

Обзор
УДК: 616.452-53
<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-1-52-64>

Молекулярная визуализация и радиотераностика опухолей надпочечников

Д.Д. Омельчук¹, М.В. Дегтярев², П.О. Румянцев³

¹Ориуэла, Испания

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия

³Международный медицинский центр «СОГАЗ-Медицина», Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку: Румянцев Павел Олегович, pavelrum@gmail.com

Аннотация. Диагностика опухолей надпочечников улучшилась за последние десятилетия благодаря лабораторным исследованиям и методам анатомической визуализации (УЗИ, КТ, МРТ). В некоторых случаях данные методы позволяют отличить доброкачественную опухоль от злокачественной, а в комбинации с инвазивными методами точность такой диагностики варьируется в пределах от 80 до 100%. Однако в случаях, например, феохромоцитомы или альдостеромы инвазивное вмешательство небезопасно. Гибридные методы молекулярной визуализации, такие как однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), совмещённые с КТ или МРТ, являются одновременно методами анатомической и функциональной (молекулярной) визуализации. Методы молекулярной визуализации являются неинвазивными и безопасными для пациентов, а полученная информация позволяет точнее определиться с активностью, прогнозом и тактикой лечения. Целью данного обзора стал анализ современных методов и алгоритмов молекулярной визуализации и радионуклидной терапии новообразований надпочечников. Методы — систематический обзор литературы на базе открытых литературных источников, в том числе собственного опыта. Стратификация полученных данных по механизму действия радиофармпрепаратов, доказательного опыта применения, а также сравнительный анализ эффективности и доступности методов молекулярной визуализации и радионуклидной терапии.

Ключевые слова: тераностика, молекулярная визуализация, опухоли надпочечников, феохромоцитома, альдостерома, ОФЭКТ/КТ, ПЭТ/КТ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Омельчук Д.Д., Дегтярев М.В., Румянцев П.О. Молекулярная визуализация и радиотераностика опухолей надпочечников. *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(1):52-64. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-52-64.

Personalized molecular visualization and radiotheranostics of adrenal tumors

Omelchuk D.D.¹, Degtyarev M.V.², Rumyantsev P.O.³

¹Orihuela, Spain

²National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

³International Medical Center «SOGAZ-Medicine», St. Petersburg, Russia

Corresponding author: Pavel O. Rumyantsev, pavelrum@gmail.com

Annotation. The diagnosis of adrenal tumors has improved significantly over the past decades thanks to laboratory research and anatomical imaging techniques. In some cases, these methods make it possible to distinguish a benign tumor from a malignant one, and in combination with invasive methods, the accuracy of such diagnostics varies from 80 to 100%. However, in cases of pheochromocytoma, this invasive intervention can induce a hypertensive crisis. Hybrid molecular imaging techniques such as single-photon emission tomography (SPECT) and positron emission tomography (PET), coupled with CT or MRI, have come to the rescue. Molecular imaging techniques are non-invasive and safe for patients, and the information obtained allows you to more accurately determine the optimal treatment tactics. Purpose: in our review, we will try to cover all modern and promising methods of molecular imaging of adrenal formations and radionuclide therapy, which constitute a new trend in the development of nuclear medicine in the world - radiotheranostics (radionuclide therapy based on radionuclide diagnostics). Methods: We conducted a systematic review of the literature obtained from the open databases Scopus and Pubmed describing the latest methods of radiotherapy of adrenal tumors. We then classified the findings based on mechanism of action, point of application, and relevance of radioactive tracers, comparing their effectiveness and availability.

Keywords: theranostics, molecular visualization, adrenal tumors, pheochromocytoma, SPECT, review.

Financing. The study did not have sponsorship.

For citation: Omelchuk D.D., Degtyarev M.V., Rumyantsev P.O. Personalized molecular visualization and radiotheranostics of adrenal tumors. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(1):52-64. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-1-52-64.

Введение

Диагностика опухолей надпочечников значительно улучшилась за последние десятилетия благодаря лабораторным исследованиям и методам анатомической визуализации (УЗИ, КТ, МРТ). По данным аутопсийных исследований, опухоли надпочечников встречаются более чем у 10% населения. Всё чаще они выявляются при обследовании «случайно» (так называемые инциденталомы) и требуют дифференциальной диагностики. Пациенты с образованиями более 1 см могут иметь клиническую манифестацию гиперкортицизма из-за избыточной секреции кортизола (в различных клинических сериях до 12% инциденталом), гиперальдостеронизма (до 7%) и надпочечниковой гиперандрогении (до 11%) или гиперфункции медуллярного слоя, проявляющейся повышенной секрецией катехоламинов (до 11%). Даже при субклиническом гиперкортицизме, как минимум 20% несекретирующих, по данным гормональных исследований, аденом надпочечников могут продуцировать глюкокортикоиды и давать тяжелые поздние осложнения [1].

Традиционно, когда имеется клиническое подозрение на патологию надпочечников, диагностический алгоритм начинается с лабораторных анализов гормонов с последующей визуализацией на УЗИ и методами кросс-секционной визуализации (КТ, МРТ). В некоторых случаях данные методы позволяют отличить доброкачественную опухоль от злокачественной, а в комбинации с тонкоигольной биопсией точность такой диагностики варьирует в пределах от 80 до 100%. Однако в случаях феохромоцитомы это инвазивное вмешательство может индуцировать возникновение гипертензивного криза.

На помощь пришли гибридные методы молекулярной визуализации, такие как однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) и позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), сопряженные с КТ или МРТ. Методы молекулярной визуализации являются неинвазивными и безопасными для пациентов, а полученная информация позволяет точнее определиться с оптимальной тактикой лечения. В случае опухолей мозгового слоя надпочечников и хромаффинных опухолей вненадпочечниковой локализации (параганглиома, нейробластома) для диагностики с успехом применяются радиофармпрепараты (РФП) на основе метайодбензилгуанидина (МЙБГ), меченные ^{123}I или ^{124}I , а для лечения МЙБГ- ^{131}I HSA (Азедра, Progenics), а также РФП на основе соматостатин-рецепторных лигандов: диагностика с $^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC, Тектритид (ОФЭКТ/КТ) или ^{68}Ga -DOTA-TATE/NOC/TOC (ПЭТ/КТ), а терапия ^{177}Lu -DOTA-TATE (Лютатера, AAA-Novartis). При синдроме Кушинга, альдостероме, андроген-синтезирующих опухолях применяется ОФЭКТ/КТ с ^{131}I -норхолестеролом (^{131}I -NP59), при подозрении на альдостерому — ПЭТ/КТ с ^{11}C -метомидатом (^{11}C -МТО) и ^{18}F -CXCR-4. Многообещающие результаты продемонстрированы при ПЭТ/КТ с ^{18}F – AldoView, селективного к детекции фермента альдостерон-синтазы (CYP11B2), гиперактивного при альдостероме. При подозрении на злокачественную природу опухоли (адренокортикальный рак) при диагностике используется ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ).

В обзоре мы попытаемся охватить все современные и перспективные методы молекулярной визуализации

образований надпочечников и радионуклидной терапии, которые составляют новый тренд развития ядерной медицины в мире — радиотераностику (радионуклидную терапию на основе радионуклидной диагностики).

Методы

Мы провели систематический обзор литературы, полученной из открытых баз данных Scopus и Pubmed, описывающей новейшие методы радиотераностики опухолей надпочечников. Затем мы классифицировали полученные данные на основе механизма действия, точки приложения и актуальности радиоактивных трейсеров, сравнив их эффективность и доступность.

123-МЙБГ и 131-МЙБГ (МетайодБензилГуанидин)

Метайодбензилгуанидин (МЙБГ) представляет собой аналог адренергического нейротрансмиттера норэпинефрина, который активно захватывается тканями с симпатической иннервацией (например, сердце, слюнные железы), а также опухолями нервной системы или нейроэндокринной природы, секретирующими транспортер эpineфрина. Захват МЙБГ нейроэндокринными клетками протекает по активному и пассивному механизму: активный захват МЙБГ обусловлен натрий-зависимым переносом трейсера через плазматическую мембрану симпатомедуллярных тканей, где, при содействии моноаминных транспортеров 1 и 2 типа, он накапливается в везикулах; пассивный захват представляет собой диффузию через плазмолемму [2]. В течение 24 часов после инъекции 50% РФП выделяется с мочой, а через 4 суток — уже около 90%, при условии нормальной работы почек. Наибольший захват МЙБГ опухолями наблюдается в интервале 24–96 часов после инъекции [3]. В 1994 г. препарат ^{131}I -МЙБГ, также называемый йобенгуан I-131, был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration (FDA)) в качестве визуализирующего агента, а в 2008 г. ^{123}I -МЙБГ — как трейсер для визуализации опухолей, в частности, для первичных или метастатических феохромоцитом (ФХ) и нейробластом [4] (рис. 1).

К абсолютным противопоказаниям терапии с ^{131}I -МЙБГ относятся беременность, кормление грудью, терминальная стадия почечной недостаточности, предположительная продолжительность жизни менее 3 месяцев [2].

Для диагностики и лечения хромаффинных опухолей надпочечников и нейробластом используются преимущественно МЙБГ с йодом-123 и -131. ^{124}I -МЙБГ применяется для визуализации нейробластом, для повышения чувствительности за счет ПЭТ и дозиметрических исследований [5], однако может быть использован и для инструментальной диагностики ФХ [6]. Несмотря на более высокое качество и информативность ПЭТ с ^{124}I -МЙБГ, в сравнении с $^{123/131}\text{I}$ -МЙБГ его применение ограничено в связи с недостаточной оснащённостью медицинских центров [6,7].

При диагностике ФХ скintiграфия с ^{123}I -МЙБГ отличается высокой специфичностью (>95%) при показателях чувствительности 77–90%, поэтому используется для верификации метастатической ФХ у пациентов с

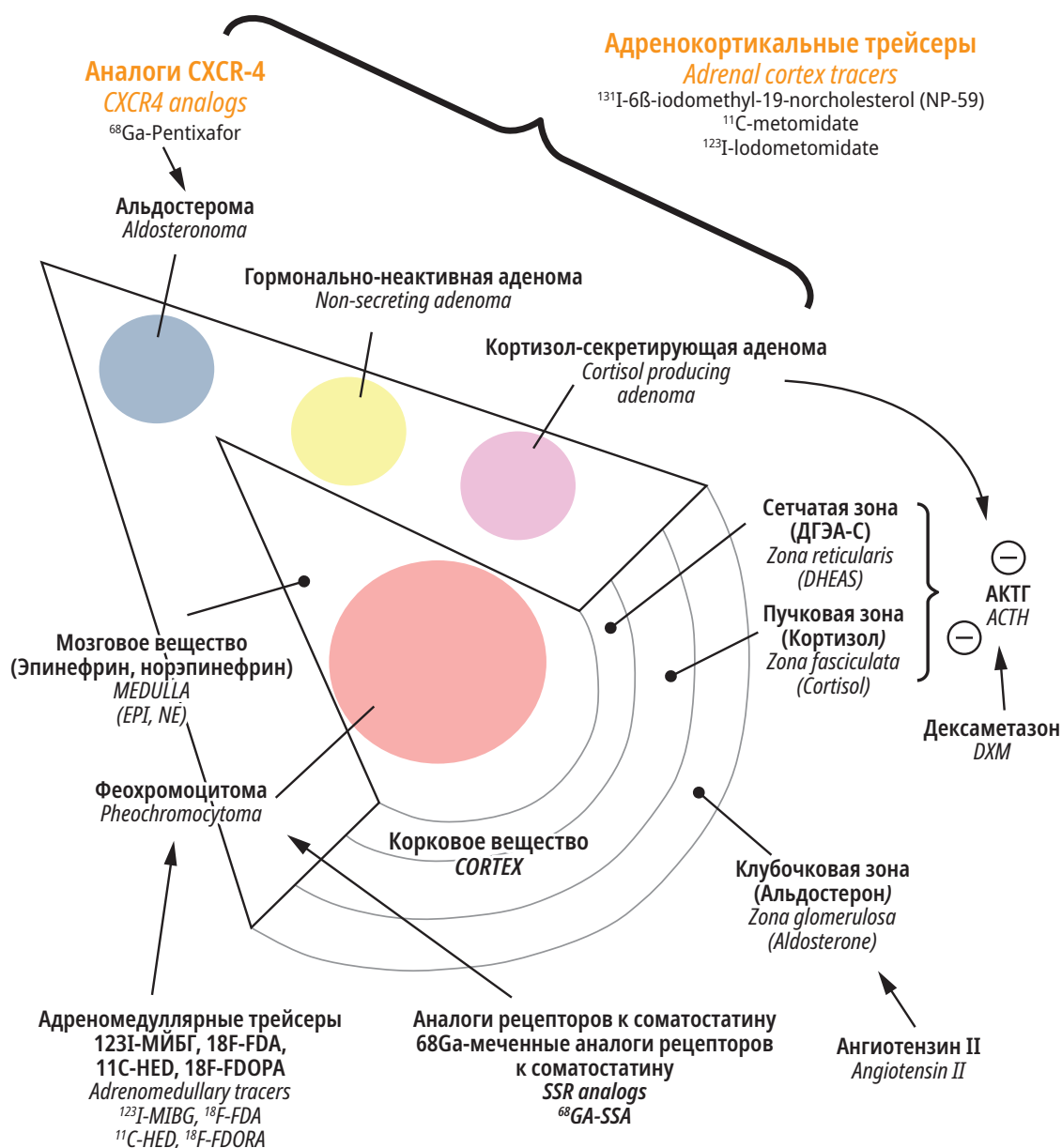


Рисунок 1. Применение трейсеров в зависимости от локализации и типа опухоли надпочечников (Адаптировано из Sundin et al: A Clinical Challenge: Endocrine and Imaging Investigations of Adrenal Masses. 2021)

Figure 1. Application of tracers depending on the location and type of adrenal tumor (Adapted from Sundin et al: A Clinical Challenge: Endocrine and Imaging Investigations of Adrenal Masses. 2021)

неинформативными результатами КТ и МРТ исследований, а также среди пациентов с наследственными или семейными формами заболевания [8]. ^{123}I -МИБГ также используется для диагностики и стадирования паранеоплазм (ПН), однако чувствительность скинтиграфии с МИБГ в этом случае значительно ниже (28–100%) в сравнении с ФХ [9]. Наличие SDHx-мутации значительно снижает чувствительность скинтиграфии с ^{123}I -МИБГ при диагностике ПН (30,8% по сравнению с 61,5% для sstr-скинтиграфией и 46,2% при нативном КТ) [10]. При сравнении информативности ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -МИБГ и ПЭТ/

КТ с ^{68}Ga -DOTATATE уровень обнаружения НЭО надпочечников был выше у ^{68}Ga -DOTATATE (96,7% против 23,3% для ^{123}I -МИБГ) [11]. Данная корреляция сохраняется и при исследовании вненадпочечниковых ПН [12]. В настоящее время оптимальной тераностической концепцией ведения НЭО надпочечников считается визуализация обоими РПП: ^{68}Ga -DOTATATE и ^{123}I -МИБГ. Это определяет выбор тактики дальнейшей терапии: лечение ^{131}I -МИБГ в большей степени оправдано для ^{123}I -положительных опухолей [13–14]; в случае мозаичного захвата РПП опухолями вследствие гетерогенной

структуры может рассматриваться радиотаргетная терапия (^{131}I -МЙБГ HSA и ^{177}Lu -DOTATATE) наряду с лучевой терапией [15].

^{131}I -МЙБГ как бета- и гамма-эмиттер используется в качестве антиопухолевого препарата ПГ, ФХ и нейроэндокринных опухолей (НЭО). Согласно ряду исследований, частичный радиологический ответ развивается у 10–34% пациентов, а контроля заболевания достигают 30–92% пациентов [16]. При средней разовой дозе ^{131}I -МЙБГ, равной 5,8 ГБк (158 мКи), и суммарной дозе 18,1 ГБк (490 мКи) опухолевый ответ отмечается у 30% пациентов со злокачественной ФХ, гормональный ответ — у 46% и клиническое улучшение — у 76% [17]. В другом исследовании была изучена эффективность терапии ^{131}I -МЙБГ метастатических форм ПГ: разовая доза варьировалась от 492 до 1160 мКи, а суммарная — от 492 до 3191 мКи. Доля пациентов с достигнутым полным или частичным опухолевым ответом составила 22% в совокупности с 43% пациентов со стабилизацией заболевания. Средняя 5-летняя выживаемость составила 64% [18].

Одним из недостатков ^{131}I -МЙБГ является низкая концентрация радиоактивного йода: более 99% молекул МЙБГ не связаны с йодом-131, что снижает активность препарата (3,3 мКи/мг или 123,3 МБк/мг) [19]. Введение высоких активностей МЙБГ приводит к избыточной конкуренции за транспортер обратного захвата норэпинефрина и, как следствие, снижению обратного захвата катехоламинов, повышению их концентрации и потенциальному развитию жизнеугрожающих состояний (гипертонические кризы) [18]. В связи с этим был разработан МЙБГ высокой удельной активности (High Specific Activity, HSA MIBG), получаемый в результате запатентованной технологии твердофазного замещения Ultratrace. В отличие от привычного ^{131}I -МЙБГ данный РФП почти не содержит свободного йода-131 [3]. Более высокая концентрация йод-связанного МЙБГ позволила снизить дозу препарата, сохранив его противоопухолевую активность и значительно снизив частоту побочных эффектов [19–20].

При сравнении терапии ПГ с ^{131}I -МЙБГ и ^{177}Lu или ^{90}Y -меченными радиопептидами (пептидная рецепторная радионуклидная терапия, ПРРТ - PRRT) более высокие показатели опухолевого ответа и суммарной выживаемости отмечались в группе PRRT [21].

В последнее время активно изучается новый трейсер, который также может быть использован для терапии НЭО — ^{211}At метаастатобензилгуанидин (^{211}At -MABG). ^{211}At -MABG является альфа-эмиттером, разрушающим клетки опухоли с помощью цитотоксического действия альфа-излучения на генетический аппарат клетки. Глубина поражения ^{211}At не превышает 100 мкм, что снижает вероятность побочных эффектов и делает ^{211}At -MABG отличным кандидатом для таргетной радионуклидной терапии опухолей [22].

ПРРТ (Пептид-Рецепторная Радионуклидная Терапия)

Ранее скintiграфия с ^{111}In -пентетреотидом (Октреоскан) была основным методом визуализации НЭО с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов. Это было не очень удобно ввиду того, что индий-111 производится

на ректоре и его необходимо заказывать. В настоящее время для ОФЭКТ-визуализации в РФ доступен Тектро-тид ($^{99\text{mTc}}$ -HYNIC-TOC), который можно изготовить с использованием генератора технеция, всегда доступного в любой лаборатории радионуклидной диагностики. Для более высокого разрешения при поиске опухоли небольших размеров назначается ПЭТ/КТ ^{68}Ga -DOTATATE, NOC, TOC [23–24]. Для визуализации опухолей с гиперэкспрессией соматостатиновых рецепторов наиболее эффективным ПЭТ трейсером является ^{68}Ga -DOTA-TATE (93% — доля обнаруженных образований), в сравнении с ^{18}F -DOPA (80%), ^{18}F -ФДГ (74%) и $^{123/131}\text{I}$ -МЙБГ скintiграфией (38%) [25]. Существует три разновидности ^{68}Ga -DOTA-SST — DOTATATE, DOTATOC и DOTANOC, — каждая из которых обладает высокой аффинностью к рецепторам соматостатина, однако, как наиболее эффективный, зарекомендовал себя ^{68}Ga -DOTATATE [26]. В исследовании Gild et al. чувствительность ^{68}Ga -DOTATATE ПЭТ/КТ составила 84% для ФХ и 100% для ПГ (рис.1) [27]. Более того, ^{68}Ga -DOTATATE ПЭТ/КТ более успешно визуализировал опухоли у SDHx-пациентов (96,2%), нежели ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ (91,4%) и $^{123/124}\text{I}$ -МЙБГ ОФЭКТ/КТ (30,4%) [28]. Согласно ряду исследований, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTA-SSA должна рассматриваться как первостепенный диагностический инструмент для визуализации ПГ головы и шеи, спорадических ФХ, SDHx-положительных случаев, внемозжечочковых ПГ и метастатических ПГ и ФХ [25, 29–36]. ^{68}Ga -DOTATATE играет важную роль в тераностике НЭО и, в частности, ФХ и ПГ, так его как высокий захват опухолью предполагает возможность успешной ПРРТ на основе изотопов лютеция-177 и иттрия-90. Согласно одному из исследований, визуализация ^{68}Ga -DOTATATE привело к коррекции терапии 60% пациентов [37–38].

Другим препаратом для ПРРТ, более редко используемым на практике, является ^{68}Ga -DOTA-JR11. В 2019 г. было опубликовано первое исследование на людях, доказавшее его безопасность и работоспособность среди пациентов с НЭО [49]. В другом исследовании ^{68}Ga -DOTA-JR11 был более эффективен в обнаружении метастазов в печени, в то время как ^{68}Ga -DOTATATE лучше визуализировал костные метастазы [40]. Существенным недостатком, ограничивающим применение ^{68}Ga -DOTA-JR11 в практике, является его более низкая аффинность ^{68}Ga -DOTA-JR11 к соматостатиновым рецепторам по сравнению с ^{177}Lu -DOTA-JR11, что снижает эффективность тераностической пары ^{68}Ga - ^{177}Lu -DOTA-JR11.

^{177}Lu -DOTATATE, ^{90}Y -DOTATOC более 20 лет используются для лечения НЭО, однако использование ^{177}Lu -DOTATATE для терапии НЭО не имело особой популярности ввиду небольшого количества исследований с основательной доказательной базой. В 2017 г. в исследовании NETTER-1 была доказана высокая эффективность ПРРТ в сравнении с октреотидом ЛАР без лютеция-177 [41]. В третьей фазе исследования в 2018 г. были получены конкордатные результаты, показавшие уровень риска летального исхода при ПРРТ на 60% ниже, чем в группе октреотида [42].

Иттрий-90 излучает бета-частицы, а лютеций-177 — бета- и гамма-излучение, которые действуют направленно на клетки, избыточно экспрессирующие рецепторы

соматостатина 2 типа. Оптимальными кандидатами на ПРПТ являются НЭО, визуализирующиеся с помощью препаратов аналогов рецепторов соматостатина, меченых изотопами галлия-68 или индия-111.

В исследовании Brabander et al. была проведена оценка эффективности терапии ^{177}Lu -DOTATATE среди более 600 пациентов с НЭО различной локализации: минимальная разовая доза составляла 3.7 ГБк (100 мКи) и суммарная доза — 27.8–29.6 ГБк (750–800 мКи). В итоге опухолевый ответ составил 39%, контроль заболевания — 92%, а выживаемость без признаков прогрессирования (PFS — progression free survival) — 29 месяцев [43].

По результатам последних исследований, изучавших эффективность ^{177}Lu -DOTATATE и ^{90}Y -DOTATOC в терапии ФХ и ПГ, частичный ответ на терапию наблюдался у 23–29% больных, стабилизация заболевания была отмечена у 50–91% при схожей итоговой суммарной дозе препарата [15, 44–45]. В исследовании Zandee et al. был получен широкий диапазон PFS в зависимости от типа опухоли: для парасимпатических ПГ он составил 91 месяц, для симпатических ПГ — 13 месяцев, а для метастатических ФХ — 10 месяцев [46]. Различия в опухолевом ответе на терапию препаратами лютеция-177 и иттрия-90 не было обнаружено [47]. Одним из предикторов эффективности ПРПТ является высокий уровень максимального стандартизованного уровня захвата (SUVmax) ^{68}Ga -DOTATOC до начала терапии [48]. В настоящее время проходят исследования по применению новых лигандов для ПРПТ, в частности ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE — модификации DOTA-октреотата на основе голубого Эванса (Evans blue — EB) [49]. Данная модификация имеет более низкий клиренс, увеличенное время полураспада и вымывания из опухолевых тканей [50]. В исследовании Wang et al. была сравнена эффективность ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE в дозировке 0.66 ± 0.06 ГБк (17.8 ± 1.7 мКи) и ^{177}Lu -DOTATATE активностью 3.98 ± 0.17 ГБк (107.6 ± 4.6 мКи): через 3 месяца после терапии, несмотря на шестикратную разницу в активности препаратов, существенного различия в эффективности не наблюдалось, в то время как терапия ^{177}Lu -DOTA-EB-TATE показала себя более безопасной, нежели ^{177}Lu -DOTATATE [51].

^{18}F -FDG (FluoroDeoxyGlucose)

ПЭТ/КТ с 18-фтор-дезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ) основан на разнице интенсивности метаболизма глюкозы между опухолевыми клетками и интактными тканями [52]. Изначально ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ использовалась для дифференциальной диагностики добро- и злокачественных образований различной локализации (с уровнем чувствительности 92–100%, специфичности 80–100%) [53–55]. ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ чаще всего используется в онкологии для визуализации, стадирования и мониторинга терапии. В частности, данный метод широко применяется в диагностике опухолей надпочечников для определения их функциональной активности [56]. Также проводился ряд исследований, оценивавших роль ^{18}F -ФДГ в оценке статуса гормональной активности инциденталом надпочечников [57–58]. Чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ в диагностике адренокортикального рака составляют около 90% и 93% соответственно, что является более высокими показателями в сравнении

с нативной инструментальной диагностикой [59]. Более того, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ является надёжным инструментом для постоперационного мониторинга больных с адренокортикальным раком [60].

Было продемонстрировано, что гормонально активные образования надпочечников характеризуются высоким захватом ^{18}F -ФДГ в сравнении с неактивными [55, 62–64], что открывает новые возможности РФП в оценке статуса как опухолей коры надпочечников, так и образований мозгового слоя [64–66]. На данный момент перед специалистами стоит задача в определении единой точки отсечения уровня захвата (SUVmax, Adrenal/Liver SUVmax) для дифференциальной диагностики между активными и неактивными опухолями коры надпочечников, и подобной точки для различия доброкачественных и злокачественных ФХ [67]. ^{18}F -ФДГ также может быть предиктором послеоперационного прогноза ФХ/ПГ: Patel et al показали, что большой метаболический объём (>35%) опухоли связан с плохим постоперационным биохимическим ответом опухоли [68].

Как упоминалось выше, главным достоинством ^{18}F -ФДГ является визуализация образований с высокой метаболической активностью. Чувствительность ПЭТ с ^{18}F -ФДГ среди пациентов с RET/RAS/RAF/MAPK мутациями в свою очередь гораздо ниже, чем у ^{68}Ga -DOTATATE или ^{18}F -FDOPA, и достигает 40%. Низкая эффективность ^{18}F -ФДГ в подобных случаях связана с тем, что данные мутации слабо влияют на метаболизм глюкозы [64]. Невзирая на это, ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ по-прежнему остается одним из самых популярных диагностических методов ввиду своей большей доступности и достаточной информативности, особенно на предоперационном этапе [69].

В последние годы активно развивается новое поколение time-of-flight (англ., TOF — подлётное время) ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, отличающееся более высоким опухолевым захватом РФП, большим T/L SUV соотношением [70].

^{18}F -FDOPA (DihydroxyPhenylAlanine)

^{18}F -FDOPA является синтетическим дериватом L-DOPA, предшественника катехоламинов [71]. ^{18}F -FDOPA попадает в нейроэндокринные клетки с помощью большого аминокислотного транспортера (LAT1/CD98), где метаболизируется декарбоксилазой ароматических аминокислот в ^{18}F -фтордопамин и ^{18}F -фторнорэпинефрин [72]. ^{18}F -FDOPA доказал свою эффективность в визуализации ФХ, однако, как и в случае с ^{18}F -ФДГ, единой точки отсечения SUVmax на данный момент нет. EARL (European Association of Research for Life) были предложен уровень SUV, разделяющий ФХ и аденомы надпочечников, но данных, подтверждающих его эффективность, на данный момент немного [73].

Одним из факторов, влияющих на вероятность обнаружения опухоли, является наличие/отсутствие определённых мутаций. Имеются данные, согласно которым частота обнаружения спорадических ФХ одинакова для ^{18}F -FDOPA и ^{68}Ga -DOTATATE [35], однако в исследовании Archier et al. ^{18}F -FDOPA имел большую чувствительность (100%), нежели ^{68}Ga -DOTATATE (90%) [74]. ФХ и ПГ, сочетающиеся с мутациями группы псевдогипоксии (SDHx, FH, VHL, EPAS1) лучше обнаруживаются при ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -DOTATATE [76], в то время как опухоли с мутациями группы киназ (RET, NF1, MAX, HRAS) успешнее

визуализируются с помощью ^{18}F -FDOPA [76-77]. Согласно случаю, недавно представленному Terpe et al., ПЭТ/КТ с ^{18}F -FDOPA является более чувствительным методом в диагностике ФХ с мутацией MEN1, в сравнении с ^{123}I -МЙБГ и ^{18}F -ФДГ [78]. Таким образом, ^{18}F -FDOPA обладает наибольшей чувствительностью для экстракорткальных ПГ (особенно для ПГ головы и шеи), симпатических ПГ и первичных ФХ.

^{18}F -FDA (FluoroDopAmine)

^{18}F -FDA (^{18}F -фтордопамин) наряду с ^{11}C -HED (^{11}C -гидроксиэфедрин) являются наиболее специфичными трейсерами для хромоафинных опухолей. Они доступны лишь в нескольких медицинских центрах в мире. Их главное назначение — визуализация первичных ФХ и симпатических ПГ. Как и ^{123}I -МЙБГ, ^{18}F -FDA нацелен на транспортер норэпинефрина, имея достаточно высокую чувствительность для первичных ПГ (77–100%) и их метастазов (77–90%) [79–81] и специфичность около 90% [80]. ^{18}F -FDA продемонстрировал свою большую аффинность к транспортеру норэпинефрина, что делает его более эффективным в визуализации ПГ в составе VHL-синдрома по сравнению с ^{123}I -МЙБГ ввиду сниженной продукции транспортера в опухолях с VHL-мутацией [82]. В случае первичных ФХ эффективность ^{18}F -FDA ПЭТ сопоставима с ПЭТ с ^{18}F -DOPA и ^{123}I -МЙБГ сцинтиграфией [83]. Большинство авторов рекомендуют использование ^{18}F -FDA ПЭТ/КТ для визуализации метастазов ФХ и ПГ, а также для визуализации ФХ и ПГ с SDHx и VHL-мутациями. В отсутствие ^{18}F -FDA рекомендовано использовать ^{18}F -FDOPA [79-80].

^{18}F -FLT (FLuoroThymidine)

^{18}F -FLT (^{18}F -фтортимидин), в отличие от ^{18}F -ФДГ относится к трейсерам, захват которых отражает интенсивность пролиферации новообразований. Тимидин является нуклеозидом, используемым только в синтезе ДНК, и его захват тканями и метаболизм отражает процессы клеточной пролиферации [84]. Chalkidou et al. доказали корреляцию между индексом Ki-67 и уровнем захвата ^{18}F -FLT опухолями [85]. Ряд исследований отметили более низкую чувствительность ^{18}F -FLT ПЭТ/КТ для ПГ, высокодифференцированных НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), метастазов высокодифференцированного рака щитовидной железы, а также первичного очага папиллярного рака щитовидной железы, по сравнению с ^{18}F -ФДГ ПЭТ/КТ, что, вероятно, связано с низкой пролиферативной активностью данных образований [86–88]. Blanchet et al. продемонстрировали подгруппу ФХ и ПГ с высоким индексом Ki-67 и метастазами низкой пролиферативной активности [89]. Низкий уровень захвата ^{18}F -FLT отражает низкую эффективность антипролиферативных препаратов среди подобных опухолей.

^{18}F -LMI1195

^{18}F -LMI1195 (фторбензилгуанидин) является новым МЙБГ-аналогом, также связывающимся с транспортером к норэпинефрину. Главной точкой приложения данного трейсера является визуализация симпатической иннервации сердца [90–91]. На данный момент нет масштабных исследований использования ^{18}F -LMI1195 для

визуализации ФХ и ПГ на людях, однако в мышинной модели он показал высокий и специфичный захват ФХ в составе MENX-синдрома, визуализируемый на ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -МЙБГ [92]. В исследовании на добровольцах в 2018 г. ^{18}F -LMI1195 показал высокую чувствительность в диагностике ФХ/ПГ [93]. ^{18}F -LMI1195 является потенциальной альтернативой ^{123}I -МЙБГ ввиду высокого захвата опухолью и качества изображений, однако необходимы дальнейшие исследования для его полной оценки как трейсера хромоафинных опухолей.

^{131}I -NP-59 (метилнорхолестерол)

^{131}I -6-бета-йодометилнорхолестерол (NP-59) обладает высокой аффинностью к ткани коры надпочечников, однако планарная сцинтиграфия с NP-59, используемая с 1970-х гг., обладала низкой разрешающей способностью. С появлением ОФЭКТ/КТ в арсенале специалистов чувствительность визуализации альдостером резко возросла (81,8%) [94]. ОФЭКТ/КТ с NP-59 используется как альтернативный диагностический метод для верификации ПГА на ранней стадии заболевания, в том числе среди пациентов с атипичным и субклиническим течением (рис.1) [95–96], и может использоваться вместе с селективным венозным забором венозной крови (ССЗБК) или вместо ССЗБК в случае неинформативности или невозможности проведения последнего [94, 97]. В таблице 1 отображены факторы, способные повлиять на захват NP-59.

^{11}C -метомидат (Methomidate, МТО)

^{11}C -этомидат (^{11}C -ЕТО) и ^{11}C -метомидат (^{11}C -МТО) являются ингибиторами CYP11B1 (11-бета-гидроксилазы) и CYP11B2 (альдостерон-синтазы) — ферментов, участвующих в стероидогенезе альдостерона и кортизола, что обуславливает селективное накопление ^{11}C -ЕТО и ^{11}C -МТО в корковом слое надпочечников [99–100]. Впоследствии ^{11}C -МТО зарекомендовал себя как более специфичный и простой в создании трейсер [100].

Приём пациентами препаратов из группы ингибиторов стероидогенеза (метапирон, кетоконазол), а также некоторых химиотерапевтических препаратов (5-фторурацил, стрептозоцин, дихлорфенилдихлорэтан) может снизить захват ^{11}C -МТО как опухолями, так и корковым слоем надпочечников [101].

^{11}C -метомидат имеет аффинность как к нативной ткани коры надпочечников, так и к альдостерон-продуцирующей аденоме, однако разница в суммарном захвате РФП позволяет определить латерализацию при первичном гиперальдостеронизме (ПГА). Ряд исследований доказал преимущество ПЭТ с ^{11}C -метомидатом перед селективным забором венозной крови (ССЗБК) из надпочечниковых вен [102-103]. Однако Soinio et al. продемонстрировали более низкую чувствительность и специфичность ПЭТ с ^{11}C -МТО в определении латерализации ПГА по сравнению с ССЗБК [104]. Одним из ограничений ПЭТ с ^{11}C -МТО в установлении латерализации ПГА является размер аденомы, так как при размере образования менее 1–1,5 см увеличивается частота ложноотрицательных результатов [105]. Предварительная терапия дексаметазоном считается одним из методов повышения эффективности ^{11}C -МТО ПЭТ, однако на данный момент не было получено однозначных данных, подтверждающих

Таблица / Table 1

Влияние различных факторов на информативность молекулярной визуализации
альдостерон продуцирующих опухолей надпочечников (адаптировано из Prado-Wohlwend et al:
Functional imaging studies of the adrenal cortex. 2020) [98]

*Influence of various factors on the information content of molecular imaging of aldosterone-producing adrenal tumors
(adapted from Prado-Wohlwend et al: Functional imaging studies of the adrenal cortex. 2020)*

Фактор <i>Factor</i>	Захват NP-59 <i>Effect on uptake of NP-59</i>	Механизм действия <i>Mechanism of action</i>
Спиронолактон <i>Spironolactone</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Блокирует рецепторы к альдостерону <i>Blocks the aldosterone receptor</i>
Кетоконазол <i>Ketoconazol</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Подавляет синтез и секрецию кортизола <i>Suppresses cortisol synthesis and secretion</i>
Диуретики и оральные контрацептивы <i>Diuretics and oral contraceptives</i>	Повышается <i>Increase</i>	Стимулируют секрецию ренина и ангиотензина <i>Stimulate renin-angiotensin secretion</i>
Глюкокортикостероиды <i>Glucocorticoids</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Подавляют синтез АКТГ* и кортизола <i>Suppress the synthesis of ACTH/cortisol (used for suppression in hyperaldosteronism)</i>
Препараты, снижающие уровень холестерина <i>Drugs which reduce hypercholesterolemia</i>	Повышается <i>Increase</i>	Стимулируют рецептор к ЛПНП* <i>Stimulate LDL receptor</i>
Гиперхолестеринемия (>400 мг/дл) <i>Hypercholesterolemia (> 400 mg/dL)</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Снижает активность рецептора к ЛПНП* <i>Reduce LDL receptor activity</i>
Антигипертензивные препараты (иАПФ, БРА-II)* <i>Antihypertensives (ACE inhibitors, ARA-II)</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Блокируют РААС* <i>Block the renin-angiotensin axis at different levels</i>
Экзогенный гиперкортицизм <i>Exogenous ACTH</i>	Повышается <i>Increase</i>	Подавляют гипоталамо-гипофизарно-надпо- чечниковую ось <i>Inhibit the hypothalamic-pituitary-adrenal axis</i>
Аминоглутетимид <i>Aminoglutetamide</i>	Снижается <i>Decrease</i>	Ингибитор ароматазы, снижает продукцию половых гормонов <i>Nonsteroidal aromatase inhibitor, decreases production of sex hormones</i>
Метипрапон <i>Metopirone</i>	Повышается <i>Increase</i>	Ингибирует 11-бета-гидролиз в коре надпочечников <i>Inhibits 11-beta-hydroxylation in the adrenal cortex</i>

Примечание: *АПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента; БРА-II — блокаторы рецепторов ангиотензина II; АКТГ — аденокортикотропный гормон; ЛПНП — липопротеины низкой плотности; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система.

Note: *ACE — Angiotensin-converting enzyme, ARA-II — Angiotensin II receptor antagonists, ACTH — Adrenocorticotrophic Hormone, LDL — Low density lipoprotein.

положительный эффект дексаметазона [102,103,105]. ССЗБК является дорогостоящим, инвазивным и высокотравматичным методом диагностики ПГА, эффективность которого во многом зависит от опыта хирурга и радиолога, поэтому необходимы дальнейшие исследования новых неинвазивных методов определения латерализации ПГА. В случае неинформативного или неудавшегося ССЗБК применение радиоактивных трейсеров для топической диагностики ПГА может кардинально изменить лечебную тактику в пользу радикального оперативного лечения вместо пожизненной комплексной калийсберегающей и антигипертензивной терапии [106–107].

Другим потенциальным применением ^{11}C -МТО является дифференциальная диагностика инциденталом [100, 108]. Как упоминалось ранее, повышенный захват ^{11}C -МТО наблюдается в ткани коры надпочечников и опухолях коры надпочечников ввиду повышенной активности CYP11B1. Сниженный захват отмечается в ФХ, кистах образований вненадпочечникового генеза (липома, метастазы других опухолей в надпочечники). Наибольший захват имел аденокортикальный рак (АКР) [109]. При сравнении с ^{18}F -ФДГ, ^{11}C -МТО был более чувствителен в визуализации аденом коры надпочечников независимо от их функционального статуса.

Таблица / Table 2

Методы дифференциальной диагностики опухолей надпочечников
Methods for differential diagnosis of adrenal tumors

	Кортикостерома <i>Corticosteroma</i>	Альдостерома <i>Aldosteroma</i>	Феохромоцитома <i>Pheochromocytoma</i>	Адренокортикальный рак <i>Adrenocortical cancer</i>
Заболеваемость на 100 тыс. населения <i>Incidence per 100 000 population</i>	0,01– 0,2	960–4300	0,8–0,95	0,05–0,2
Частота по данным клинических и аутопсийных исследований <i>Incidence based on clinical and autopsy studies</i>	0–12%	0–7%	0–11%	0–6%
Дифференциальная лабораторная диагностика <i>Differential laboratory diagnosis</i>	Кортизол, АКТГ <i>Cortisol, ACTH</i>	Ангиотен- зин, ренин (соотношение) <i>Angiotensin, renin (Angiotensin to renin ratio)</i>	Метанефрины, нор- метанефрины в моче <i>Metanephtrines, normetanephtrines in urine</i>	Тестостерон, эстради- ол, DHEAS, 17-ОКС, андростендион, ЛГ, ФСГ, кортизол <i>Testosterone, estradiol, DHEAS, 17-OCS, androstenedione, LH, FSH, cortisol</i>
Нагрузочные тесты <i>Stress test</i>	Тест с дексаметазоном <i>dexamethasone suppression test</i>	Тест с натрие- вой нагрузкой Тест с физ. раствором Тест с флудро- кортизоном Тест с каптоприлом <i>salt-loading protocol fludrocortisone suppression test Captopril challenge test</i>	—	—
Методы морфологической (анатомической) визуализации <i>Methods of morphological (anatomi- cal) visualization</i>	МСКТ с контрастированием (оценка плотности опухоли по Хаунсфилду, в ед. НУ) МРТ с контрастированием УЗИ Селективный забор крови из надпочечниковых вен <i>MSCT with contrast (estimation of tumor density according to Hounsfield, in HU) MRI with contrast Ultrasound Selective blood sampling from the adrenal veins</i>			
Методы молекулярной визуализации (метод гибридной визуализации и РФЛП <i>Molecular imaging methods (hybrid and nuclear imaging)</i>	ОФЭКТ/КТ с ^{99m} Tc-HYNIC- ТОС (Тектротид) ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-DOTATATE	ОФЭКТ/КТ с NP-59 ПЭТ с 11C-МТО/ЕТО ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-Pentifax (CXCR-4)	ОФЭКТ/КТ с ¹²³ I-МЙБГ ПЭТ/КТ с ⁶⁸ Ga-DOTATATE ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-FDOPA ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-FDA	ПЭТ/КТ с ¹⁸ F-ФДГ ¹³¹ I-Metomidate ⁶⁸ Ga-FAPI-46 ⁶⁸ Ga-Pentixafor
Потенциальные варианты радио- фармацевтической терапии (при положительной скинтигра- фии с диагностическим РФЛП) <i>Potential options for radiopharmaceutical therapy (with positive scintigraphy with diagnostic radiopharmaceutical)</i>	⁶⁸ Ga-DOTATATE (Lutathera)	¹⁷⁷ Lu-Pentixather (CXCR-4)	¹³¹ I-МЙБГ (HSA, Azedra) ⁶⁸ Ga-DOTATATE (Lutathera)	¹³¹ I-Metomidate ¹⁷⁷ Lu-FAPI-46 ¹⁷⁷ Lu-Pentixather (CXCR-4)

*Производные этомидата и метомидата,
меченные ^{18}F и ^{123}I*

^{18}F -FETO является синтетическим дериватом ^{11}C -ETO [110]. На данный момент существует лишь несколько исследований, посвящённых потенциальной пользе ^{18}F -FETO в тераностике опухолей надпочечников. Erlandsson et al. продемонстрировали высокую аффинность ^{18}F -FETO к ткани и опухолям коры надпочечников [111]. Необходимое более детальное изучение данного трейсера.

Недавно Bongarzone et al. был синтезирован новый дериват ^{11}C -МТО, ^{18}F -FAMTO, in vivo показавший аналогичный другим дериватам захват на мышиной модели [112]. В настоящее время исследований на людях не проводилось.

Другой производный метомидата, ^{123}I -йодометомидат (^{123}I -IMTO) обладает аналогичной аффинностью к ткани и опухолям коры надпочечника (Hahner S, Sundin A. Metomidate-based imaging of adrenal masses. *Horm Cancer* 2011; 2: 348–353). Главным преимуществом ОФЭКТ/КТ с ^{123}I -IMTO является его большая доступность, при сравнении с ПЭТ/КТ с ^{11}C -МТО, на фоне сопоставимой чувствительности (83%) и специфичности (86%) при визуализации опухолей адренокортикального происхождения [113].

^{18}F -Aldoview

Одним из недавно появившихся радиоактивных трейсеров, направленных на визуализацию альдостерон продуцирующих тканей, является ^{18}F -Aldoview [114]. ^{18}F -Aldoview представляет собой селективный лигандом к CYP11B2. На данный момент исследований на людях не проводилось. Потенциальной точкой приложения ПЭТ с ^{18}F -Aldoview является диагностика альдостерон продуцирующих аденом надпочечника в составе ПГА.

CXCR-4

CXCR-4 (С-Х-С хемокиновый рецептор 4) — это трансмембранный G-белок связанный рецептор, чья повышенная экспрессия наблюдается в

альдостерон-продуцирующих аденомах и конкордантна с повышенной экспрессией CYP11B2 [115]. ^{68}Ga -pentifaxor, лиганд CXCR-4 используется для визуализации злокачественных гематологических заболеваний и НЭО [116].

Ding et al. продемонстрировали высокую чувствительность (100%) и точность (92,3%) ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -pentifaxor при исследовании, однако несколько сниженную специфичность (78,6%) [117]. Они также отметили различие в захвате РФП между альдостерон-продуцирующими аденомами и функционально неактивными аденомами надпочечника с максимальными значениями (SUVmax) 21.34 ± 9.41 и 6.29 ± 2.10 соответственно. Впоследствии при изменении точки отсечения SUVmax на 2,36, чувствительность и специфичность составили 100%. Эффективность ПЭТ/КТ ^{68}Ga -pentifaxor и ^{11}C -МТО в диагностике ПГА с поправкой на SUV одинакова, но непостоянный захват ^{11}C -МТО гиперплазией надпочечника и неактивными аденомами снижает его диагностическую ценность. К тому же для синтеза ^{11}C -МТО необходим циклотрон, а период полураспада составляет всего 20 мин. Таким образом, ПЭТ/КТ с ^{68}Ga -pentifaxor представляется более выгодным и эффективным методом диагностики ПГА и альдостерон секретирующей гиперплазии надпочечников [117–118].

Заключение

Гибридные методы молекулярной визуализации, сопряжённые с КТ или МРТ, являются неинвазивными и безопасными для пациентов, а также обладают большей чувствительностью и специфичностью, что позволяет точнее определиться с оптимальной тактикой лечения. В зависимости от локализации и морфологии опухолей могут быть использованы радиофармпрепараты (РФП) на основе метайодбензилгуанидина (МИБГ), соматостатин-рецепторных лигандов, ^{131}I -норхолестерол (^{131}I -NP59), ^{11}C -метомидат (^{11}C -МТО) и его дериваты. Разработка новых методов молекулярной визуализации открывает новые перспективы в диагностике и терапии опухолей, расширяя возможности радиотераностики и персонализированной медицины.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Reincke M. Subclinical Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29(1):43–56. DOI: 10.1016/s0889-8529(05)70115-8
2. Agrawal A, Rangarajan V, Shah S, Puranik A, Purandare N. MIBG (metaiodobenzylguanidine) theranostics in pediatric and adult malignancies. *Br J Radiol.* 2018;91(1091):20180103. DOI: 10.1259/bjr.20180103
3. Vallabhajosula S, Nikolopoulou A. Radioiodinated metaiodobenzylguanidine (MIBG): radiochemistry, biology, and pharmacology. *Semin Nucl Med.* 2011;41(5):324–33. DOI: 10.1053/j.semnuclmed.2011.05.003
4. ECopy, Inc. - Food and Drug Administration [Internet]. [cited 2021Dec18]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2008/022290s000_ClinPharmR.pdf
5. Green M, Lowe J, Kadirvel M, McMahon A, Westwood N, et al. Radiosynthesis of no-carrier-added meta-[124I]iodobenzylguanidine for PET imaging of metastatic neuroblastoma. *J Radioanal Nucl Chem.* 2017;311(1):727–732. DOI: 10.1007/s10967-016-5073-1
6. Hartung-Knemeyer V, Rosenbaum-Krumme S, Buchbender C, Pöppel T, Brandau W, et al. Malignant pheochromocytoma imaging with [124I]mIBG PET/MR. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):3833–4. DOI: 10.1210/jc.2012-1958
7. Cistaro A, Quartuccio N, Caobelli F, Piccardo A, Paratore R, et al. 124I-MIBG: a new promising positron-emitting radiopharmaceutical for the evaluation of neuroblastoma. *Nucl Med Rev Cent East Eur.* 2015;18(2):102–6. DOI: 10.5603/NMR.2015.0024
8. Francis I.R., Mayo-Smith W.W. Adrenal Imaging. In: Hodler J., Kubik-Huch R., von Schulthess G. (eds) *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021*. IDKD Springer Series. Springer, Cham; 2018. DOI: 10.1007/978-3-319-75019-4_9
9. Mariani-Costantini R, editor. *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019. PMID: 31294937.
10. Gimenez-Roqueplo AP, Caumont-Prim A, Houzard C, Hignette C, Hernigou A, et al. Imaging work-up for screening of paraganglioma and pheochromocytoma in SDHx mutation carriers: a multicenter prospective study from the PGL-EVA Investigators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):E162–73. DOI: 10.1210/jc.2012-2975
11. Naji M, Zhao C, Welsh SJ, Meades R, Win Z, et al. 68Ga-DOTA-TATE PET vs. 123I-MIBG in identifying malignant neural crest tumours. *Mol Imaging Biol.* 2011;13(4):769–75. DOI: 10.1007/

- s11307-010-0396-8
12. Kroiss A, Shulkin BL, Uprimny C, Frech A, Gasser RW, et al. (68)Ga-DOTATOC PET/CT provides accurate tumour extent in patients with extraadrenal paraganglioma compared to (123)I-MIBG SPECT/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(1):33-41. DOI: 10.1007/s00259-014-2892-6
13. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and pheochromocytoma: systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(4):487-501. DOI: 10.1111/cen.12341
14. Rao D, van Berkel A, Piscaer I, Young WF, Gruber L, et al. Impact of 123 I-MIBG scintigraphy on clinical decision making in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;jc.2018-02355. DOI: 10.1210/jc.2018-02355. Epub ahead of print
15. Vyakaranam AR, Crona J, Norlén O, Granberg D, Garske-Román U, et al. Favorable Outcome in Patients with Pheochromocytoma and Paraganglioma Treated with 177Lu-DOTATATE. *Cancers (Basel)*. 2019;11(7):909. DOI: 10.3390/cancers11070909
16. Granberg D, Juhlin CC, Falhammar H. Metastatic Pheochromocytomas and Abdominal Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(5):e1937-e1952. DOI: 10.1210/clinem/dgaa982
17. Loh KC, Fitzgerald PA, Matthey KK, Yeo PP, Price DC. The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest*. 1997;20(11):648-58. DOI: 10.1007/BF03348026
18. Gonias S, Goldsby R, Matthey KK, Hawkins R, Price D, et al. Phase II study of high-dose [131I]metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol*. 2009;27(25):4162-8. DOI: 10.1200/JCO.2008.21.3496
19. Pryma DA, Chin BB, Noto RB, Dillon JS, Perkins S, et al. Efficacy and Safety of High-Specific-Activity 131I-MIBG Therapy in Patients with Advanced Pheochromocytoma or Paraganglioma. *J Nucl Med*. 2019;60(5):623-630. DOI: 10.2967/jnumed.118.217463
20. Barrett JA, Joyal JL, Hillier SM, Maresca KP, Femia FJ, et al. Comparison of high-specific-activity ultratrace 123/131I-MIBG and carrier-added 123/131I-MIBG on efficacy, pharmacokinetics, and tissue distribution. *Cancer Biother Radiopharm*. 2010;25(3):299-308. DOI: 10.1089/cbr.2009.0695
21. Nastos K, Cheung VTF, Toumpanakis C, Navalkisoor S, Quigley AM, et al. Peptide Receptor Radionuclide Treatment and (131)I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive pheochromocytomas and paragangliomas. *J Surg Oncol*. 2017;115(4):425-434. DOI: 10.1002/jso.24553
22. Ohshima Y, Sudo H, Watanabe S, Nagatsu K, Tsuji AB, et al. Antitumor effects of radionuclide treatment using α -emitting meta-211At-astato-benzylguanidine in a PC12 pheochromocytoma model. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(6):999-1010. DOI: 10.1007/s00259-017-3919-6
23. Chauhan A, El-Khouli R, Waits T, Agrawal R, Siddiqui F, et al. Post FDA approval analysis of 200 gallium-68 DOTATATE imaging: A retrospective analysis in neuroendocrine tumor patients. *Oncotarget*. 2020;11(32):3061-3068. DOI: 10.18632/oncotarget.27695
24. Srirajskanthan R, Kayani I, Quigley AM, Soh J, Caplin ME, Bomanji J. The role of 68Ga-DOTATATE PET in patients with neuroendocrine tumors and negative or equivocal findings on 111In-DTPA-octreotide scintigraphy. *J Nucl Med*. 2010;51(6):875-82. DOI: 10.2967/jnumed.109.066134
25. Han S, Suh CH, Woo S, Kim YJ, Lee JJ. Performance of 68Ga-DOTA-Conjugated Somatostatin Receptor-Targeting Peptide PET in Detection of Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Systematic Review and Metaanalysis. *J Nucl Med*. 2019;60(3):369-376. DOI: 10.2967/jnumed.118.211706
26. Wild D, Bomanji JB, Benkert P, Maecke H, Ell PJ, Reubi JC, Caplin ME. Comparison of 68Ga-DOTANOC and 68Ga-DOTATATE PET/CT within patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *J Nucl Med*. 2013;54(3):364-72. DOI: 10.2967/jnumed.112.111724
27. Gild ML, Naik N, Hoang J, Hsiao E, McGrath RT, et al. Role of DOTATATE-PET/CT in preoperative assessment of pheochromocytoma and paragangliomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(2):139-147. DOI: 10.1111/cen.13737
28. Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, Kong G, Akhurst TJ, 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. DOI: 10.1186/s40644-016-0084-2
29. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, et al. Superiority of [68Ga]-DOTATATE PET/CT to Other Functional Imaging Modalities in the Localization of SDHB-Associated Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2015;21(17):3888-95. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2751
30. Janssen I, Chen CC, Millo CM, Ling A, Taieb D, et al. PET/CT comparing (68)Ga-DOTATATE and other radiopharmaceuticals and in comparison with CT/MRI for the localization of sporadic metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2016;43(10):1784-91. DOI: 10.1007/s00259-016-3357-x
31. Janssen I, Chen CC, Taieb D, Patronas NJ, Millo CM, et al. 68Ga-DOTATATE PET/CT in the Localization of Head and Neck Paragangliomas Compared with Other Functional Imaging Modalities and CT/MRI. *J Nucl Med*. 2016;57(2):186-91. DOI: 10.2967/jnumed.115.161018
32. Janssen I, Chen CC, Zhuang Z, Millo CM, Wolf KI, et al. Functional Imaging Signature of Patients Presenting with Polycythemia/Paraganglioma Syndromes. *J Nucl Med*. 2017;58(8):1236-1242. DOI: 10.2967/jnumed.116.187690
33. Jha A, Ling A, Millo C, Gupta G, Viana B, et al. Superiority of 68Ga-DOTATATE over 18F-FDG and anatomic imaging in the detection of succinate dehydrogenase mutation (SDHx)-related pheochromocytoma and paraganglioma in the pediatric population. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018;45(5):787-797. DOI: 10.1007/s00259-017-3896-9
34. Jha A, de Luna K, Balili CA, Millo C, Paraiso CA, et al. Clinical, Diagnostic, and Treatment Characteristics of SDHA-Related Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Front Oncol*. 2019;9:53. DOI: 10.3389/fonc.2019.00053
35. Jha A, Ling A, Millo C, Chen C, Gonzales M, et al. 2019b Diagnostic performance of PET/CT utilizing 68Ga-DOTATATE, 18F-FDG, 18F-DOPA, and 18F-FDA, and anatomic imaging in the detection of sporadic primary pheochromocytoma - A comparative prospective study. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019:439.
36. Kroiss A, Putzer D, Frech A, Decristoforo C, Uprimny C, et al. A retrospective comparison between 68Ga-DOTA-TOC PET/CT and 18F-DOPA PET/CT in patients with extra-adrenal paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013;40(12):1800-8. DOI: 10.1007/s00259-013-2548-y
37. Herrmann K, Czernin J, Wolin EM, Gupta P, Barrio M, et al. Impact of 68Ga-DOTATATE PET/CT on the management of neuroendocrine tumors: the referring physician's perspective. *J Nucl Med*. 2015;56(1):70-5. DOI: 10.2967/jnumed.114.148247
38. McGowan A, An JY, Tanakchi S, Maruf M, Muthigi A, et al. Multiple Recurrent Paraganglioma in a Pediatric Patient with Germline SDH-B Mutation. *Urol Case Rep*. 2017;13:107-109. DOI: 10.1016/j.eucr.2017.03.017
39. Krebs S, Pandit-Taskar N, Reidy D, Beattie BJ, Lyashchenko SK, et al. Biodistribution and radiation dose estimates for 68Ga-DOTA-JR11 in patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2019;46(3):677-685. DOI: 10.1007/s00259-018-4193-y
40. Zhu W, Cheng Y, Wang X, Yao S, Bai C, et al. Head-to-Head Comparison of 68Ga-DOTA-JR11 and 68Ga-DOTATATE PET/CT in Patients with Metastatic, Well-Differentiated

- Neuroendocrine Tumors: A Prospective Study. *J Nucl Med.* 2020;61(6):897-903. DOI: 10.2967/jnumed.119.235093
41. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med.* 2017;376(2):125-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427
 42. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, et al. Health-Related Quality of Life in Patients With Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(25):2578-2584. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.5865
 43. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Feelders RA, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3]octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res.* 2017;23(16):4617-4624. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-16-2743
 44. Yadav MP, Ballal S, Bal C. Concomitant ¹⁷⁷Lu-DOTATATE and capecitabine therapy in malignant paragangliomas. *EJNMMI Res.* 2019;9(1):13. DOI: 10.1186/s13550-019-0484-y
 45. Kong G, Grozinsky-Glasberg S, Hofman MS, Callahan J, Meirovitz A, et al. Efficacy of Peptide Receptor Radionuclide Therapy for Functional Metastatic Paraganglioma and Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(9):3278-3287. DOI: 10.1210/jc.2017-00816
 46. Zandee WT, Feelders RA, Smit Duijzentkunst DA, Hofland J, Metselaar RM, et al. Treatment of inoperable or metastatic paragangliomas and pheochromocytomas with peptide receptor radionuclide therapy using ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Eur J Endocrinol.* 2019;181(1):45-53. DOI: 10.1530/EJE-18-0901
 47. Satapathy S, Mittal BR, Bhansali A. 'Peptide receptor radionuclide therapy in the management of advanced pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis'. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(6):718-727. DOI: 10.1111/cen.14106
 48. Öksüz MÖ, Winter L, Pfannenberger C, Reischl G, Müssig K, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors with (90)Y-DOTATOC: is treatment response predictable by pre-therapeutic uptake of (68)Ga-DOTATOC? *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(3):289-300. DOI: 10.1016/j.diii.2013.07.006
 49. Lau J, Jacobson O, Niu G, Lin KS, Bénard F, Chen X. Bench to Bedside: Albumin Binders for Improved Cancer Radioligand Therapies. *Bioconjug Chem.* 2019;30(3):487-502. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00919
 50. Bandara N, Jacobson O, Mpoy C, Chen X, Rogers BE. Novel Structural Modification Based on Evans Blue Dye to Improve Pharmacokinetics of a Somatostatin-Receptor-Based Theranostic Agent. *Bioconjug Chem.* 2018;29(7):2448-2454. DOI: 10.1021/acs.bioconjchem.8b00341
 51. Wang H, Cheng Y, Zhang J, Zang J, Li H, et al. Response to Single Low-dose ¹⁷⁷Lu-DOTA-EB-TATE Treatment in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasm: A Prospective Pilot Study. *Theranostics.* 2018;8(12):3308-3316. DOI: 10.7150/thno.25919
 52. van Berkel A, Rao JU, Kusters B, Demir T, Visser E, et al. Correlation between in vivo ¹⁸F-FDG PET and immunohistochemical markers of glucose uptake and metabolism in pheochromocytoma and paraganglioma. *J Nucl Med.* 2014;55(8):1253-9. DOI: 10.2967/jnumed.114.137034
 53. Maurea S, Mainolfi C, Bazzicalupo L, Panico MR, Imparato C, et al. Imaging of adrenal tumors using FDG PET: comparison of benign and malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(1):25-9. DOI: 10.2214/ajr.173.1.10397094
 54. Kim SJ, Lee SW, Pak K, Kim IJ, Kim K. Diagnostic accuracy of ¹⁸F-FDG PET or PET/CT for the characterization of adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. *Br J Radiol.* 2018;91(1086):20170520. DOI: 10.1259/bjr.20170520
 55. Ma G, Zhang X, Wang M, Xu X, Xu B, Guan Z. Role of ¹⁸F-FDG PET/CT in the differential diagnosis of primary benign and malignant unilateral adrenal tumors. *Quant Imaging Med Surg.* 2021;11(5):2013-2018. DOI: 10.21037/qims-20-875
 56. Claimon A, Tantranont N, Claimon T. ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography for preoperative planning in a rare case of hyperfunctional bilateral adrenocortical carcinoma and review of literatures. *World J Nucl Med.* 2020;19(3):301-305. DOI: 10.4103/wjnm.WJNM_86_19
 57. Ecénarro-Montiel A, Baleato-González S, Santiago-Pérez MI, Sánchez-González J, Montesinos P, García-Figueiras R. Using the modified Dixon technique to evaluate incidental adrenal lesions on 3T MRI. *Radiologia (Engl Ed).* 2018;60(6):485-492. DOI: 10.1016/j.rx.2018.06.001
 58. Dong A, Cui Y, Wang Y, Zuo C, Bai Y. (18)F-FDG PET/CT of adrenal lesions. *AJR Am J Roentgenol.* 2014;203(2):245-52. DOI: 10.2214/AJR.13.11793
 59. Leboulleux S, Dromain C, Bonniaud G, Aupérin A, Caillou B, et al. Diagnostic and prognostic value of ¹⁸-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in adrenocortical carcinoma: a prospective comparison with computed tomography. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(3):920-5. DOI: 10.1210/jc.2005-1540
 60. Ardito A, Massaglia C, Pelosi E, Zaggia B, Basile V, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the post-operative monitoring of patients with adrenocortical carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):749-56. DOI: 10.1530/EJE-15-0707
 61. Papadakis GZ, Millo C, Stratakis CA. Benign hormone-secreting adenoma within a larger adrenocortical mass showing intensely increased activity on ¹⁸F-FDG PET/CT. *Endocrine.* 2016;54(1):269-270. DOI: 10.1007/s12020-016-0969-7
 62. Shimizu A, Oriuchi N, Tsushima Y, Higuchi T, Aoki J, Endo K. High [¹⁸F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) uptake of adrenocortical adenoma showing subclinical Cushing's syndrome. *Ann Nucl Med.* 2003;17(5):403-6. DOI: 10.1007/BF03006609
 63. Ansquer C, Scigliano S, Mirallié E, Taïeb D, Brunaud L, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in the characterization and surgical decision concerning adrenal masses: a prospective multicentre evaluation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37(9):1669-78. DOI: 10.1007/s00259-010-1471-8
 64. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, et al. Staging and functional characterization of pheochromocytoma and paraganglioma by ¹⁸F-fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(9):700-8. DOI: 10.1093/jnci/djs188
 65. Tiwari A, Shah N, Sarathi V, Malhotra G, Bakshi G, et al. Genetic status determines ¹⁸F-FDG uptake in pheochromocytoma/paraganglioma. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2017;61(6):745-752. DOI: 10.1111/1754-9485.12620
 66. Kundu S, Kand P, Basu S. Comparative evaluation of iodine-131 metaiodobenzylguanidine and ¹⁸-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in assessing neural crest tumors: Will they play a complementary role? *South Asian J Cancer.* 2017;6(1):31-34. DOI: 10.4103/2278-330X.202556
 67. Kunikowska J, Matyskiel R, Toutounchi S, Grabowska-Derlatka L, Koperski L, Królicki L. What parameters for ¹⁸F-FDG PET/CT are useful in evaluation of adrenal lesions? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(12):2273-80. DOI: 10.1007/s00259-014-2844-1
 68. Patel D, Mehta A, Nilubol N, Dieckmann W, Pacak K, Kebebew E. Total ¹⁸F-FDG PET/CT Metabolic Tumor Volume Is Associated With Postoperative Biochemical Response in Patients With Metastatic Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Ann Surg.* 2016;263(3):582-7. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001018
 69. Nockel P, El Lakis M, Gaitanidis A, Merkel R, Patel D, et al. Preoperative ¹⁸F-FDG PET/CT in Pheochromocytomas and Paragangliomas Allows for Precision Surgery. *Ann Surg.* 2019;269(4):741-747. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002671
 70. Koopman D, van Dalen JA, Stigt JA, Slump CH, Knollemas S, Jager PL. Current generation time-of-flight (¹⁸F)-FDG PET/CT provides higher SUVs for normal adrenal glands, while maintaining an accurate characterization of benign and malignant glands. *Ann Nucl Med.* 2016;30(2):145-52. DOI: 10.1007/s12149-015-1041-z

71. Chondrogiannis S, Marzola MC, Al-Nahhas A, Venkatanarayana TD, Mazza A, et al. Normal biodistribution pattern and physiologic variants of 18F-DOPA PET imaging. *Nucl Med Commun.* 2013;34(12):1141-9. DOI: 10.1097/MNM.0000000000000008
72. Santhanam P, Taieb D. Role of (18) F-FDOPA PET/CT imaging in endocrinology. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;81(6):789-98. DOI: 10.1111/cen.12566
73. Noordzij W, Glaudemans AWJM, Schaafsma M, van der Horst-Schrivers ANA, Slart RHJA, et al. Adrenal tracer uptake by 18F-FDOPA PET/CT in patients with pheochromocytoma and controls. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(7):1560-1566. DOI: 10.1007/s00259-019-04332-5
74. Archier A, Varoquaux A, Garrigue P, Montava M, Guerin C, et al. Prospective comparison of (68)Ga-DOTATATE and (18)F-FDOPA PET/CT in patients with various pheochromocytomas and paragangliomas with emphasis on sporadic cases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2016;43(7):1248-57. DOI: 10.1007/s00259-015-3268-2
75. Taieb D, Jha A, Treglia G, Pacak K. Molecular imaging and radionuclide therapy of pheochromocytoma and paraganglioma in the era of genomic characterization of disease subgroups. *Endocr Relat Cancer.* 2019;26(11):R627-R652. DOI: 10.1530/ERC-19-0165
76. Nölting S, Ullrich M, Pietzsch J, Ziegler CG, Eisenhofer G, et al. Current Management of Pheochromocytoma/Paraganglioma: A Guide for the Practicing Clinician in the Era of Precision Medicine. *Cancers (Basel).* 2019;11(10):1505. DOI: 10.3390/cancers11101505
77. Taieb D, Hicks RJ, Hindié E, Guillet BA, Avram A, et al. European Association of Nuclear Medicine Practice Guideline/Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Procedure Standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019;46(10):2112-2137. DOI: 10.1007/s00259-019-04398-1
78. Tepede AA, Welch J, Lee M, Mandl A, Agarwal SK, et al. 18F-FDOPA PET/CT accurately identifies MEN1-associated pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.* 2020;2020:19-0156. DOI: 10.1530/EDM-19-0156. Epub ahead of print
79. Timmers HJ, Chen CC, Carrasquillo JA, Whatley M, Ling A, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluorodeoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4757-67. DOI: 10.1210/jc.2009-1248
80. Timmers HJ, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, et al. Use of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography (PET) as first-line investigation for the diagnosis and localization of non-metastatic and metastatic phaeochromocytoma (PHEO). *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009;71(1):11-7. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2008.03496.x
81. Timmers HJ, Carrasquillo JA, Whatley M, Eisenhofer G, Chen CC, et al. Usefulness of standardized uptake values for distinguishing adrenal glands with pheochromocytoma from normal adrenal glands by use of 6-18F-fluorodopamine PET. *J Nucl Med.* 2007;48(12):1940-4. DOI: 10.2967/jnumed.107.043281
82. Kaji P, Carrasquillo JA, Linehan WM, Chen CC, Eisenhofer G, et al. The role of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography in the localization of adrenal pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2007;156(4):483-7. DOI: 10.1530/EJE-06-0712
83. Pacak K, Eisenhofer G, Ilias I. Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis on MEN2 syndrome. *Hormones (Athens).* 2009;8(2):111-6. DOI: 10.14310/horm.2002.1227
84. Tehrani OS, Shields AF. PET imaging of proliferation with pyrimidines. *J Nucl Med.* 2013;54(6):903-12. DOI: 10.2967/jnumed.112.112201
85. Chalkidou A, Landau DB, Odell EW, Cornelius VR, O'Doherty MJ, Marsden PK. Correlation between Ki-67 immunohistochemistry and 18F-fluorothymidine uptake in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2012;48(18):3499-513. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.05.001
86. Giammarile F, Billotey C, Lombard-Bohas C, Le Bars D, Bournaud C, et al. 18F-FLT and 18F-FDG positron emission tomography for the imaging of advanced well-differentiated gastroentero-pancreatic endocrine tumours. *Nucl Med Commun.* 2011;32(2):91-7. DOI: 10.1097/MNM.0b013e3283412143
87. Nakajo M, Nakajo M, Kajiya Y, Jinguji M, Mori S, et al. High FDG and low FLT uptake in a thyroid papillary carcinoma incidentally discovered by FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2012;37(6):607-8. DOI: 10.1097/RLU.0b013e32818252d80f
88. Nakajo M, Nakajo M, Jinguji M, Tani A, Kajiya Y, et al. Diagnosis of metastases from postoperative differentiated thyroid cancer: comparison between FDG and FLT PET/CT studies. *Radiology.* 2013;267(3):891-901. DOI: 10.1148/radiol.13121546
89. Blanchet EM, Taieb D, Millo C, Martucci V, Chen CC, et al. 18F-FLT PET/CT in the Evaluation of Pheochromocytomas and Paragangliomas: A Pilot Study. *J Nucl Med.* 2015;56(12):1849-54. DOI: 10.2967/jnumed.115.159061
90. Yu M, Bozek J, Lamoy M, Guaraldi M, Silva P, et al. Evaluation of LMI1195, a novel 18F-labeled cardiac neuronal PET imaging agent, in cells and animal models. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2011;4(4):435-43. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.110.962126
91. Yu M, Bozek J, Lamoy M, Kagan M, Benites P, et al. LMI1195 PET imaging in evaluation of regional cardiac sympathetic denervation and its potential role in antiarrhythmic drug treatment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39(12):1910-9. DOI: 10.1007/s00259-012-2204-y
92. Gaertner FC, Wiedemann T, Yousefi BH, Lee M, Repokis I, et al. Preclinical evaluation of 18F-LMI1195 for in vivo imaging of pheochromocytoma in the MENX tumor model. *J Nucl Med.* 2013;54(12):2111-7. DOI: 10.2967/jnumed.113.119966
93. Rischpler C, Schlitter A, Herz M, Yousefi B, Von Werder A, Tauber R. First experience using LMI1195 PET in patients with the suspicion of pheochromocytoma or paraganglioma. *Journal of Nuclear Medicine.* 2018:59.
94. Yen RF, Wu VC, Liu KL, Cheng MF, Wu YW, et al. 131I-6beta-iodomethyl-19-norcholesterol SPECT/CT for primary aldosteronism patients with inconclusive adrenal venous sampling and CT results. *J Nucl Med.* 2009;50(10):1631-7. DOI: 10.2967/jnumed.109.064873
95. 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. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:317934. DOI: 10.1155/2013/317934
96. Chen YC, Su YC, Wei CK, Chiu JS, Tseng CE, et al. Diagnostic value of I-131 NP-59 SPECT/CT scintigraphy in patients with subclinical or atypical features of primary aldosteronism. *J Biomed Biotechnol.* 2011;2011:209787. DOI: 10.1155/2011/209787
97. Lee J, Ha J, Lee SK, Park HL, Kim SH, et al. Feasibility of Iodine-131 6β-Methyl-Iodo-19 Norcholesterol (NP-59) Scintigraphy to Complement Adrenal Venous Sampling in Management of Primary Aldosteronism: A Case Series. *Int J Gen Med.* 2021;14:673-680. DOI: 10.2147/IJGM.S288774
98. Prado-Wohlwend S, Grupo de Trabajo de Endocrinología de la SEMNIM. Functional imaging of adrenal cortex. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol (Engl Ed).* 2020;39(6):393-404. DOI: 10.1016/j.remnm.2020.08.010.
99. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med.* 1984;310(22):1415-21. DOI: 10.1056/NEJM198405313102202
100. Bergström M, Bonasera TA, Lu L, Bergström E, Backlin C, et

- al. In vitro and in vivo primate evaluation of carbon-11-etomidate and carbon-11-metomidate as potential tracers for PET imaging of the adrenal cortex and its tumors. *J Nucl Med*. 1998;39(6):982-9. PMID: 9627330
101. Khan TS, Sundin A, Juhlin C, Långström B, Bergström M, Eriksson B. 11C-metomidate PET imaging of adrenocortical cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30(3):403-10. DOI: 10.1007/s00259-002-1025-9
 102. Burton TJ, Mackenzie IS, Balan K, Koo B, Bird N, 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):100-9. DOI: 10.1210/jc.2011-1537
 103. O'Shea PM, O'Donoghue D, Bashari W, Senanayake R, Joyce MB, et al. 11 C-Metomidate PET/CT is a useful adjunct for lateralization of primary aldosteronism in routine clinical practice. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90(5):670-679. DOI: 10.1111/cen.13942
 104. Soinio M, Luukkainen AK, Seppänen M, Kemppainen J, Seppänen J, et al. Functional imaging with 11C-metomidate PET for subtype diagnosis in primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(6):539-550. DOI: 10.1530/EJE-20-0532
 105. Hennings J, Sundin A, Hägg A, Hellman P. 11C-metomidate positron emission tomography after dexamethasone suppression for detection of small adrenocortical adenomas in primary aldosteronism. *Langenbecks Arch Surg*. 2010;395(7):963-7. DOI: 10.1007/s00423-010-0681-7
 106. Mendichovszky IA, Powlson AS, Manavaki R, Aigbirhio FI, Cheow H, et al. Targeted Molecular Imaging in Adrenal Disease-An Emerging Role for Metomidate PET-CT. *Diagnostics (Basel)*. 2016;6(4):42. DOI: 10.3390/diagnostics6040042
 107. Powlson AS, Gurnell M, Brown MJ. Nuclear imaging in the diagnosis of primary aldosteronism. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(3):150-6. DOI: 10.1097/MED.0000000000000148
 108. Bergström M, Juhlin C, Bonasera TA, Sundin A, Rastad J, et al. PET imaging of adrenal cortical tumors with the 11beta-hydroxylase tracer 11C-metomidate. *J Nucl Med*. 2000;41(2):275-82. PMID: 10688111
 109. Minn H, Salonen A, Friberg J, Roivainen A, Viljanen T, et al. Imaging of adrenal incidentalomas with PET using (11) C-metomidate and (18)F-FDG. *J Nucl Med*. 2004;45(6):972-9. PMID: 15181132
 110. Zolle IM, Berger ML, Hammerschmidt F, Hahner S, Schirbel A, Peric-Simov B. New selective inhibitors of steroid 11beta-hydroxylation in the adrenal cortex. Synthesis and structure-activity relationship of potent etomidate analogues. *J Med Chem*. 2008;51(7):2244-53. DOI: 10.1021/jm800012w
 111. Erlandsson M, Karimi F, Lindhe O, Långström B. (18) F-labelled metomidate analogues as adrenocortical imaging agents. *Nucl Med Biol*. 2009;36(4):435-45. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2009.01.014
 112. Bongarzone S, Basagni F, Sementa T, Singh N, Gakpetor C, et al. Development of [18F]FAMTO: A novel fluorine-18 labelled positron emission tomography (PET) radiotracer for imaging CYP11B1 and CYP11B2 enzymes in adrenal glands. *Nucl Med Biol*. 2019;68-69:14-21. DOI: 10.1016/j.nucmedbio.2018.11.002
 113. Hahner S, Kreissl MC, Fassnacht M, Haenschel H, Bock S, et al. Functional characterization of adrenal lesions using [123I] IMTO-SPECT/CT. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1508-18. DOI: 10.1210/jc.2012-3045
 114. Sander K, Gendron T, Cybulska KA, Sirindil F, Zhou J, et al. Development of [18F]AldoView as the First Highly Selective Aldosterone Synthase PET Tracer for Imaging of Primary Hyperaldosteronism. *J Med Chem*. 2021;64(13):9321-9329. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.1c00539
 115. Heinze B, Fuss CT, Mulatero P, Beuschlein F, Reincke M, et al. Targeting CXCR4 (CXC Chemokine Receptor Type 4) for Molecular Imaging of Aldosterone-Producing Adenoma. *Hypertension*. 2018;71(2):317-325. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09975
 116. Walenkamp AME, Lapa C, Herrmann K, Wester HJ. CXCR4 Ligands: The Next Big Hit? *J Nucl Med*. 2017;58(Suppl 2):77S-82S. DOI: 10.2967/jnumed.116.186874
 117. Ding J, Zhang Y, Wen J, Zhang H, Wang H, et al. Imaging CXCR4 expression in patients with suspected primary hyperaldosteronism. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2020;47(11):2656-2665. DOI: 10.1007/s00259-020-04722-0
 118. Cui Y, Zhang Y, Ding J, Wang H, Ma X, et al. A Rare Aldosterone-Producing Adenoma Detected by 68Ga-pentixafor PET-CT: A Case Report and Literature Review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:810. DOI: 10.3389/fendo.2019.00810

Информация об авторах

Омельчук Даниил Давидович, врач-эндокринолог, Ориуэла, Испания, <https://orcid.org/0000-0002-2788-2352>, lebedev1dd@gmail.com

Дегтярев Михаил Владимирович, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва, Россия, <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>, germed@mail.ru

Румянцев Павел Олегович, д.м.н., Международный медицинский центр «СОГАЗ-Медицина», Санкт-Петербург, Россия, <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>, pavelrum@gmail.com

Вклад авторов:

Д.Д. Омельчук — работа над текстом статьи, анализ литературных источников;

М.В. Дегтярев — научная коррекция статьи, правки и дополнения врача-радиолога;

П.О. Румянцев — идея статьи, её научная и структурная коррекция в качестве врача-онколога и радиолога.

Information about the authors

Daniil D. Omelchuk, endocrinologist, Orihuela, Spain, <https://orcid.org/0000-0002-2788-2352>, lebedev1dd@gmail.com

Mikhail V. Degtyarev, Head Department, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia, <https://orcid.org/0000-0001-5652-2607>, germed@mail.ru

Pavel O. Rumyantsev, Dr. Sci. (Med.), Deputy chief physician, chief oncologist-radiologist of the network of clinics, Saint-Petersburg, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-7721-634X>, pavelrum@gmail.com

Authors' contribution:

D.D. Omelchuk — work on the text of the article, analysis of literary sources;

M.V. Degtyarev — scientific correction of the article, corrections and additions by a radiologist;

ON. Rumyantsev — the idea of the article, its scientific and structural correction as an oncologist and radiologist.

Поступила в редакцию / Received: 09.01.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 17.01.2022

Принята к публикации / Accepted: 15.02.2022