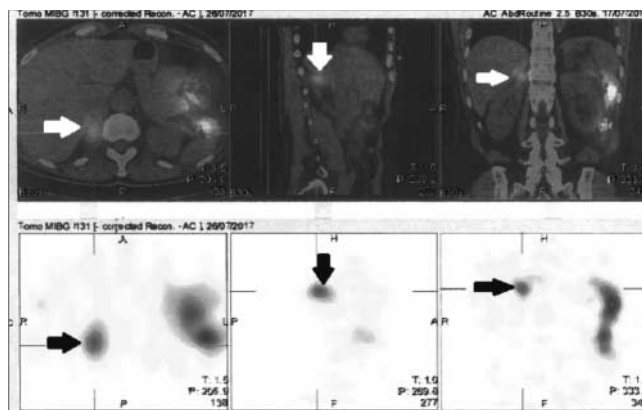
Metomidat PET/CT

Wykorzystywany w badaniach klinicznych ester metylowy etomidatu – metomidat – jest, podobnie jak jego prekursor, silnym inhibitorem enzymów CYP11B1 (11 β -hydroksylazy, czyli syntazy kortyzolu) i CYP11B2 (syntazy aldosteronu). Jeszcze w 1998 roku zaproponowano użycie tych substancji, selektywnie wiążących się z tkanką nadnerczową, w roli nośników izotopu do badań scyntygraficznych. Z przebadanych znaczników ^{11}C -metomidat okazał się być pierwszym kandydatem do realnego wykorzystania w technologii PET. Gromadzenie ^{11}C -metomidatu ma miejsce zarówno w prawidłowych nadnerczach, jak również gruczolakach oraz w raku kory, a czynnikiem różnicującym może być wielkość zmiany oraz intensywność i homogenność gromadzenia znacznika. W badaniach ^{11}C -metomidat PET/CT jednoznacznie rozróżniał guzy wywodzące się z kory nadnerczy od tych o innym pochodzeniu, zarówno złośliwych (np. o typie meta), jak i łagodnych (w tym pheochromocytoma) (20). Głównym ograniczeniem zastosowania ^{11}C -metomidatu jest jego krótki okres półtrwania (nie może on być transportowany). Poszukiwania znaczników o lepszych parametrach fizycznych dla technologii SPECT doprowadziły do stworzenia nowych pochodnych: ^{123}I -jodometomidatu, ^{131}I -jodometomidatu (jako potencjalnego terapeutycznego radiofarmaceutyku do leczenia raka kory nadnerczy) oraz ^{124}I -jodometomidatu (jako znacznika do badań PET).

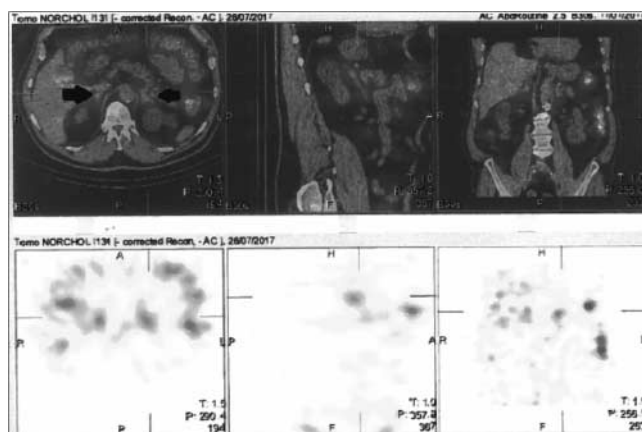
PIERWOTNY HIPERALDOSTERONIZM

W kwalifikacji chorego z tą chorobą do adrenalectomii konieczne jest określenie, czy na pewno autonomiczne wydzielanie aldosteronu jest jednostronne (ryc. 4). W przypadku obustronnego źródła hormonu (najczęściej idiopatyczny rozrost kory nadnerczy) postępowaniem z wyboru jest leczenie farmakologiczne (ryc. 5). Badania TK i MR nie wystarczają do potwierdzenia lateralizacji wydzielania aldosteronu; nawet w przypadku obrazu makroskopowego sugerującego jednostronne gruczolaka nadnercza rozrost mikroskopowy i autonomiczna czynność wydzielnicza mogą dotyczyć również drugiego nadnercza. Oficjalne wytyczne zezwalają na pominięcie tego etapu diagnostyki u pacjentów młodych (< 35. r.ż.), z jednoznacznym rozpoznaniem biochemicznym pierwotnego hiperaldosteronizmu oraz niedającym wątpliwości obrazem aldosteronoma w TK, jednak nie wszyscy autorzy i klinicyści zgadzają się z tym zaleceniem (21, 22). U pozostałych osób kwalifikowanych do leczenia operacyjnego niezbędną procedurą inwazyjną jest cewnikowanie żył nadnerczowych (AVS). Scyntygrafia z norcholesterolem stanowi alternatywną opcję w kilku sytuacjach: 1) gdy AVS jest technicznie niewykonalne lub niekonkluzywne, 2) w przypadku braku zgody pacjenta, 3) gdy brak jest dostępu do ośrodka o dużym doświadczeniu w wykonywaniu tych zabiegów (ryzyko nieskutecznej kaniulacji prawej żyły nadnerczowej oraz powikłań) oraz 4) przy istnieniu przeciwwskazań

do wykonania AVS (alergia na kontrast jodowy, ryzyko pogorszenia funkcji nerek) (2). Wskazuje się też na możliwość wykorzystania NP-59 do postawienia diagnozy hiperaldosteronizmu pierwotnego u pacjentów z niewydolnością nerek, u których uzyskanie wiarygodnych informacji z badań hormonalnych jest trudne. W takiej sytuacji scyntygrafia NP-59 umożliwia potwierdzenie autonomizacji wydzielania aldosteronu (23).



Ryc. 4. Scyntygrafia z norcholesterolem w technologii SPECT/CT. Obraz sugestywny dla aldosteronoma u 61-letniej pacjentki z pierwotnym hiperaldosteronizmem i guzkiem prawego nadnercza



Ryc. 5. Scyntygrafia NP-59. Obraz SPECT/CT u 58-letniego mężczyzny z pierwotnym hiperaldosteronizmem i przerostem lewego nadnercza w TK (prawe nadnercze morfologicznie prawidłowe) sugeruje obustronną patologię nadnerczy (i wskazanie do leczenia farmakologicznego)

Podanie deksametazonu w przygotowaniu do scyntygrafii NP-59 (przy braku autonomicznego wydzielania kortyzolu) umożliwia stłumienie czynności warstwy pasmowatej i uwidocznienie, zależnej od ACTH w mniejszym stopniu, warstwy kłębkowatej. Przez wiele lat przed scyntyografią odstawiano leki hipotensyjne wpływające na układ RAA, uważając, że mogą one zaburzać wychwyt norcholesterolu. Dotyczyło to przede wszystkim antagonistów aldosteronu. Jednakże niektóre prace, jak również doświadczenia naszego ośrodka, wskazują, iż możliwe jest uzyskanie klinicznie użytecznych obrazów od pacjentów kontynuujących leczenie przeciwnadciśnieniowe (24). Taka procedura badania stanowi opcję dla chorych, u których odstawienie spironolaktonu nie jest możliwe ze względu na ciężką hipokaliemię lub lekooporne nadciśnienie tętnicze.

Scyntygrafia NP-59 może być przydatna w rzadkich przypadkach chorych z pierwotnym hiperadosteronizmem i obustronnym rozrostem nadnerczy, gdy leczenie farmakologiczne jest nieskuteczne albo działania niepożądane uniemożliwiają stosowanie leków. Można wtedy podjąć próbę wytypowania strony dominującej metabolicznie, aby uchronić pacjenta przed usunięciem obu nadnerczy – analogicznie jak w zespole Cushinga. Należy jednak pamiętać, iż uwidocznienie się obu nadnerczy w scyntyigrafii może mieć miejsce nie tylko w przebiegu obustronnego rozrostu nadnerczy, lecz również w przypadkach hiperaldosteronizmu wtórnego. Staranna ocena kliniczna, a przede wszystkim potwierdzenie pierwotnego i autonomicznego charakteru wydzielania aldosteronu przed podaniem NP-59, są więc niezbędne. W rzadkich postaciach hiperaldosteronizmu zależnego od glikokortykosteroidów (GRA), scyntygrafia z norcholesterolem może dawać obraz jak w przypadku prawidłowych nadnerczy (14, 15).

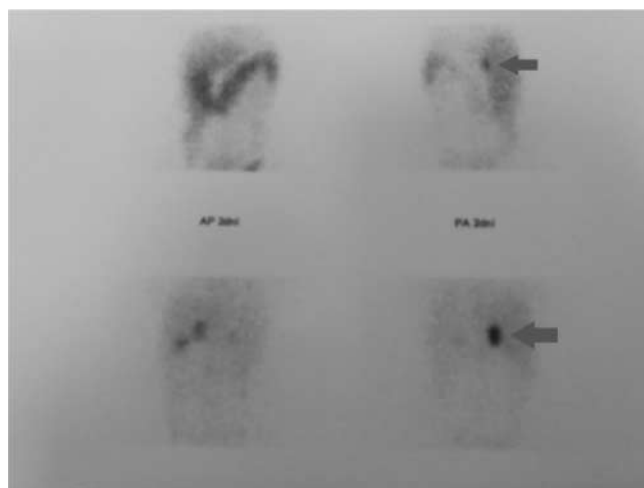
Z analizy wcześniejszych badań, które bazowały głównie na technice planarnej, wynika, iż średnia czułość scyntyigrafii wynosi 86%, specyficzność 78%, a trafność – 82% (25). Najważniejsze ograniczenia tej metody dotyczyły uwidocznienia małych i „słabo” wydzielających guzków oraz trudności interpretacyjnych związanych z promieniowaniem tła w rzucie wątroby i jelit (26). Część z nich zostało przezwyciężonych poprzez użycie nowych, dokładniejszych technik obrazowania – SPET i SPET/CT. Jakkolwiek nowsze dane wskazują na zdecydowanie lepszą czułość, swoistość oraz wartość predykcyjną uzyskiwanych wyników niż dawniej sądzono (przekraczającą nawet 90% (27, 28)), prospektywne badania z udziałem większej liczby chorych są konieczne dla przywrócenia roli scyntyigrafii NP-59 w algorytmach diagnostycznych pierwotnego hiperaldosteronizmu. Potrzeba efektywnej, najlepiej nieinwazyjnej metody diagnostyki hiperadosteronizmu pierwotnego stymuluje dalszy rozwój badań nad wykorzystaniem w tym celu znaczników radioizotopowych. ^{11}C -metomidat PET/CT, niestety oceniany w badaniach na małych grupach pacjentów, wydaje się być czułym i specyficznym testem do oceny lateralizacji wydzielania aldosteronu (29, 30).

HIPERKORTYZOLEMIA

Scyntygrafia z norcholesterolem odgrywa zasadniczą rolę w diagnostyce guzów obustronnych, przebiegających z hiperkortyzolemią (2). Jeżeli decydujemy się na leczenie chirurgiczne, to musimy pamiętać o tym, że obustronna adrenalectomia, powodując jatrogenną niedoczynność nadnerczy, jest zabiegiem okaleczającym. Decyzja o adrenalectomii jednostronnej niesie za sobą konieczność wyboru strony operowanej. Jednostronny wychwyty w scyntyigrafii NP-59 świadczy o tym, że tylko jedno nadnercze jest nadczynne i to ono musi zostać usunięte. Badanie to jest istotne zwłaszcza w przypadku zbliżonej wielkości zmian w obu nadnerczach (< 1 cm) (16). Jednostronny wychwyty znacznika prognozuje niedoczynność drugiego nadnercza po

operacji, która jest ostatecznym dowodem na skuteczność leczenia (31-33). Symetryczny wychwyty znacznika sugeruje obustronną aktywność wydzielniczą (np. w przebiegu AIMAH) – nawet w przypadkach, gdy badanie TK ujawnia guzek/guzki tylko w jednym nadnerczu.

W przypadkach jawnych klinicznie, w których wydzielanie ACTH jest zahamowane przez kortyzol pochodzący z jednego z nadnerczy, drugi – niewydzielający gruczoł – nie wychwytyje znacznika. Nie ma wówczas żadnego uzasadnienia dla użycia deksametazonu w przygotowaniu do badania. Odmierna sytuacja ma miejsce w przypadkach podklinicznej hiperkortyzolemii, zwłaszcza gdy rozpoznanie jest wątpliwe (ryc. 6). Wówczas scyntygrafia z norcholesterolem może służyć nie tylko zlokalizowaniu ogniska nadmiernego wydzielania kortyzolu, ale potwierdza prawdziwość rozpoznania (16, 31). Jeżeli rozpoznanie hiperkortyzolemii było fałszywie dodatnie, to w warunkach hamowania deksametazonem nie uwidocznimy wychwyty w nadnerczach. Obustronne symetryczne gromadzenie znacznika jest natomiast typowym obrazem dla ACTH-zależnego rozrostu kory nadnerczy, wtórnego do choroby Cushinga lub zespołu ektopowego wydzielania ACTH. Z kolei całkowity brak wychwyty w nadnerczach przy obrazie klinicznym zespołu Cushinga przemawia (po wykluczeniu zaburzającej wychwyty ciężkiej hiperlipidemii) za jatrogenną przyczyną stwierdzanych zaburzeń. U osób po operacji obustronnej adrenalectomii, z przetrwałym zespołem Cushinga, scyntygrafia NP-59 umożliwia uwidocznienie pozostałości nadnerczy, niewidocznych przy pomocy obrazowania innymi metodami (14).



Ryc. 6. Scyntygrafia NP-59 (w warunkach hamowania deksametazonem). Obraz planarny u pacjentki z podkliniczną hiperkortyzolemią i hormonalnie czynnym gruczolakiem prawego nadnercza (strzałki)

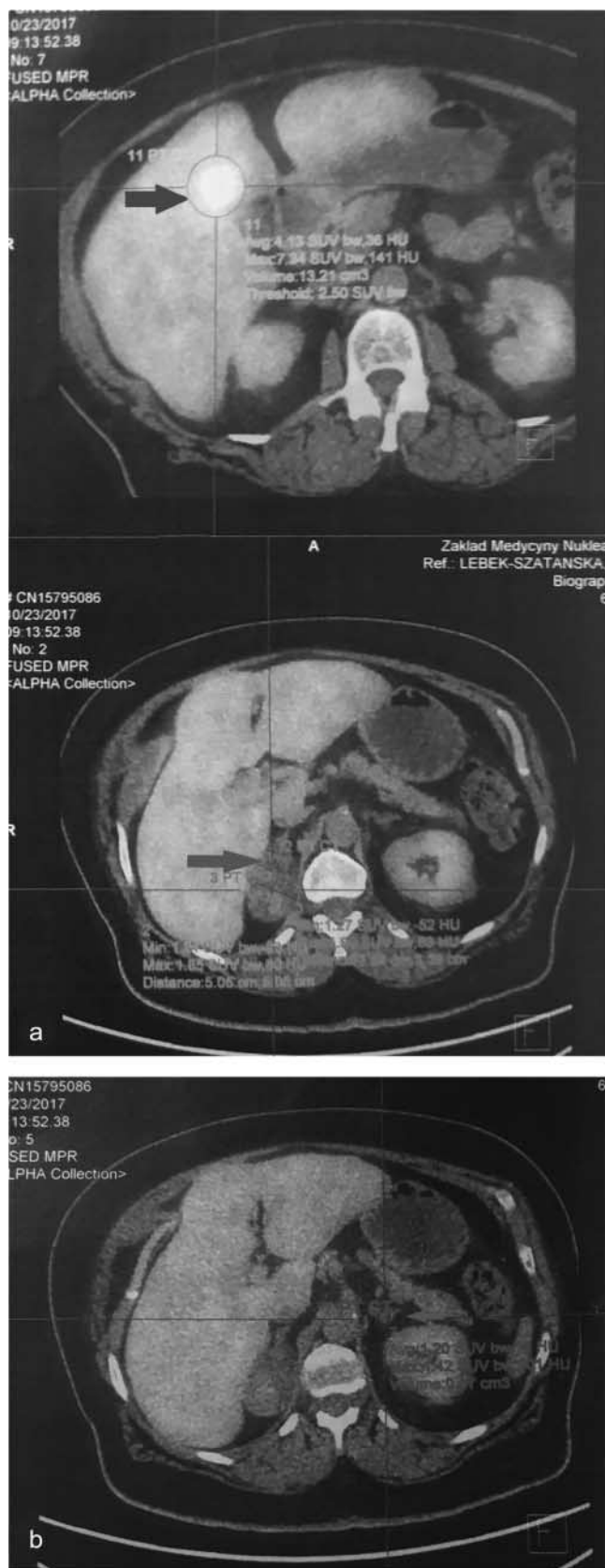
Pomimo wielu lat stosowania tej metody, przydatność scyntyigrafii NP-59 w rzadkich chorobach kory nadnerczy wymaga wciąż dokładnej ewaluacji. W retrospektywnej pracy Vezzosi i wsp. była ona jednym z elementów kompleksowej oceny obrazowej w grupie kilkunastu pacjentów z pierwotnym pigmentowanym mikroguzkowym rozrostem kory nadnerczy (PPNAD), z których większość przechodziła następnie obustronną adrenalectomię (34). U wszystkich osób scyntygrafia

potwierdziła chorobę obu nadnerczy, u części – wychwyt był asymetryczny (związany m.in. z obecnością, oprócz mikroguzków, także zmian większych niż 1 cm). Zalecana całkowita adrenalectomia jako postępowanie okaleczające pozostaje decyzją trudną i z tego powodu w PPNAD wykonywaną czasem dwuetapowo. Niestety konstrukcja badania nie pozwoliła w tej pracy na ocenę, czy usunięcie w pierwszym etapie nadnercza po stronie z bardziej intensywnym wychwytem znacznika niesie dla pacjentów korzyść kliniczną i możliwość uniknięcia nawrotu hiperkortyzolemii (w literaturze opisywano przypadki remisji po usunięciu tylko jednego nadnercza). Jednak wobec bardzo zróżnicowanego fenotypu obrazowego nadnerczy z PPNAD w TK (od prawidłowej morfologii do obecności jednego lub kilku guzków, imitujących pojedynczą zmianę lub rozrost makroguzkowy), scyntygrafia pozostaje badaniem bardzo użytecznym w celu potwierdzenia obustronnego charakteru choroby.

INCYDENTALOMA NADNERCZY

Wykrywalność zmian o typie incydentaloma nadnerczy w TK wynosi od 0,4 do 5%, a rozwój technik obrazowych będzie najpewniej zwiększał ten odsetek, przybliżając go do częstości występowania AI w badaniach pośmiertnych (co najmniej 10% populacji) (3, 20). Około 4% AI jest jawnie czynnych hormonalnie, podkliniczne wydzielanie kortyzolu jest natomiast o wiele częstsze i dotyczy ok. 20-30% przypadków (35). Tzw. subkliniczny hiperaldosteronizm nie został do tej pory dobrze zdefiniowany i częstość jego występowania nie jest znana. Rola scyntygrafii z norcholesterolem w diagnostyce guzów czynnych hormonalnie została omówiona powyżej. W przypadku guzów zarówno wydzielających, jak i niewydzielających, badaniem o kilku istotnych zastosowaniach jest PET/CT.

Ryzyko złośliwości incydentaloma nadnerczy zależy w dużej mierze od jego wielkości – jest niewielkie (poniżej 2%) w guzkach mniejszych niż 4 cm, ale już ok. 25% w zmianach przekraczających 6 cm (36). Przypadkowo wykryta masa w nadnerczu u pacjenta ze stwierdzoną chorobą nowotworową stanowi przerzut w 32-73% przypadków, a bez takiego wywiadu w mniej niż 20% (7). Choć przerzuty stanowią większość złośliwych zmian w nadnerczach (nadnercze jest częstym miejscem przerzutów z uwagi na swoje bogate unaczynienie), nie można zapominać o rzadszych guzach złośliwych – z nadnerczy może wywodzić się chłoniak, mięsaki, a nawet czerniak. U pacjentów z incydentaloma, PET z ¹⁸F-FDG jest przydatna do odróżnienia zmian łagodnych od złośliwych, zwłaszcza wówczas, gdy obraz tych zmian w TK i MR jest niejednoznaczny (ryc. 7). Metser i wsp. stwierdzili, iż kryterium SUV_{max} równe 3,1 zapewnia 98,5% czułość i 92% swoistość w odróżnianiu zmian złośliwych od łagodnych gruczolaków (37). SUV_{max} dla zmian metastatycznych jest o wiele wyższy niż ta granica i wynosi średnio 8,4, a wskaźnik SUV_{ratio} nadnercza-wątroba – średnio 3,0 (38). Podobne wartości szacowano dla raka kory nadnerczy – z SUV_{max} średnio 7,3,



Ryc. 7a, b. PET z ¹⁸F-FDG u 60-letniej pacjentki ze świeżo rozpoznanym rakiem pęcherzyka żółciowego (fioletowa strzałka) oraz incydentaloma obu nadnerczy (czerwone strzałki): prawego o wymiarach 46 x 39 mm, lewego o wymiarach 10x13 mm, o niejednoznacznym fenotypie obrazowym (w TK i MR) – ocena przedoperacyjna. Otrzymany wynik SUV_{max} 1,9 dla guzka prawego nadnercza oraz 1,4 dla guzka lewego nadnercza wyklucza obecność przerzutów w nadnerczach

a $SUV_{ratio} > 1,7$, demonstrując jednocześnie (choć nie we wszystkich pracach) niekorzystne rokowanie u pacjentów z $SUV_{max} > 10$ (7). Trzeba jednak pamiętać, iż procedura ta nie jest bezbłędna. Fałszywie ujemne wyniki mogą mieć miejsce w przypadku guzów bardzo małych (< 10 mm), zmian pokrwotocznych czy z obszarami martwicy, guzów o niskim metabolizmie glukozy (np. raka oskrzelowo-pęcherzykowego czy rakowiaka) oraz po chemioterapii. Z drugiej strony, fałszywie dodatnie rozpoznanie zmian złośliwych w PET mogą dawać gruczolaki nadnerczy, ACTH-zależny i ACTH-niezależny rozrost guzkowy, łagodne pheochromocytoma, choroby naciekowe i zapalne nadnerczy, myelolipoma, ganglioneuroma, onkocytoma, a także brunatna tkanka tłuszczowa przynadnerczowa (7).

RAK KORY NADNERCZA (ACC)

Choć historycznie opisywano rzadkie przypadki, gdy w scyntygrafii NP-59 udało się uwidocznic zarówno raka kory nadnercza, jak i jego przerzuty (14), przydatność

medycyny nuklearnej w diagnostyce i monitorowaniu przebiegu choroby tych pacjentów dotyczy raczej wspomnianych już wcześniej badań PET. Wykonywanie PET z ^{18}F -FDG w celu lepszej przedoperacyjnej oceny guza u pacjentów z podejrzeniem ACC jest wciąż tematem dyskusji i najpewniej dotyczy wybranych sytuacji (39, 40). Z kolei po adrenalektomii z powodu raka ^{18}F -FDG-PET jest przydatna w różnicowaniu wznowy miejscowej ze zmianami pooperacyjnymi i tkanką bliznowatą, jak również w diagnostyce zmian sugerujących istnienie przerzutów odległych. Interpretując wynik tego badania u pacjentów z ACC w trakcie uzupełniającego leczenia mitotanem, trzeba brać pod uwagę obserwacje, iż może on zwiększać wychwyt radioznacznika w pozostawionym, zdrowym nadnerczu (41, 42). Trwają badania nad wykorzystaniem PET z ^{11}C -metomidatem i innymi radiofarmaceutykami tego typu. Obiecujące są prace nad stosowaniem terapii „gorącym izotopem” – jodometomidatem – u pacjentów z rozszanym rakiem nadnercza, zwłaszcza w sytuacjach wyczerpania innych opcji terapeutycznych (20).

PIŚMIENNICTWO

- Graban W, Kobylecka M, Królicki L: Medycyna nuklearna. [W:] Pruszyński B (red.): Radiologia. Diagnostyka obrazowa: rtg, TK, USG, MR i medycyna nuklearna. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005.
- Więcek A, Januszewicz A, Narkiewicz K, Prejzbisz A: Diagnostyka nadciśnienia tętniczego. [W:] Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E et al. (red.): Hipertensjologia: patogeneza, diagnostyka i leczenie nadciśnienia tętniczego. Medycyna Praktyczna, Kraków 2015.
- Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. by Elsevier. Section IV Adrenal Cortex and Endocrine Hypertension.
- Taïeb D, Timmers HJ, Hindî E et al.: European Association of Nuclear Medicine: EANM 2012 guidelines for radionuclide imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012; 39(12): 1977-1995.
- Artiko V, Afgan A, Petrović J et al.: Evaluation of neuroendocrine tumors with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC TOC. Nucl Med Rev Cent East Eur 2016; 19(2): 99-103.
- Madrzak D, Mikołajczak R, Kamiński G: Influence of PET/CT ^{68}Ga somatostatin receptor imaging on proceeding with patients, who were previously diagnosed with ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC SPECT. Nucl Med Rev Cent East Eur 2016; 19(2): 88-92.
- Kandathil A, Wong KK, Wale DJ et al.: Metabolic and anatomic characteristics of benign and malignant adrenal masses on positron emission tomography/computed tomography: a review of literature. Endocrine 2015; 49(1): 6-26.
- Ruffini V, Treglia G, Castaldi P et al.: Comparison of metaiodobenzylguanidine scintigraphy with positron emission tomography in the diagnostic work-up of pheochromocytoma and paraganglioma: a systematic review. Q J Nucl Med Mol Imaging 2013; 57(2): 122-133.
- Ilias I, Chen CC, Carrasquillo JA et al.: Comparison of ^{68}F -fluorodopamine PET with ^{123}I -metaiodobenzylguanidine and ^{111}In -pentetate scintigraphy in localization of nonmetastatic and metastatic pheochromocytoma. J Nucl Med 2008; 49(10): 1613-1619.
- van der Harst E, de Herder WW, Bruining HA et al.: [^{123}I]metaiodobenzylguanidine and [^{111}In] octreotide uptake in benign and malignant pheochromocytomas. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86(2): 685-693.
- Chang CA, Pattison DA, Tothill RW et al.: ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT in Paraganglioma and Pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. Cancer Imaging 2016; 16(1): 22.
- Johnbeck CB, Knigge U, Kjær A: PET tracers for somatostatin receptor imaging of neuroendocrine tumors: current status and review of the literature. Future Oncol 2014; 10(14): 2259-2277.
- Fikri AS, Kroiss A, Ahmad AZ et al.: Localization and prediction of malignant potential in recurrent pheochromocytoma/paraganglioma (PCC/PGL) using ^{18}F -FDG PET/CT. Acta Radiol 2014; 55(5): 631-640.
- Rubello D, Bui C, Casara D et al.: Functional scintigraphy of the adrenal gland. Eur J Endocrinol 2002; 147(1): 13-28.
- Spyridonidis TJ, Apostolopoulos DJ: Is there a role for nuclear medicine in diagnosis and management of patients with primary aldosteronism? Hell J Nucl Med 2013; 16(2): 134-139.
- Bednarek-Papierska L: Taktyka postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w przypadku obustronnych incydentaloma nadnerczy przebiegających z podkliniczną hiperkortyzolemią. Post Nauk Med 2013; 3: 1-46.
- Di Martino M, Garcia Sanz I, Muñoz de Nova JL et al.: NP-59 test for preoperative localization of primary hyperaldosteronism. Langenbecks Arch Surg 2017; 402(2): 303-308.
- Chen YC, Chiu JS, Wang YF: NP-59 SPECT/CT imaging in stage 1 hypertensive and atypical primary aldosteronism: a 5-year retrospective analysis of clinicolaboratory and imaging features. Scientific World Journal 2013; 2013: 317934.
- Spyridonidis T, Giannakenas C, Lakiotis V, Apostolopoulos DJ: Adverse reactions following NP-59 administration. Nucl Med Commun 2008; 29(8): 749-750.
- Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R et al.: Targeted Molecular Imaging in Adrenal Disease-An Emerging Role for Metomidate PET-CT. Diagnostics (Basel) 2016; 6(4): pii: E42.
- Funder JW, Carey RM, Mantero F et al.: The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2016; jc20154061.
- Bardet S, Chamontin B, Douillard C et al.: SFE/SFHTA/AFCE consensus on primary aldosteronism, part 4: Subtype diagnosis. Ann Endocrinol (Paris) 2016; 77(3): 208-213.
- Chen YC, Su YC, Chiu JS, Tseng CE: Diagnosis of primary aldosteronism in chronic kidney disease by I-131 NP-59 SPECT/CT imaging. Clin Nucl Med 2012; 37(2): e30-2.
- Nakahama H, Fukuchi K, Yoshihara F et al.: Efficacy of screening for primary aldosteronism by adrenocortical scintigraphy without discontinuing antihypertensive medication. Am J Hypertens 2003; 16(9 Pt 1): 725-728.
- Simon DR, Palese MA: Noninvasive adrenal imaging in hyperaldosteronism. Curr Urol Rep 2008; 9(1): 80-87.
- Nomura K, Kusakabe K, Maki M et al.: Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. J Clin Endocrinol Metab 1990; 71(4): 825-830.
- Wong KK, Gandhi A, Vigiante BL et al.: Endocrine radionuclide scintigraphy with fusion single photon emission computed tomography/computed tomography. World J Radiol 2016; 8(6): 635-655.
- Wong KK, Chondrogianis S, Fuster D et al.: Additional value of hybrid SPECT/CT systems in neuroendocrine tumors, adrenal tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. Rev Esp Med Nucl Imagen Mol 2017; 36(2): 103-109.
- Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ: Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2015; 22(3):150-156.
- Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K et al.: Evaluation of the sensitivity and specificity of (^{11}C)-metomidate positron emission tomography (PET)-CT

- for lateralizing aldosterone secretion by Conn's adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(1): 100-109.
31. Katabami T, Ishii S, Obi R et al.: Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas. *Endocr J* 2016; 63(12): 1123-1132.
 32. Papierska L, Ćwikła J, Rabijewski M: Adrenal ¹³¹I-6β-iodomethylnorcholesterol scintigraphy in choosing the side for adrenalectomy in bilateral adrenal tumors with subclinical hypercortisolemia. *Abdom Imaging* 2015; 40(7): 2453-2460.
 33. Yu KC, Alexander HR, Ziessman HA et al.: Role of preoperative iodocholesterol scintiscanning in patients undergoing adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Surgery* 1995; 118(6): 981-986; discussion 986-987.
 34. Vezzosi D, Tenenbaum F, Cazabat L et al.: Hormonal, Radiological, NP-59 Scintigraphy, and Pathological Correlations in Patients With Cushing's Syndrome Due to Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease (PPNAD). *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(11): 4332-4338.
 35. Terzolo M, Bovio S, Reimondo G et al.: Subclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34(2): 423-439.
 36. Mansmann G, Lau J, Balk E et al.: The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocr Rev* 2004; 25(2): 309-340.
 37. Metser U, Miller E, Lerman H et al.: ¹⁸F-FDG PET/CT in the evaluation of adrenal masses. *J Nucl Med* 2006 ;47(1): 32-37.
 38. Watanabe H, Kanematsu M, Goshima S et al.: Adrenal-to-liver SUV ratio is the best parameter for differentiation of adrenal metastases from adenomas using ¹⁸F-FDG PET/CT. *Ann Nucl Med* 2013; 27(7): 648-653.
 39. Taieb D, Sebag F, Pacak K: A Large Adrenal Tumor With Marked ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Uptake. *JAMA* 2017; 318(1): 84-85.
 40. O'Neil B, Lowrance WT, Heilbrun ME: PET Scans With ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose to Diagnose Adrenal Tumors. *JAMA* 2017; 318(16): 1614.
 41. Mpanaka I, Lyra VD, Kaltsas G, Chatziioannou SN: High ¹⁸F-FDG uptake by the remaining adrenal gland four months after surgery and initiation of mitotane treatment in two patients with adrenocortical carcinoma. *Hell J Nucl Med* 2011; 14(2): 168-172.
 42. Leboulleux S, Deandreis D, Escourrou C et al.: Fluorodesoxyglucose uptake in the remaining adrenal glands during the follow-up of patients with adrenocortical carcinoma: do not consider it as malignancy. *Eur J Endocrinol* 2011; 164(1): 89-94.

otrzymano/received: 10.11.2017
zaakceptowano/accepted: 30.11.2017