

Diagnostyka gruczolaków przysadki techniką PET z ^{11}C -metioniną

Diagnostics of pituitary adenomas using ^{11}C -methionine PET

Sebastian Osiecki, Mirosław Dziuk

Zakład Medycyny Nuklearnej WIM CSK MON WIM; kierownik: dr hab. n. med. Mirosław Dziuk

Streszczenie. Złotym standardem w diagnostyce gruczolaków przysadki jest badanie rezonansu magnetycznego. W szczególnych przypadkach, takich jak zmiany pooperacyjne, mnogie gruczolaki lub ektopowe wydzielanie hormonów przysadki, badanie to może jednak nie być wystarczające. Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej z użyciem ^{11}C -metioniny jest nieinwazyjną metodą obrazowania, która pozwala zobrazować metabolizm zmiany. Wyniki badań z ostatnich lat wskazują na dużą czułość i swoistość metody oraz jej przydatność we wskazywaniu zmiany aktywnej lub zróżnicowaniu wznowy i zmian jatrogennych.

Słowa kluczowe: przysadka, gruczolak przysadki, PET, pozytonowa tomografia emisyjna, metionina, choroba Cushinga, akromegalia

Abstract. The gold standard for pituitary adenoma diagnostics is magnetic resonance imaging. In special cases, such as postoperative changes, multiple adenomas or ectopic hormonal activity, this method may be insufficient. Positron emission tomography with ^{11}C -methionine is a non-invasive imaging scan, that allows to visualize lesion metabolism. Results of studies from recent years indicate high sensitivity and specificity of this method and its usefulness in identifying the active lesion or differentiating recurrence from iatrogenic changes.

Key words: pituitary gland, pituitary adenoma, PET, positron emission tomography, methionine, Cushing's disease, acromegaly

Nadesłano: 20.03.2018. Przyjęto do druku: 25.06.2018

Nie zgłoszono sprzeczności interesów.

Lek. Wojsk., 2018; 96 (3): 265–268

Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

Adres do korespondencji

lek. Sebastian Osiecki

Zakład Medycyny Nuklearnej CSK MON WIM

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa

tel. +48 261 816 129

Wstęp

Gruczolaki przysadki mózgowej to jedno z częściej występujących guzów OUN, stanowiące około 10–15% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych [1,2]. Tradycyjnie rozróżnia się mikrogruczolaki o wielkości ≤ 10 mm i makrogruczolaki wielkości > 10 mm. Dane dotyczące ich występowania w populacji ogólnej są często rozbieżne. Metaanaliza Ezzat i wsp. wskazuje na częstość występowania gruczolaków przysadki na poziomie 16,7%, z czego większość stanowią mikrogruczolaki; występowanie makrogruczolaków w populacji ogólnej szacuje się na 0,16–1,2% [3].

Zazwyczaj są to zmiany łagodne. Aktywne hormonalnie gruczolaki wydzielają na ogół prolaktynę, rzadziej ACTH, hormon wzrostu czy hormony gonadotropowe, sporadycznie TSH. Około 16% wykazuje aktywność mieszaną.

Znaczna część gruczolaków nie wydziela hormonów i poza efektem masy nie ma znaczenia klinicznego [2].

Złotym standardem w diagnostyce gruczolaków przysadki jest rezonans magnetyczny, który pozwala dokładnie ocenić lokalizację i wielkość guza. Zdarzają się jednak przypadki mnogich gruczolaków lub ektopowego wydzielania hormonów przysadki, kiedy jedynie gruczolak lub jeden z gruczolaków przysadki nie jest odpowiedzialny za zaburzenia. Dodatkowo w związku ze stałym podnoszeniem jakości obrazowania badanie rezonansu magnetycznego (MRI) uwidacznia zmiany niemające znaczenia klinicznego – tzw. *incidentaloma*, co (zwłaszcza u osób z niejednoznacznymi wynikami badań hormonalnych) komplikuje proces diagnostyczny i może prowadzić do błędnej decyzji o leczeniu operacyjnym guza przysadki. Można się wówczas posilkować cewnikowaniem zatok skalistych, jednak badanie to ma kilka ograniczeń – przede wszystkim jest inwazyjne

i trudno dostępne. Doniesienia z ostatnich lat wskazują, że alternatywą mogłoby być badanie PET z zastosowaniem ^{11}C -metioniny (MET-PET).

Opis metody

Badanie pozytonowej tomografii emisyjnej (PET) z metioniną znakowaną promieniotwórczym węglem jest nieinwazyjną metodą pozwalającą na obrazowanie guzów OUN, w tym guzów przysadki. ^{11}C -metionina jest farmaceutykiem dobrze wychwytywanym przez większość typów gruczolaka przysadki i względnie słabo wychwytywanym przez otaczające tkanki OUN. Jej wychwyt wskazuje na wzmożony metabolizm aminokwasów. Znacznik podawany jest dożylnie, następnie wykonywana jest rejestracja przez skaner PET. Po komputerowej obróbce uzyskuje się obraz wskazujący na miejsca wzmożonego wychwytu podanego znacznika, odpowiadające w tym przypadku wzmożonemu metabolizmowi aminokwasów. Procedura wiąże się niewielkim narażeniem na promieniowanie. Szacowana dawka efektywna wynosi około $5,2 \mu\text{Sv}/\text{MBq}$ podanego radioznacznika (najczęściej podaje się 200–555 MBq, 4 MBq/kg mc.), co daje około 1,5 mSv dla osoby o masie ciała 70 kg przy dozwolonym rocznym narażeniu 50 mSv.

PET jest badaniem obrazującym funkcję narządu, w przypadku mnogich gruczolaków pozwoli więc na identyfikację aktywnej wydzielniczo zmiany. W przypadku nieistotnej klinicznie zmiany uwidocznionej w MR zastosowanie badania czynnościowego, jakim jest PET, i wykluczenie aktywności hormonalnej tej zmiany może zapobiec niepotrzebnym zabiegom. Dodatkowo badanie całego ciała umożliwi wskazanie źródła ektopowego wydzielania hormonów.

Należy dodać, że zdrowa przysadka również wykazuje w badaniu PET gromadzenie metioniny, jednak w mniejszym stopniu niż gruczolaki.

Zastosowania kliniczne

Choroba Cushinga

Przyczyną choroby Cushinga jest zwiększenie stężenia kortyzolu w surowicy krwi spowodowane nadmiernym wydzielaniem kortykotropiny (ACTH) przez gruczolak przysadki. Ponad 80% guzów przysadki wydzielających ACTH to mikrogruczolaki. Rozpoznanie choroby Cushinga opiera się na stwierdzeniu charakterystycznych objawów choroby oraz wykazaniu laboratoryjnych wykładników ACTH-zależnego zespołu Cushinga pochodzenia przysadkowego. W każdym przypadku konieczne jest obrazowanie przysadki metodą rezonansu magnetycznego [4,5].

W diagnostyce pierwotnej gruczolaków kortykotropowych wyniki MET-PET i MR wykazują dużą zgodność. Zize Feng i wsp. [6] w swojej pracy porównał wyniki badań MRI i PET z wynikami badań histopatologicznych u 43 pacjentów, z czego 15 miało gruczolaki wydzielające ACTH. W grupie 15 badanych u wszystkich osób wykazano wzmożony wychwyt metioniny w przysadce, w większości przypadków odpowiadający uwidocznionemu w MRI gruczolakom. U dwóch badanych w tej grupie wynik MRI był niejednoznaczny; u obydwu obraz PET był zgodny z badaniem histopatologicznym. Ograniczeniami pracy był jej retrospektywny charakter oraz jedynie jakościowa ocena wyników PET.

Zastosowanie MET-PET zarówno w gruczolakach rozpoznanych *de novo*, jak i we wznowie ocenili Kolouri i wsp. [7] Do badania włączono 20 pacjentów: 10 w trakcie pierwotnej diagnostyki, 8 ze wznową. U 2 osób wykazano ektopowe wydzielanie ACTH. W grupie nowo rozpoznanych gruczolaków wzmożony wychwyt metioniny uwidoczniło u 7 na 10 osób, co było zgodne z wynikiem obrazowania techniką szybkiej akwizycji rezonansu magnetycznego i badaniami histopatologicznymi, natomiast w klasycznej rekonstrukcji MR uwidoczniło jedynie cztery zmiany. U wszystkich dziesięciu pacjentów wykonano operację przezklinową. Co ciekawe, z 3 osób z ujemnym wynikiem badania PET tylko jedna odniosła korzyść z zabiegu.

Grupą pacjentów trudną do oceny w badaniu rezonansu magnetycznego są pacjenci z podejrzeniem wznowy, ze względu na niejednokrotnie podobny do wznowy obraz zmian po radioterapii, zmian pooperacyjnych. W badaniu Kolouri i wsp. w grupie pacjentów ze wznową wyniki PET były dodatnie u 5 na 8 osób, podobnie jak wyniki MRI.

Zastosowanie badania PET z metioniną w diagnostyce wznowy gruczolaków przysadki oceniali również Tang i wsp. [8] Do badania włączono 33 pacjentów po operacji przysadki z podejrzeniem wznowy na podstawie badań laboratoryjnych lub obecności zmian w MRI. W tej grupie znalazło się 8 pacjentów zoperowanych z powodu gruczolaka wydzielającego ACTH. Spośród 8 osób tylko u jednej udało się odróżnić gruczolaka od zmian pooperacyjnych w MRI, natomiast wynik PET był dodatni u wszystkich. Na tej podstawie zdecydowano się wykonać zabieg gamma-knife u 6 osób, uzyskując poprawę wyników badań laboratoryjnych u 4 z nich. Należy dodać, że jest to najstarsza z prezentowanych prac (z 2005 r.) i zdolności obrazowania od tamtego czasu uległy poprawie.

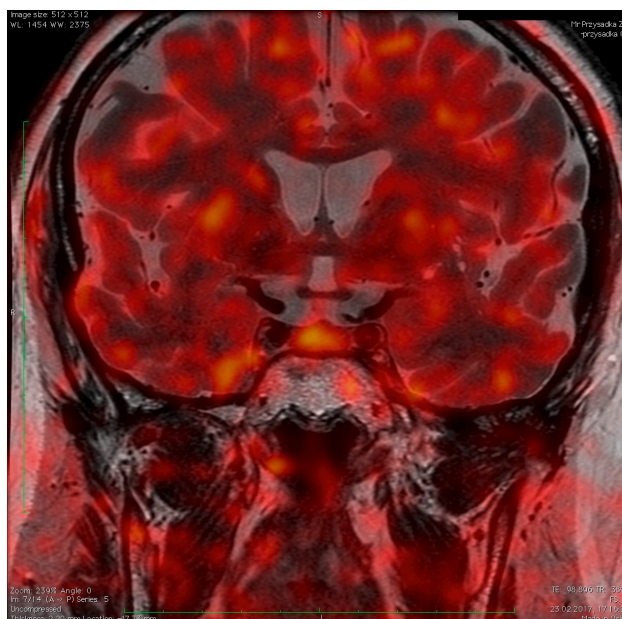
Oprócz oceny jakościowej PET oferuje możliwość ilościowej oceny wychwytu w zmianie poprzez analizę wskaźników SUV. W pracy Ikedy i wsp. [9] spośród 39 pacjentów, którzy przeszli operację przysadki z powodu choroby Cushinga, obecność wydzielającego ACTH gruczolaka przysadki histologicznie potwierdzono

u 35 osób i tę grupę poddano dalszej analizie. Porównywano wykonane przed zabiegiem badanie MRI aparatem 1,5T i 3,0T oraz u 11 osób MET-PET. We wszystkich przypadkach wykazano wzmożony wychwyt metioniny w guzach przysadki, SUV_{max} dla gruczolaków był powyżej poziomu tła i wynosił 1,8–6,9. Wartość SUV_{max} dla samej przysadki mózgowej wyniosła średnio $1,3 \pm 0,23$ – nieco więcej niż u osób zdrowych ($0,74 \pm 0,18$), najprawdopodobniej z powodu zwiększonego wychwytu w guzie.

Jak wspomniano wcześniej, objawy zespołu Cushinga mogą być spowodowane ektopowym wydzielaniem ACTH. PET jest badaniem całego ciała, co pozwala poszukiwać nieprawidłowości poza OUN. W pracy Kolouri i wsp. [7] opisano dwa takie przypadki. Obydwie osoby wykazywały niewielki wychwyt w przysadce mózgowej, u jednej badanie PET wykazało ognisko potwierdzone jako guz neuroendokrynnny, u drugiej zdiagnozowano pierwotnego guza piersi.

Akromegalia

Akromegalia to choroba spowodowana nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu. Leczenie polega na chirurgicznym usunięciu gruczolaka i/lub stosowaniu analogów somatostatyny. Całkowite usunięcie zmiany nie zawsze jest możliwe, zwłaszcza w przypadku makrogruczolaków [10]. Rodriguez-Barcelo i wsp. w swojej pracy [11] ocenili przydatność MET-PET w diagnostyce gruczolaków wydzielających hormon wzrostu w dwóch grupach: 6 osób z pierwotnie rozpoznaną akromegalią (trzy następnie dołączono do drugiej grupy) i 11 osób po leczeniu operacyjnym. Poza analizą wizualną zastosowano metodę półilościową, oceniając stosunek SUV_{max} gruczolaka do SUV_{max} istoty szarej przeciwległej półkuli (SUV_{max}/SUV_{cglm}). Za wartość graniczną przyjęto 1,5. W grupie nieoperowanej zaproponowany wskaźnik był dodatni u osób z makrogruczolakami, ale ujemny u osób z mikrogruczolakami, chociaż ognisko wzmożonego wychwytu korelujące ze zmianami widocznymi w MRI było widoczne we wszystkich przypadkach. Wskazuje to na zależność wychwytu od wielkości zmiany. Większość pacjentów w czasie badania przyjmowała analog somatostatyny. W grupie badanej po zabiegu połowa osób nie miała objawów aktywnej akromegalii. U jednej z tych osób wskaźnik SUV_{max}/SUV_{cglm} był dodatni, u pozostałych zaś ujemny. W tej podgrupie badanie MRI nie wykazało wznowy w żadnym z siedmiu przypadków. W podgrupie z aktywną akromegalią wskaźnik SUV_{max}/SUV_{cglm} był dodatni u sześciu z siedmiu zbadanych osób. W trzech przypadkach wynik MRI nie dawał jednoznacznego rozróżnienia pomiędzy wznową a zmianami pooperacyjnymi. Zarówno czułość, jak i swoistość PET z ^{11}C -metioniną dla wznowy gruczolaka przysadki wydzielającego GH została wyliczona na 86%. W pozostałych pracach Feng i wsp. [6] raportują zgodność wyników MET-PET z materiałem histopatologicznym



Rycina 1. Pacjentka z chorobą Cushinga. Fuzja obrazów MRI i PET. Widoczny obszar wzmożonego wychwytu ^{11}C -metioniny po w prawej stronie przysadki odpowiadający gruczolakowi. Materiał własny.

Figure 1. Patient with Cushing's disease. Fusion of MRI and PET images. Focal uptake of ^{11}C -methionine in the right part of pituitary gland concordant with adenoma location is visible. Own data.

na poziomie 86%. Tang i wsp. [8] w swojej pracy zebrali jedynie 4 osoby ze wznową po leczeniu gruczolaka wydzielającego GH, połowa wyników była zgodna z wynikami MRI, w pozostałych wynik rezonansu był ujemny i decyzje terapeutyczne podjęto na podstawie wyniku PET.

Inne wskazania

Prolactinoma jest najczęściej występującym gruczolakiem przysadki. Mimo to w kontekście badania MET-PET nie poświęca się jej dużo uwagi. Feng i wsp. [6] raportują dużą zgodność wyników MET-PET z materiałem histopatologicznym – na poziomie 100%.

Tang i wsp. [8] wykazali przydatność metody w diagnostyce wznowy *prolactinoma*, uzyskując dodatni wynik u 8 z 10 badanych.

W tej samej pracy znalazło się również jedyne doniesienie na temat MET-PET w gruczolakach wydzielających TSH – najrzadziej spotykanych. W badanej grupie znalazła się jedna osoba ze wznową wtórnej nadczynności tarczycy, wynik PET był u niej dodatni przy ujemnym wyniku MRI.

Podsumowanie

Złotym standardem w diagnostyce obrazowej gruczolaków przysadki jest badanie rezonansu magnetycznego.

W szczególnych przypadkach uzupełnienie diagnostyki może stanowić badanie PET z ^{11}C -metioniną. Literatura na ten temat jest jednak ograniczona, a w dostępnych pracach analizowano małe grupy badanych.

Piśmiennictwo

1. Pyeong-Ho Y, Dong-Ik K, Pyoung J, et al. Pituitary adenomas: early post-operative MR imaging after transsphenoidal resection. *AJNR*, 2001; 22: 1097–1104
2. Bładowska J, Sokolska V, Czapiga E, et al. Postępy w diagnostyce obrazowej przysadki mózgowej i okolicy okołosiodłowej. *Adv Clin Exp Med*, 2004; 13 (4): 709–717
3. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, et al. The prevalence of pituitary adenomas a systematic review. *Cancer*, 2004; 101 (3): 613–619
4. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson BA, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003; 88: 5593–5602
5. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol*, 2010; 163: 9–13
6. Feng Z, He D, Mao Z, et al. Utility of ^{11}C -methionine and ^{18}F -FDG PET/CT in Patients With Functioning Pituitary Adenomas. *Clin Nucl Med*, 2016; 41 (3): e130–134
7. Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, et al. A role for ^{11}C -methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*, 2015; 173: M107–M120
8. Tang BN, Levivier M, Heures M, et al. ^{11}C -methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006; 33 (2): 169–178
9. Ikeda H, Abe T, Watanabe K. Usefulness of composite methionine-positron emission tomography/3.0 tesla magnetic resonance imaging to detect the localization and extent of early-stage Cushing adenoma. *J Neurosurg*, 2010; 112: 750–755
10. Melmed S, Colao A, Barkan A, et al. Acromegaly Consensus Group: Guidelines for acromegaly management: an up-date. *J Endocrinol Metab*, 2009; 94: 1509–1517
11. Rodriguez-Barcelo S, Gutierrez-Cardo A, Dominguez-Paez M, et al. Clinical usefulness of coregistered ^{11}C -methionine positron emission tomography/3-T magnetic resonance imaging at the follow-up of acromegaly. *World Neurosurg*, 2014; 82 (3–4): 468–473