

Revisión de Tema

Medicina nuclear y su aplicación en la neuroendocrinología: revisión de la literatura

Nuclear medicine and its application in neuroendocrinology: a literature review

RODRIGO ANDRÉS CÁRDENAS¹, MARCELA PATIÑO ARBOLEDA², NATHALIA BUITRAGO GÓMEZ³,
DIEGO SALAMANCA MORA⁴, KENYI KURATOMI NAKAMURA⁵, ALIN ABREU LOMBA⁶

Resumen

La medicina nuclear es una especialidad médica que por su enfoque (estudios funcionales), se ha visto constantemente relacionada con la endocrinología, tanto en su diagnóstico y seguimiento, como en su tratamiento. Debido a su capacidad para reflejar la función de diferentes órganos, ha permitido su continua implementación en distintos tipos de lesiones en el área de neuroendocrinología, ayudando a mejorar la exactitud diagnóstica de las imágenes como la Resonancia Magnética (RM). Su uso va desde tumores hipofisarios funcionales, patología inflamatoria, enfoque de manejo quirúrgico, e incluso secreción ectópica de hormonas hipofisarias que en sí misma constituye una entidad infrecuente derivada en su gran mayoría de tumores extrapituitarios. El objetivo del presente artículo es realizar una actualización de la aplicación de la medicina nuclear en el campo de la

neuroendocrinología, demostrando la evidencia que existe al respecto y resaltando la importancia de esta área de la medicina en la práctica médica actual.

Palabras Clave: Medicina nuclear, Neuroendocrinología, Hipófisis.

Abstract

Nuclear medicine is a medical specialty that is related with functional studies, it has been constantly related to endocrinology, due to its diagnosis and monitoring, as well as in its treatment. Its ability to reflect the function of different organs, it has allowed its continuous implementation in different types of lesions in the area of neuroendocrinology, helping to improve the diagnostic accuracy of images such as Magnetic Resonance (MRI). Its use ranges from functional pituitary tumors, inflammatory pathology, surgical

¹ Médico nuclear, Clínica Imbanaco, Cali, Colombia. Medico y cirujano, Universidad del Bosque, Colombia, Medico nuclear, Hospital Universitario Vall d'Hebron, España. e-mail: racardenasperilla@hotmail.com

² Residente de Medicina Interna, Medico y cirujano, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI), Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: marcela-patino@unilibre.edu.co

³ Residente de Medicina Interna, Médico y cirujano, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI), Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. e-mail: natalia-buitrago@unilibre.edu.co

⁴ Residente de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia, Médico y cirujano, Universidad Militar Nueva Granada, Colombia. Grupo interinstitucional de Medicina Interna (GIMI). e-mail: diego-salamanca@unilibre.edu.co

⁵ Residente de Medicina Interna, Médico General, Grupo Interinstitucional de Medicina Interna (GIMI), Universidad Libre seccional Cali, Colombia. e-mail: kenyi-kuratomin@unilibre.edu.co

⁶ Docente, Postgrado de Medicina Interna, Universidad Libre Seccional Cali, Colombia. Médico Endocrinólogo, Universidad de la Habana, Cuba, Grupo Interinstitucional Medicina Interna (GIMI 1). e-mail: alin.abreul@unilibre.edu.co

Recibido: febrero 3 de 2020

Revisado: mayo 23 de 2020

Aceptado: junio 25 de 2020

Cómo citar: Cárdenas RA, Patiño Arboleda M, Buitrago Gómez N, Salamanca Mora D, Kuratomi Nakamura K, Abreu Lomba A. Medicina nuclear y su aplicación en la neuroendocrinología: revisión de la literatura. *Rev Colomb Salud Libre*. 2020; 15 (1): e427615.

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7615>

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7615>

management approach, and even ectopic secretion of pituitary hormones that in itself constitutes an infrequent entity, derived mostly from extrapituitary tumors. The purpose of this article is to update the application of nuclear medicine in the field of neuroendocrinology, demonstrating the evidence that exists in this regard and highlighting the importance of this area of medicine in current medical practice.

Keywords: Nuclear medicine, Neuroendocrinology, Pituitary Gland.

Introducción

La medicina nuclear es una especialidad médica que por su enfoque (estudios funcionales), se ha visto constantemente relacionada con la endocrinología, tanto en su diagnóstico y seguimiento, como en su tratamiento, recientemente. Las características más importantes de la misma, es la capacidad que tienen las sustancias usadas como trazadores para reflejar la función de diferentes órganos. Esto permite que las imágenes en medicina nuclear, muestren la función, fisiología y el metabolismo¹. Esta especialidad, se ha visto inmersa en grandes avances en el último tiempo, con el uso de técnicas que son seguras, indoloras y costo-efectivas para exponer imágenes del cuerpo y tratar la enfermedad².

Estos radiofármacos, se unen a un isótopo radioactivo, que debe ser emisor de energías gammas o positrones, lo que permite adquirir imágenes en gammacámaras (gammagrafías o tomografía de emisión de fotón simple - SPECT de sus siglas en inglés) o equipos de Tomografía por Emisión de Positrones (PET). La distribución de la captación del radiotrazador, depende esencialmente del radiofármaco. Desde la década de 1990, se vio la necesidad e importancia de fusionar las imágenes funcionales (SPECT y PET) con las anatómicas (CT)^{3,4}. Se han venido desarrollando y mejorando los equipos híbridos (SPECT/CT y PET/CT),

que permiten valorar simultáneamente la morfología y función en una adquisición simultánea del cuerpo completo, un órgano o lesión específica. Actualmente existen equipos que incorporan la resonancia magnética en las imágenes híbridas (PET/RMN).

En este artículo, se realiza una revisión de la literatura disponible acerca de las aplicaciones que se le han dado a la medicina nuclear en la patología hipotálamo-hipofisaria.

Antecedentes

Los tumores endocrinos son un grupo diverso de neoplasias benignas y malignas, que se encuentran dentro de órganos endocrinos. Son hormonalmente activos, su incidencia ha venido en aumento, probablemente por el incremento de la sensibilidad de los test bioquímicos, la existencia de nuevos biomarcadores tumorales, y las modalidades de imagen que actualmente tienen mayor resolución espacial⁵. La última década se ha visto enmarcada por el desarrollo de nuevos radiofármacos con el potencial de incrementar la utilidad del diagnóstico por imagen⁶. Los radiofármacos en endocrinología pueden ser usados para diagnóstico o tratamiento y existen de múltiples tipos que tienen usos en diferentes áreas de la endocrinología. La tabla 1 muestra los distintos tipos de radiofármacos y su uso⁷ (Tabla 1).

Hipófisis

La glándula hipófisis, como cualquier otro órgano, puede ser susceptible de ser estudiada por técnicas de medicina nuclear. Es fundamental conocer la captación fisiológica de ciertos radiofármacos por la glándula pituitaria, con la finalidad de realizar una interpretación adecuada de los hallazgos incidentales en los estudios funcionales por imagen, pues esta captación se puede encontrar también en tumores benignos; pero puede ser útil para establecer una estrategia terapéutica adecuada en el contexto de tumores agresivos y carcinomas hipofisarios⁸.

Tabla 1. Aplicabilidad de radiofármacos como trazadores de tumores neuroendocrinos

Radiofármaco	Uso
F-18 deoxiglucosa (18-FDG)	Marcador para PET (tiroides, tumores endocrinos)
Galium-67 citrato	Infección e inflamación
Galium-68 DOTA	Tumores neuroendocrinos
Iod-123 como I-123 NaI	Glándulas adrenales, tiroides
I-124 NaI	Marcador para PET (tiroides, tumores endocrinos)
Iod-123 como (I-123 MIBG)	Tiroides, glándulas adrenales, tumores neuroendocrinos
Indium-11 pentetreótide	Tumores endocrinos
Otros PRR	Tumores endocrinos
Convenciones: MIBG: metayodobencilguanidina. NaI: yoduro de sodio. PRR: péptidos receptores radiotrazadores.	
Fuente: Adaptado de Piciu, 2012.	

Captación incidental de la glándula pituitaria identificada en la (PET)/CT usando ¹⁸F-FDG PET/CT

La hipófisis no acumula normalmente fluorodeoxiglucosa (FDG) y por este motivo, no se visualizan en este tipo de imágenes⁹. Algunos estudios han reportado que los micro o macroadenomas pueden tener una captación incrementada de FDG en el PET¹⁰. Seok *et al.* encontraron que cerca del 80% de pacientes con adenomas pituitarios mostraron positividad en el PET/CT¹¹. Por este motivo, aparte del avance de las modalidades de imagen que han permitido incrementar el diagnóstico de incidentalomas pituitarios, el amplio uso de estas modalidades de medicina nuclear como el ¹⁸F-FDG PET/CT ha coadyuvado también en un aumento de lesiones pituitarias detectadas incidentalmente¹², las cuales deben ser evaluadas en términos de hipersecreción tumoral, hipopituitarismo y otros efectos de masa¹³.

Por su parte, Ju y cols. encontraron que el diagnóstico diferencial más común ante la captación incidental pituitaria fueron los tumores pituitarios primarios, seguido de malignidad metastásica, histiocitosis de células de Langerhans, e hipofisitis linfocítica inflamatoria¹⁴. En este estudio, al igual que en el realizado por Huyn *et al.*¹² se documentó

captación fisiológica, sin documentar ningún tipo de patología hasta en un 59.2% de los casos, siendo fundamental el valor de captación estandarizado máximo (SUVmax) en estos casos, pues un valor de 4.1 fue óptimo para detectar captación patológica con una sensibilidad, especificidad, y exactitud del 96.6%, 88.1% y 91.5%, respectivamente.

Lesiones pituitarias benignas no neoplásicas

Quistes pituitarios

La prevalencia de los quistes pituitarios es alta, se encuentran presentes hasta en un 57.7% de niños evaluados por resonancia magnética nuclear (RMN)¹⁵. La etiología más frecuente son los de la bolsa de Rathke. Son lesiones benignas que no se tratan usualmente de forma quirúrgica. La mayoría de estas lesiones no muestran captación por medio de F-FDG⁸. Seok *et al.*, en 19 pacientes encontraron que sólo un paciente tenía una lesión quística captante¹¹.

Hipofisitis

La hipofisitis primaria linfocítica probada por biopsia, puede mostrar una intensa captación de FDG⁸, incluso favorece la detección temprana ante el uso de agentes

quimioterápicos, permitiendo de esta forma un tratamiento oportuno y un seguimiento para verificar la resolución¹⁶. Recientemente se reportó el caso de un paciente con hipofisitis autoinmune que no sólo mostró captación de FDG sino también de ¹⁸F-2-fluorodeoxi sorbitol (FDS), la cual, se le puede atribuir un papel no sólo en inflamación bacteriana sino también aséptica¹⁷.

Tumores hipofisarios

Las neoplasias de la región sellar se originan en tejidos altamente especializados con capacidad de liberar tanto aminas biogénicas como hormonas polipeptídicas, por lo anterior tienen características histológicas y bioquímicas bien definidas que permiten su identificación mediante estudios hormonales y/o histológicos, sin embargo, el comportamiento clínico de este tipo de tumores es extremadamente variable; ya que tienen un espectro bioquímico que va desde los tumores no funcionantes hasta los tumores hormonalmente activos. De forma tradicional, los estudios morfológicos como el CT y la RMN han sido usados para la localización de estas lesiones, sin embargo, estas técnicas por sí solas no han podido explicar el comportamiento biológico de estas o predecir la posibilidad de recidiva tumoral. En la actualidad, la medicina nuclear dado su carácter funcional y la capacidad de usar sustancias radiomarcadas se está introduciendo de forma complementaria a los estudios morfológicos, con el objetivo de aportar una correcta localización y caracterización funcional de estas lesiones.

Adenoma pituitario

Los adenomas pituitarios constituyen el 10-20% de todos los tumores primarios intracraneales. Estos tumores pueden causar síntomas, ya sea a través de un efecto de masa o por una secreción aumentada de hormonas, llevando a distintos síndromes como hiperprolactinemia, enfermedad de Cushing,

y acromegalia. La RMN ha sido la elección para detectarlos, aunque en algunas ocasiones puede fallar, sobre todo cuando las lesiones son pequeñas o ante condiciones anatómicas alteradas por cirugía previa¹⁸.

Wang *et al.*, realizaron un estudio para evaluar la capacidad del PET/RMN, usando ¹⁸F-FDG y ⁶⁸Ga-DOTATATE como trazadores, para detectar microadenomas productores de hormonas cuando el diagnóstico ha sido difícil usando RMN sólo. Estudiaron 37 pacientes, encontrando imágenes de calidad que proveen información complementaria y que constituyen una herramienta útil para distinguir microadenoma del tejido hipofisario normal¹⁸. Se ha reportado también la captación que resultó siendo diagnóstica de adenoma hipofisario, ante el uso de ¹⁸F-Fluciclovina PET/CT en un paciente con cáncer de próstata¹⁹.

Al mismo tiempo, se ha encontrado la utilidad del PET/CT ¹³N-ammonio, que permite distinguir el tejido hipofisario del adenoma, con la finalidad de evitar daño del tejido sano durante el manejo. Se encontró que por medio del PET/CT ¹³N-ammonio, se detectó la posición hipofisaria en un 64.5% comparado con el 54.2% cuando se valoró por RMN. Por lo que se puede considerar sensible para localizar y distinguir el tejido hipofisario normal del adenoma, particularmente si el tamaño del diámetro máximo es <2 cm²⁰.

Asimismo, se ha venido evaluando el papel del PET/CT ⁶⁸Ga-DOTATATE en adenomas hipofisarios clínicamente no funcionantes, demostrando que en comparación con gammagrafía con ¹¹¹In-DTPA-D-Phe-ocetreótido tiene una sensibilidad superior²¹.

A continuación, se describe los diferentes tipos de adenomas hipofisarios funcionantes:

Productores de GH

Los adenomas hipofisarios son la causa más frecuente de acromegalia y gigantismo (98%

de los casos), los restantes son debidos a producción ectópica de GH o GHRH (lesiones intra-axiales o extra-axiales). Dado el curso insidioso de esta enfermedad, la presencia de adenomas invasivos es mayor a la de los adenomas productores de ACTH, lo que lleva a que entre un 48-72.4% de los pacientes tengan persistencia de la enfermedad, a pesar del tratamiento quirúrgico, médico y/o radioterapia²².

Durante décadas se ha tratado de estudiar el papel de diferentes radiofármacos en los tumores productores de GH, utilizando múltiples vías metabólicas o de receptores como: receptores de somatostatina con ¹¹¹In-Octreótido o ⁶⁸Ga-DOTATE, metabolismo glucídico con Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F-FDG), metabolismo de aminoácidos con ¹¹C-Metionina y receptores de dopamina entre otros.

Receptores de somatostatina

Los receptores de somatostatina pertenecen a la familia de receptores de proteína G, hay 5 subtipos, de los cuales los que se encuentran en mayor concentración en los adenomas productores de GH son los de tipo 2 y 5 (SSR2 y SSR5)²³. En la medicina nuclear moderna la realización de estudios gammagráficos usando análogos de somatostatina radiomarcados con ¹¹¹In o Tc^{99m} está muy difundido, sin embargo, respecto a tumores hipofisarios éstos estudios carecen de la suficiente sensibilidad debido a la pérdida de resolución por la presencia de actividad de fondo (¹¹¹In) que pueden ocultar lesiones con baja sobre-expresión de estos receptores o por la resolución espacial de los equipos, la cual no permite la localización de lesiones de pequeño tamaño, debido a lo anterior, en la actualidad se están estudiando este tipo de tumores mediante el uso de la PET con radiofármacos más afines a los receptores de somatostatina como el ⁶⁸Ga-DOTATOC/DOTATATE/DOTANOC los cuales presentan una mayor afinidad por los SSR2 y SSR5²⁴. Es bien sabido, que los radiofármacos

que se unen a los receptores de somatostatina, no son trazadores exclusivamente tumorales y por tanto los estudios pueden ser positivos también en diferentes patologías como linfoma, inflamación, meningiomas, entre otros tumores, lo cual puede disminuir la especificidad de la prueba²⁵.

En el contexto anteriormente expuesto, los primeros estudios se enfocaron en evaluar la correlación entre la intensidad mostrada en la gammagrafía con receptores de somatostatina y la supresibilidad de GH tras el manejo con análogos de somatostatina; en estos estudios hubo baja o ninguna relación entre el grado de captación en la gammagrafía y la respuesta clínica de los pacientes²⁶⁻²⁸. Al evaluar la utilidad de la gammagrafía con análogos de somatostatina con el objetivo de localizar el tejido tumoral en pacientes sometidos a cirugía y con recidiva bioquímica, se encontró poca utilidad, debido a la baja captación por la escasa cantidad de tejido.

Con respecto al uso de análogos de somatostatina para realizar PET, hay escasos estudios, de los cuales vale la pena destacar el realizado por Zhao²⁹ y cols. en el cual estudiaron la utilidad de ⁶⁸Ga-DOTATATE y ¹⁸F-FDG (Fluorodesoxiglucosa) para valorar la recidiva/recurrencia de tumores pituitarios tras la resección transesfenoidal en 35 pacientes (10 adenomas no funcionantes, 14 tumores productores de GH, 9 de ACTH). En este grupo de pacientes, la PET/CT FDG fue positiva en 34 de 35 pacientes, no obstante, la captación de DOTATATE fue variable y menor que la de FDG. Adicionalmente, llama la atención que, en el remanente pituitario normal, la captación de DOTATATE fue alta (falso positivo), lo que dificulta la valoración de los verdaderos adenomas. En este estudio, no se separaron los resultados de los estudios por tipo de adenoma, ni se comenta qué pacientes estaban recibiendo análogos de somatostatina al momento del estudio, lo cual puede generar disminución en la actividad de los radiofármacos.

Con respecto a los adenomas productores de GH, recientemente se ha descrito un caso de un paciente que presentaba una mutación en la subunidad D de la enzima Succinato Deshidrogenasa (SDH)³⁰. Las mutaciones de esta enzima, están relacionadas con el desarrollo de paragangliomas / feocromocitomas. Los tumores que presentan este tipo de mutación, tienen una alta captación de FDG por alteraciones en el metabolismo glucídico (efecto Warburg) y sobre-expresión de receptores de somatostatina, permitiendo su valoración con estudios PET con receptores de somatostatina, los cuales demostraron ser los que presentaron mayor detección de lesiones a distancia en comparación con FDG y técnicas de imagen convencional (CT y RM)³¹.

En conclusión, la realización de imágenes funcionales para detectar la sobre-expresión de receptores de somatostatina en los tumores productores de GH, tanto para su diagnóstico inicial, como en la valoración de la recidiva tumoral y en el seguimiento de la respuesta al tratamiento con análogos de somatostatina radiomarcados, tienen un papel poco relevante dada su baja sensibilidad y alto número de falsos positivos.

En el contexto de pacientes con adenomas productores de GH u otros, asociados a mutaciones genéticas (MEN1, SDH entre otros), la PET/CT ha mostrado una mayor tasa de detección de lesiones relacionadas con este tipo de patologías y ha permitido un cambio en el tratamiento hasta en un 50% de los pacientes^{31,32}. Las mayores ventajas de la PET/CT ⁶⁸Ga-DOTATATE en este contexto, es que se trata de un estudio de cuerpo entero con lo cual se puede detectar lesiones no sospechadas en los estudios convencionales y se puede localizar lesiones de pequeño tamaño de forma adecuada, ya que hay una buena relación lesión/fondo lo que permite diferenciarlo de los tejidos circundantes, por último, permite ser tratadas con radionúclidos específicos a

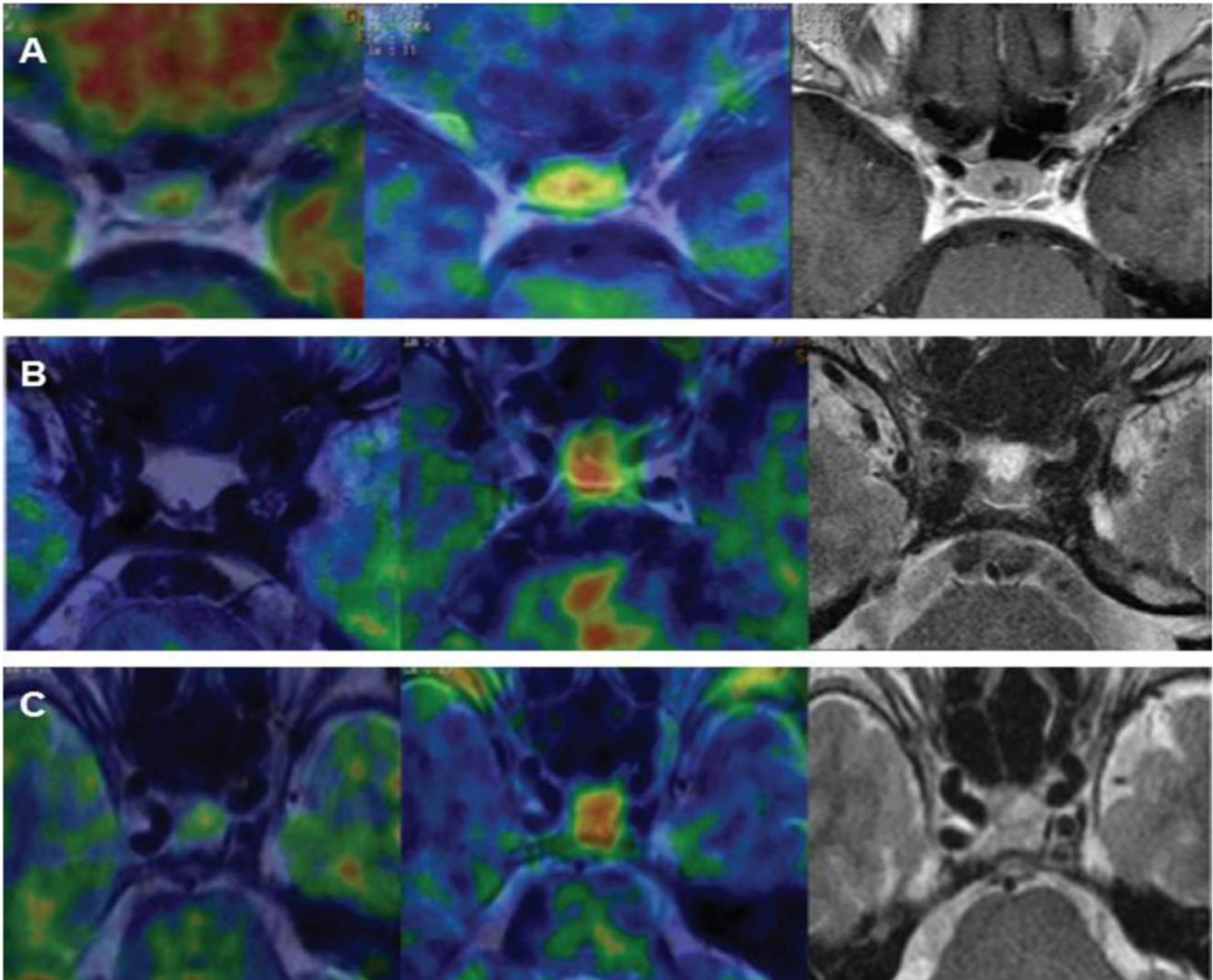
este tipo de receptores (Lutecio-177 y/o Itrio-90-DOTATOC)³³.

Aminoácidos

Los adenomas pituitarios, presentan una alta tasa metabólica de aminoácidos para la producción de hormonas, por este motivo se ha intentado evaluarlos mediante el uso de aminoácidos radiomarcados (¹¹C-Metionina -MET). La MET, es un radiofármaco con una vida media de 20 minutos, lo cual limita su uso clínico a sitios donde se disponga de ciclotrón in-situ. Una de sus principales ventajas es la baja captación cerebral y pituitaria de manera basal. Este aminoácido refleja la actividad celular del adenoma, más no el estatus específico de la acromegalia³⁴.

En un estudio publicado por Rodriguez-Barcelo *et al.*³⁵ compararon las imágenes fusionadas de RM de 3 Teslas con ¹¹C-MET y ¹⁸F-FDG, para la valoración de pacientes con acromegalia, encontrando una sensibilidad y especificidad del 86% de la MET para la detección de enfermedad residual. También es de anotar, que la captación de metionina no se vio afectada por el tratamiento concomitante con análogos de somatostatina, ni por el volumen tumoral. La PET con FDG presentó un rendimiento mucho menor que la MET para evaluar enfermedad residual. Estos hallazgos fueron confirmados en otros estudios³⁶. El más reciente es un estudio realizado en 43 pacientes con adenomas pituitarios funcionantes (16 GH, 15 ACTH y 12 PRL), 12 pacientes tenían adenomas resecaos. En este estudio se encontró que la MET era más sensible en la detección de recurrencia, localización de microadenoma y en pacientes que reciben tratamiento con análogos de somatostatina. Adicionalmente no hubo diferencias significativas en la detección de adenomas según su tipo³⁶. En la Figura 1 se ilustran ejemplos de las imágenes con diferentes trazadores PET.

Figura 1. Casos ilustrativos de microadenomas productores de ACTH por PET



Izquierda (FDG), centro (MET), derecha (RM de 3 Teslas).

Fuente: Tomada de Ikeda *et al.*, 2010.

El uso de PET/CT con metionina se recomienda en los pacientes con acromegalia que tengan hallazgos equívocos en RM (no visualización de la lesión, cambios postquirúrgicos o post-radioterapia) o cuando se sospecha recidiva o enfermedad residual³⁷.

En un estudio preliminar con 12 pacientes (9 adenomas no funcionantes y 3 adenomas GH), se utilizó ¹¹C-Tirosina para valorar los cambios postquirúrgicos y postradioterapia en la tasa de síntesis proteica (TSP). Describieron una disminución de volumen similar entre la RM y la PET con tirosina tras la cirugía, pero sin cambios en la TSP; con

respecto a la radioterapia, la RM no presentó cambios significativos en su volumen, pero los volúmenes y la TSP disminuyeron un 58% y un 67% respectivamente en las imágenes PET³⁸.

En conclusión, la PET/CT con aminoácidos, puede tener un papel en la valoración de la respuesta al tratamiento médico y a la radioterapia, basándose en la tasa metabólica tumoral. Además, puede determinar cambios en el metabolismo a pesar de que las imágenes morfológicas (CT y RM), no muestren cambios en el tamaño tumoral. La ventaja de la valoración de estos cambios, es la detección de recidiva/persistencia de la enfermedad de

forma temprana, lo que conlleva a introducción rápida de los tratamientos o cambios de estos según la respuesta bioquímica y de la imagen metabólica.

Fluorodesoxiglucosa (FDG)

La FDG es la molécula más utilizada para la realización de PET/CT, dado que permite valorar patologías con alta captación/consumo de glucosa como las patologías infecciosas, inflamatorias y/o tumorales con una sola exploración. Además, ofrece la ventaja de cuantificar la respuesta al tratamiento en los estudios de seguimiento, en este tipo de patologías. En el contexto de los tumores productores de GH, la captación de FDG en los adenomas funcionantes de hipófisis es variable y poco específica. El metabolismo de FDG se puede ver afectado por múltiples factores (tiempo de adquisición, dosis, nivel de glucosa, tipo de equipo, etc.), y además la actividad de este radiofármaco se puede ver reducida por el tratamiento concomitante con análogos de somatostatina y por el escaso volumen de la lesión a estudio (microadenoma)³⁵. Dado que la FDG no es un marcador específicamente tumoral, puede haber un incremento de la captación en diversas patologías como linfoma, mieloma, histiocitosis de células de Langerhans, metástasis, hipofisitis de diversas etiologías, entre otras^{39,40}.

Prolactinomas

Los adenomas productores de prolactina abarcan cerca del 50 % de todos los adenomas pituitarios en la mayoría de series^{42,43}, siendo en el 90% micro adenomas⁴⁴. Su acción se encuentra inhibida normalmente por la dopamina, un neurotransmisor producido por el hipotálamo. Las alteraciones en el eje hipotálamo hipofisario, por ejemplo, macro adenomas no productores de prolactina que generan compresión sobre el hipotálamo⁴⁵ pueden bloquear la inhibición mediada por dopamina y generar hiperprolactinemia.

El tratamiento está guiado por la presencia de síntomas neurológicos y/o presencia de hipogonadismo⁴⁶.

Los radiofármacos que han mostrado mejor rendimiento para la localización de enfermedad residual o recurrencia en pacientes con prolactinomas, es el PET con ¹¹C-metionina, con una detección entre el 80 y el 100% (39,50) a pesar de manejo con análogos de somatostatina. No obstante, la captación de metionina se ve afectada por el uso de agonistas dopaminérgicos como la cabergolina, bromocriptina o la quinagolina^{47,48}.

La FDG y el DOTATATE no han mostrado resultados superiores a los de la metionina, esto debido a la alta tasa de actividad glucolítica del cerebro, lo que hace difícil la diferenciación entre tejido tumoral e hipófisis sana.⁴⁷ Además, en las series publicadas, el número de pacientes con prolactinomas es escaso. Vale la pena recalcar que la captación de metionina por parte de este tipo de adenomas es mucho mayor que la de FDG⁴⁹.

El ¹⁸F-DOPA PET ha sido positivo en algunos adenomas hipofisarios, principalmente prolactinomas^{50,51}, además puede ser un reflejo a la respuesta terapéutica con análogos de dopamina. Heimburger y colaboradores demostraron la disminución de los valores basales de prolactina y una regresión completa de la captación pituitaria de ¹⁸F-DOPA - PET en un paciente con NEM-1 y tratamiento con cabergolina por prolactinoma secretor⁵².

Imagen de los receptores de dopamina

Se ha descrito la presencia de receptores de dopamina D2 en adenomas hipofisarios funcionantes y no funcionantes, siendo los prolactinomas, los que presentan mayor concentración de estos^{53,54}.

Para detectar este tipo de receptores se han estudiado el uso de ¹²³I-IBZM y ¹²³I-epidepride, radiofármacos para SPECT

y otros radiofármacos para los estudios PET, sin embargo, estos estudios tienen el inconveniente de tener pocos pacientes. Herder y colaboradores⁵⁵, estudiaron la utilidad del ¹²³I-IBZM en 37 pacientes con adenomas hipofisarios (17 no funcionantes, 12 productores de GH, 5 macro adenomas productores de PRL y 2 micro adenomas PRL). En este estudio se observó una baja tasa de positividad ya que 3 de los 5 pacientes con macro adenomas y ninguno de los micro adenomas tenía captación, así mismo, tampoco había actividad en los pacientes con acromegalia. En dos estudios (seis pacientes en total) con adenomas mixtos (GH/PRL), 3 tuvieron captación de IBZM con mejor respuesta al tratamiento con agonistas dopaminérgicos, en comparación con los pacientes con estudios negativos^{56,57}.

Dado que el IBZM tiene un bajo contraste entre la lesión y los tejidos circundantes, se probó un radiofármaco con mayor selectividad por los receptores D2 y de nuevo el grupo de de Herder, comparó ¹²³I-Epidepride con IBZM, demostrando que el primero era superior en calidad de imagen y detección de las lesiones adenomatosas pituitarias⁵⁸. A pesar de que estos trazadores valoran la cantidad de receptores D2, no pueden predecir la respuesta a largo tiempo con antagonistas dopaminérgicos⁵⁹.

Fuera de los estudios SPECT, se han realizado estudio con trazadores PET como ¹¹C-raclopride y ¹¹C Metilpiperona, los cuales mostraron una mejor respuesta al tratamiento en los pacientes con altas captaciones de estos trazadores^{60,61}. La respuesta al tratamiento es vista desde las primeras horas tras el inicio de la medicación. También se ha demostrado que estos trazadores son útiles en prolactinomas malignos, detectando las lesiones a distancia y valorando la respuesta a la terapia⁵⁰.

En conclusión, la imagen funcional para receptores de dopamina D2 en pacientes

con adenomas pituitarios, se debe utilizar en pacientes con prolactinomas en los cuales la RM sea dudosa y se sospeche enfermedad residual o recurrente.

Productores de ACTH

La enfermedad de Cushing secundaria a un adenoma hipofisario hipersecretor representa hasta el 80% de los síndromes de Cushing. Su correcto diagnóstico constituye un desafío para los clínicos, observándose que hasta un 20% de los pacientes no cumplen todos los criterios bioquímicos y hasta un 14% presentan imagen de RM sin alteraciones, pero con hallazgos de autopsia positivos para adenoma^{51,62}. Los estudios funcionales de medicina nuclear han intentado mejorar la localización del adenoma, con el fin de facilitar el abordaje quirúrgico. Del mismo modo se ha utilizado para evaluar persistencia o recaída de la enfermedad.

En cuanto a la utilización de aminoácidos radiomarcados, los resultados han sido prometedores, inicialmente se valoró la utilidad de la PET/CT con ¹¹C Metionina fusionada con RM de 3 Teslas en pacientes con enfermedad de Cushing. Los resultados de este estudio muestran que en los 11 pacientes en quienes se realizó PET/CT-MET todos mostraron captación elevada y se correlacionó con la presencia de enfermedad. Además, la captación de metionina no fue influenciada por el tamaño tumoral, ni por el estatus clínico del paciente (Cushing "preclínico" o Cushing "florido"). Adicionalmente en este trabajo, se comparó la captación de metionina en pacientes sin patología hipofisaria, encontrándose una baja captación del trazador en este grupo de pacientes en comparación con aquellos que tenían adenomas (25). Estos hallazgos fueron corroborados por Feng y colaboradores³⁶, donde en 15 pacientes con adenomas productores de ACTH, la detección con PET/CT-MET fue del 100% vs 53% con FDG.

Recientemente, en un estudio realizado por Koulori y colaboradores ⁶³, donde estudiaron a 20 pacientes con enfermedad de Cushing (10 casos de novo, 8 post-operatorios - resección transesfenoidal- y 2 con sospecha de producción ectópica), mediante RM con secuencias habituales y con spoiled gradient recalled (SPGR) fusionado con PET/CT-MET. En este caso el CT proveniente de las imágenes PET/CT ayudó a la correcta fusión con la RM. El 70% de los pacientes con diagnóstico de novo 7 de 10, tuvieron captación de metionina y se correlacionaron con los estudios SPGR, es de anotar que hubo 4 pacientes con RM negativa y con SPGR positiva, lo cual demuestra su mayor tasa de detección. En pacientes con resección de adenoma selar, se encontraron 5 pacientes con PET/CT MET positivo y 3 con MET y RM negativos. En los dos pacientes con sospecha de producción ectópica, se detectaron un tumor de intestino delgado y uno de mama, ambos neuroendocrinos.

A pesar de la evidencia a favor de PET/CT-MET contra FDG en el diagnóstico de adenomas hipofisarios productores de ACTH, Xu y colaboradores demostraron en 5 pacientes la correlación entre la captación de PET/CT FDG y síndrome de Cushing ectópico (ECS), los cinco pacientes tenían lesiones anormales de captación de FDG notablemente intensas, cuatro de ellos fueron sometidos a resección de la lesión, cuyos niveles plasmáticos de ACTH y cortisol sérico volvieron a la normalidad tras la cirugía. Los resultados anatomopatológicos mostraron un carcinóide tímico, un carcinóide pulmonar, un timoma y un carcinóide pulmonar con carcinóide del mediastino superior ⁶⁴.

Productores de TSH

Los adenomas productores de TSH, son raros, con una prevalencia de 1-2 casos por millón de habitantes y representan el 0.5 y el 3% de todos los adenomas de hipófisis, siendo en su mayoría macroadenomas ^{65,66}.

El rol de la medicina nuclear en estos tumores no está bien establecido, debido a la baja prevalencia de esta enfermedad y a que el tratamiento de las recidivas de la enfermedad tras la cirugía tiene una buena respuesta al tratamiento médico. Se realizó un estudio ⁶⁷, donde se quería valorar el uso de octreótido marcado con ¹¹¹Indio en 5 pacientes con adenomas productores de TSH (1 TSH/GH y 4 TSH) tras la administración de análogos de somatostatina, el cual demostró que no había correlación entre la disminución de la captación del radiofármaco con la disminución de la TSH en sangre, sin embargo la muestra del estudio fue pequeña.

Con respecto a otros trazadores, se han descrito casos puntuales. Entre ellos, el caso de un paciente con un adenoma productor de TSH/PRL ⁶⁸, donde se estudió con ¹¹¹In-octreotido e ¹²³I-IBZM, este paciente presentó avidéz por ambos trazadores, pero tras el tratamiento con octreótido y bromocriptina, no hubo disminución del tamaño ni de la TSH y la captación de octreótido no disminuyó significativamente, con respecto a la vía dopaminérgica, presentó mejoría de la PRL y de la captación de IBZM ⁵⁵.

En un paciente con adenoma TSH estudiado con ¹¹C-metionina, presentó una buena captación del trazador ⁴⁷. En otro caso fue descrito un paciente con adenoma ectópico secretor de TSH localizado en nasofaringe mediante galio ⁶⁸ DOTATATE PET/TC ⁶⁹. Existe un estudio en curso que busca la correlación entre la detección de tumores hipofisarios con Ga ⁶⁸-DOTATOC PET/TC (15 pacientes con tumores productores de TSH) y la expresión del trazador con la ocurrencia del receptor de somatostatina. No hay otros estudios con PET, ya sea con FDG o aminoácidos donde hayan estudiado pacientes con este tipo de adenoma.

En conclusión, el rol de la medicina nuclear en los tumores productores de TSH es poco

clara debido a la escasa cantidad de casos y al contexto clínico de estos pacientes.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Fuentes de financiación

El presente artículo se desarrolló con recursos propios de los autores. No hubo ningún aporte financiero por parte de los hospitales o universidades de origen de los autores.

Referencias

- Piciu D, Irimie A. Principles of Nuclear Medicine. In: Nuclear Endocrinology Springer, Berlin. 2012. p. 3-50. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25014-9>
- Prakash D. Introduction to Nuclear Medicine. In: Nuclear Medicine Springer, New Delhi. 2014. p. 1-8. <https://doi.org/10.1007/978-81-322-1826-5>
- Townsend DW. Combined PET/CT: the historical perspective. *Semin Ultrasound CT MR*. 2008;29(4):232-5. <https://doi.org/10.1053/j.sult.2008.05.006>
- Buck AK, Nekolla S, Ziegler S, Beer A, Krause BJ, Herrmann K, *et al*. Spect/Ct. *J Nucl Med*. 2008;49(8):1305-19. <https://doi.org/10.2967/jnumed.107.050195>
- Wong KK, Kandathil A, Marzola MC, Gross MD, Rubello D. Nuclear medicine imaging of endocrine neoplasms. *Nucl Med Commun*. 2014;35(1):1-19. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0265-5>
- Caroli P, Nanni C, Rubello D, Alavi A, Fanti S. Non-FDG PET in the practice of oncology. *Indian J Cancer*. 2010;47(2):120-5. <https://doi.org/10.4103/0019-509X.62998>
- Piciu D. Radiopharmaceuticals. In: Nuclear Endocrinology Springer, Berlin. 2012. p. 37-50. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-25014-9>
- Iglesias P, Cardona J, Díez JJ. The pituitary in nuclear medicine imaging. *Eur J Intern Med*. 2019;68(July):6-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2019.08.008>
- Campeau RJ, David O, Dowling AM. Pituitary Adenoma Detected on FDG Positron Emission Tomography in a Patient with Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma. *Clin Nucl Med*. 2003;28(4):296-8. <https://doi.org/10.1097/01.RLU.0000057554.55930.05>
- Alzahrani AS, Farhat R, Al-Arifi A, Al-Kahtani N, Kanaan I, Abouzied M. The diagnostic value of fused positron emission tomography/computed tomography in the localization of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenoma in Cushing's disease. *Pituitary*. 2009;12(4):309-14. <https://doi.org/10.1007/s11102-009-0180-4>
- Seok H, Lee EY, Choe EY, Yang WI, Kim JY, Shin DY, *et al*. Analysis of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in patients with pituitary lesions. *Korean J Intern Med*. 2013;28(1):81-8. <https://doi.org/10.3904/kjim.2013.28.1.81>
- Hyun SH, Choi JY, Lee KH, Choe YS, Kim BT. Incidental focal 18F-FDG uptake in the pituitary gland: Clinical significance and differential diagnostic criteria. *J Nucl Med*. 2011;52(4):547-50. <https://doi.org/10.2967/jnumed.110.083733>
- Orija IB, Weil RJ, Hamrahian AH. Pituitary incidentaloma. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012;26(1):47-68. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.07.003>
- Ju H, Zhou J, Pan Y, Lv J, Zhang Y. Evaluation of pituitary uptake incidentally identified on 18F-FDG PET/CT scan. *Oncotarget*. 2017;8(33):55544-9. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15417>
- Mahdi ES, Webb RL, Whitehead MT. Prevalence of pituitary cysts in children using modern magnetic resonance imaging techniques. *Pediatr Radiol*. 2019;49(13):1781-7. <https://doi.org/10.1007/s00247-019-04479-1>
- van der Hiel B, Blank CU, Haanen JBAG, Stokkel MPM. Detection of early onset of hypophysitis by (18)F-FDG PET-CT in a patient with advanced stage melanoma treated with ipilimumab. *Clin Nucl Med*. 2013;38(4):182-4.
- Kong Z, Wang Y, Ma W, Cheng X. Role of 18F-fluorodeoxyglucose (FDG) and 18F-2-fluorodeoxy sorbitol (FDS) in autoimmune hypophysitis: A case report. *BMC Endocr Disord*. 2020;20(1):1-5. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.103044>
- Wang H, Hou B, Lu L, Feng M, Zang J, Yao S, *et al*. PET/MRI in the diagnosis of hormone-producing pituitary microadenoma: A prospective pilot study. *J Nucl Med*. 2018;59(3):523-8. <https://doi.org/10.2967/jnumed.117.191916>
- Wang J, Foley M, Kuker R. Pituitary Adenoma on 18F-Fluciclovine PET/CT. *Clin Nucl Med*. 2020;45(1):E65-6. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002777>
- Wang Z, Mao Z, Zhang X, He D, Wang X, Du Q, *et al*. Utility of 13N-Ammonia PET/CT to Detect Pituitary Tissue in Patients with Pituitary Adenomas. *Acad Radiol*. 2019;26(9):1222-8. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2018.09.015>
- Boertien TM, Booij J, Majoie CBLM, Drent ML, Pereira AM, Biermasz NR, *et al*. 68Ga-DOTATATE PET imaging in clinically non-functioning pituitary macroadenomas. *Eur J Hybrid Imaging*. 2020;4(1). <https://doi.org/10.1186/s41824-020-0073-3>
- Silverstein JM. Need for improved monitoring in patients with acromegaly. *Endocr Connect*. 2015;4(4):R59-67. <https://doi.org/10.1530/EC-15-0064>

23. Theodoropoulou M, Stalla GK. Somatostatin receptors: From signaling to clinical practice. *Front Neuroendocrinol.* 2013;34(3):228-52. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2013.07.005>
24. Balon HR, Brown TLY, Goldsmith SJ, Silberstein EB, Krenning EP, Lang O, *et al.* The SNM practice guideline for somatostatin receptor scintigraphy 2.0. *J Nucl Med Technol.* 2011;39(4):317-24. <https://doi.org/10.2967/jnmt.111.098277>
25. Kwekkeboom DJ, De Herder WW, Krenning EP. Receptor imaging in the diagnosis and treatment of pituitary tumors. *J Endocrinol Invest.* 1999;22(1):80-8. <https://doi.org/10.1007/BF03345484>
26. Plökinger U, Bäder M, Hopfenmüller W, Saeger W, Quabbe HJ. Results of somatostatin receptor scintigraphy do not predict pituitary tumor volume- and hormone-response to octreotide therapy and do not correlate with tumor histology. *Eur J Endocrinol.* 1997;136(4):369-76. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1360369>
27. Borson-Chazot F, Houzard C, Ajzenberg C, Nocaudie M, Duet M, Mundler O, *et al.* Somatostatin receptor imaging in somatotroph and non-functioning pituitary adenomas: Correlation with hormonal and visual responses to octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1997;47(5):589-98. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.3361119.x>
28. Legovini P, De Menis E, Billeci D, Conti B, Zoli P, Conte N. 111Indium-pentetreotide pituitary scintigraphy and hormonal responses to octreotide in acromegalic patients. *J Endocrinol Invest.* 1997;20(7):423-7.
29. Zhao X, Xiao J, Xing B, Wang R, Zhu Z, Li F. Comparison of 68Ga DOTATATE to 18F-FDG Uptake is useful in the differentiation of residual or recurrent pituitary adenoma from the remaining pituitary tissue after transphenoidal adenectomy. *Clin Nucl Med.* 2014;39(7):605-8. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000457>
30. Skoura E, Datsis IE, Xekouki P, Tolis G, Stratakis CA. SPECT and 18F-FDG PET/CT imaging of multiple paragangliomas and a growth hormone-producing pituitary adenoma as phenotypes from a novel succinate dehydrogenase subunit D mutation. *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):81-3. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-1179>
31. Janssen I, Blanchet EM, Adams K, Chen CC, Millo CM, Herscovitch P, *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. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2751>
32. Sharma P, Mukherjee A, Karunanithi S, Naswa N, Kumar R, Ammini AC, *et al.* Accuracy of 68Ga DOTANOC PET/CT imaging in patients with multiple endocrine neoplasia syndromes. *Clin Nucl Med.* 2015;40(7):e351-6.
33. Hofman MS, Hicks RJ. Moving beyond "Lumpology": PET/CT imaging of pheochromocytoma and paraganglioma. *Clin Cancer Res.* 2015;21(17):3815-7. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-1073>
34. Bi WL, Laws ER. Metabolic imaging in the detection of growth hormone-secreting pituitary adenomas. *World Neurosurg.* 2014;82(3):329-30.
35. Rodriguez-Barcelo S, Gutierrez-Cardo A, Dominguez-Paez M, Medina-Imbroda J, Romero-Moreno L, Arraez-Sanchez M. Clinical usefulness of coregistered 11C-methionine positron emission tomography/3-T magnetic resonance imaging at the follow-up of acromegaly. *World Neurosurg.* 2014;82(3):468-73. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2014.03.014>
36. Feng Z, He D, Mao Z, Wang Z, Zhu Y, Zhang X, *et al.* Utility of 11C-methionine and 18F-FDG PET/CT in patients with functioning pituitary adenomas. *Clin Nucl Med.* 2016;41(3):e130-4. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000001085>
37. Giustina A, Mazziotti G, Giubbini R. Molecular imaging in acromegaly: Should clinicians look carefully at developments in the field? *Nucl Med Commun.* 2014;35(9):897-9. <https://doi.org/10.1016/j.ghir.2016.10.001>
38. Van Den Bergh ACM, Pruim J, Links TP, Van Der Vliet AM, Sluiter W, Wolffenbuttel BHR, *et al.* Tyrosine positron emission tomography and protein synthesis rate in pituitary adenoma: Different effects of surgery and radiation therapy. *Radiother Oncol.* 2011;98(2):213-6. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2010.12.020>. Epub 2011 Feb 4
39. Ju H, Pan Y, Lv J, Mao X, Zhang Y. Pituitary involvement of langerhans cell histiocytosis in an adult unveiled by FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2015;40(6):509-11. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000000654>
40. Koo PJ, Klingensmith WC, Lewis KD, Bagrosky BM, Gonzalez R. Anti-CTLA4 antibody therapy related complications on FDG PET/CT. *Clin Nucl Med.* 2014;39(1):93-6. <https://doi.org/10.1097/RLU.0b013e318292a775>
41. 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(4):750-5. <https://doi.org/10.3171/2009.7.JNS09285>
42. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, *et al.* Guidelines for Acromegaly Management: An Update. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 May;94(5):1509-17. <https://doi.org/10.1210/jc.2008-2421>. Epub 2009 Feb 10
43. Agustsson TT, Baldvinsdottir T, Jonasson JG, Olafsdottir E, Steinthorsdottir V, Sigurdsson G, *et al.* The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955-2012: A nationwide population-based study. *Eur J Endocrinol.* 2015 Nov;173(5):655-64. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0189>
44. Epidémiologie des adénomes hypophysaires : étude dans une agglomération urbaine de suisse - *Revue Médicale*, 2009.

<https://doi.org/10.18041/1900-7841/rcslibre.2020v15n1.7615>

45. Karavitaki N, Thanabalasingham G, Shore HCA, Trifanescu R, Ansorge O, Meston N, *et al.* Do the limits of serum prolactin in disconnection hyperprolactinaemia need re-definition? A study of 226 patients with histologically verified non-functioning pituitary macroadenoma. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Oct;65(4):524-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02627.x>
46. Casanueva FF, Molitch ME, Schlechte JA, Abs R, Bonert V, Bronstein MD, *et al.* Guidelines of the Pituitary Society for the diagnosis and management of prolactinomas. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Aug;65(2):265-73. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2006.02562.x>
47. Tang BNT, Levivier M, Heures M, Wikler D, Massager N, Devriendt D, *et al.* 11C-methionine PET for the diagnosis and management of recurrent pituitary adenomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006 Feb;33(2):169-78.
48. Bergstrom M, Muhr C, Lundberg PO, Bergström K, Gee AD, Fasth KJ, *et al.* Rapid decrease in amino acid metabolism in prolactin-secreting pituitary adenomas after bromocriptine treatment: A PET study. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11(5):815-9. <https://doi.org/10.1007/s00259-005-1882-0>
49. Muhr C, Bergström M. Positron emission tomography applied in the study of pituitary adenomas. Vol. 14, *Journal of Endocrinological Investigation*. *J Endocrinol Invest*; 1991. p. 509-28. <https://doi.org/10.1007/BF03346855>
50. Muhr C, Bergstrom M, Lundberg PO, Hartman M, Bergstrom K, Pellettieri L, *et al.* Malignant prolactinoma with multiple intracranial metastases studied with positron emission tomography. *Neurosurgery*. 1988;22(2):374-9. <https://doi.org/10.1227/00006123-198802000-00017>
51. Findling JW, Raff H. Clinical Review: Cushing's syndrome: Important issues in diagnosis and management. Vol. 91, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. Endocrine Society; 2006. p. 3746-53. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0997>
52. Heimburger C, Bund C, Addeo P, Goichot B, Imperiale A. 18F-FDOPA uptake reflects the efficacy of dopamine agonists treatment in pituitary prolactinoma. *Clin Nucl Med*. 2018 Sep;43(9):e324-5. <https://doi.org/10.1097/RLU.0000000000002202>
53. Koga M, Nakao H, Arao M, Sato B, Noma K, Morimoto Y, *et al.* Demonstration of specific dopamine receptors on human pituitary adenomas. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1987;114(4):595-602. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1140595>
54. Pivonello R, Matrone C, Filippella M, Cavallo LM, Di Somma C, Cappabianca P, *et al.* Dopamine receptor expression and function in clinically nonfunctioning pituitary tumors: Comparison with the effectiveness of cabergoline treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004 Apr;89(4):1674-83. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030859>
55. De Herder WW, Reijs AEM, Feelders RA, Van Aken MO, Krenning EP, Van Der Lely AJ, *et al.* Diagnostic imaging of dopamine receptors in pituitary adenomas. In: *European Journal of Endocrinology, Supplement*. *Eur J Endocrinol*; 2007. <https://doi.org/10.1530/EJE-11-0726>
56. Ferone D, Pivonello R, Lastoria S, Faggiano A, Del Basso De Caro ML, Cappabianca P, *et al.* In vivo and in vitro effects of octreotide, quinagolide and cabergoline in four hyperprolactinaemic acromegalics: Correlation with somatostatin and dopamine D2 receptor scintigraphy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001;54(4):469-77. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.2001.01080.x>
57. Panza N, Rambaldi PF, Battista C, Ambrosio G, Cascini GL, Schillirò F, *et al.* Receptor imaging with 111In-pentetreotide and 123I-methoxybenzamide, and inhibition tests with octreotide and bromocriptine of mixed growth hormone/prolactin-secreting pituitary tumors. *Biomed Pharmacother*. 1999;53(7):319-22. [https://doi.org/10.1016/s0753-3322\(00\)88504-2](https://doi.org/10.1016/s0753-3322(00)88504-2)
58. De Herder WW, Reijs AEM, De Swart J, Kaandorp Y, Lamberts SWJ, Krenning EP, *et al.* Comparison of iodine-123 epidepride and iodine-123 IBZM for dopamine D₂ receptor imaging in clinically non-functioning pituitary macroadenomas and macroprolactinomas. *Eur J Nucl Med*. 1999;26(1):46-50. <https://doi.org/10.1007/s002590050358>
59. de Herder WW, Reijs AEM, Feelders RA, van Aken MO, Krenning EP, Tanghe HLJ, *et al.* Dopamine agonist therapy of clinically non-functioning pituitary macroadenomas. Is there a role for 123I-epidepride dopamine D₂ receptor imaging? *Eur J Endocrinol*. 2006 Nov;155(5):717-23. <https://doi.org/10.1530/eje.1.02281>
60. Muhr C, Bergström M, Lundberg PO, Bergström K, Hartvig P, Lundqvist H, *et al.* Dopamine receptors in pituitary adenomas: PET visualization with 11C-N-methylspiperone. *J Comput Assist Tomogr*. 1986;10(2):175-80. <https://doi.org/10.1097/00004728-198603000-00001>
61. Bergström M, Muhr C, Lundberg PO, Långström B. PET as a Tool in the Clinical Evaluation of Pituitary Adenomas. *J Nucl Med*. 1991;32(4).
62. Ezzat S, Asa SL, Couldwell WT, Barr CE, Dodge WE, Vance ML, *et al.* The prevalence of pituitary adenomas: A systematic review. Vol. 101, *Cancer*. *Cancer*; 2004. p. 613-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.20412>
63. Koulouri O, Steuwe A, Gillett D, Hoole AC, Powlson AS, Donnelly NA, *et al.* A role for 11C-methionine PET imaging in ACTH-dependent Cushing's syndrome. In: *European Journal of Endocrinology*. BioScientifica Ltd.; 2015. p. M107-20. <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0616>
64. Xu H, Zhang M, Zhai G, Zhang M, Ning G, Li B. The role of integrated 18F-FDG PET/CT in identification of ectopic ACTH secretion tumors. *Endocrine*. 2009 Dec;36(3):385-91. <https://doi.org/10.1007/s12020-009-9247-2>

65. Amlashi FG, Tritos NA. Thyrotropin-secreting pituitary adenomas: epidemiology, diagnosis, and management. Vol. 52, Endocrine. Humana Press Inc.; 2016. p. 427-40. <https://doi.org/10.1007/s12020-016-0863-3>
66. Socin HV, Chanson P, Delemer B, Tabarin A, Rohmer V, Mockel J, *et al.* The changing spectrum of TSH-secreting pituitary adenomas: Diagnosis and management in 43 patients. *Eur J Endocrinol.* 2003 Apr;148(4):433-42. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1480433>
67. Losa M, Magnani P, Mortini P, Persani L, Acerno S, Giugni E, *et al.* Indium-111 pentetreotide single-photon emission tomography in patients with TSH-secreting pituitary adenomas: Correlation with the effect of a single administration of octreotide on serum TSH levels. *Eur J Nucl Med.* 1997;24(7):728-31. <https://doi.org/10.1007/BF00879659>
68. Verhoeff NPLG, Bemelman FJ, Wiersinga WM, van Royen EA. Imaging of dopamine D2 and somatostatin receptors in vivo using single-photon emission tomography in a patient with a TSH/PRL-producing pituitary macroadenoma. *Eur J Nucl Med.* 1993 Jun;20(6):555-61. <https://doi.org/10.1007/BF00175168>
69. Kim S, Dillon WP, Hope TA, El-Sayed IH, van Zante A, Wu K, *et al.* Ectopic Thyroid-Stimulating Hormone-Secreting Pituitary Adenoma of the Nasopharynx Diagnosed by Gallium 68 DOTATATE Positron Emission Tomography/Computed Tomography. *World Neurosurg.* 2019 May;125:400-4. <https://doi.org/10.1016/j.wneu.2019.02.022>