

Rafał Czepczyński

**Znaczenie scyntygrafii receptorowej  
z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC  
w diagnostyce raka zróżnicowanego  
i rdzeniastego tarczycy**

Poznań 2011

Recenzenci:

Prof. dr hab. Jerzy Sowiński

Prof. UM dr hab. Marek Niedziela

Korekta

Zespół

Edition © Copyright by Garmond Oficyna Wydawnicza, Poznań 2011

Text © Copyright by Author

Wydanie I

Poznań 2011

ISBN 978-83-89250-57-5

Garmond Oficyna Wydawnicza

ul. Wrocławska 20/18, Poznań 61-838,

tel./fax 61 852 40 62, 605 354 925

www.garmond.net.pl, e-mail: garmond@o2.pl

# Spis treści

Wykaz skrótów.....	5
Wprowadzenie .....	7
Analogi somatostatyny .....	7
Analogi somatostatyny w leczeniu.....	8
Analogi somatostatyny w diagnostyce izotopowej.....	8
Analogi somatostatyny w terapii radioizotopowej .....	9
Zróżnicowany rak tarczycy .....	10
Rak rdzeniasty tarczycy .....	12
Rola metod obrazowych.....	13
Leczenie wznowy RRT .....	15
Cel pracy.....	16
Metody.....	17
Scyntygrafia z użyciem <sup>99m</sup> Tc-EDDA/HYNIC-TOC .....	17
Scyntygrafia całego ciała z użyciem <sup>131</sup> I (whole body scan – WBS) .....	18
Inne badania obrazowe .....	18
Oznaczenia laboratoryjne .....	19
Analiza statystyczna.....	19
Materiał.....	21
Zróżnicowany rak tarczycy.....	21
Rak rdzeniasty tarczycy.....	21
Wyniki.....	23
Zróżnicowany rak tarczycy.....	23
Badana populacja.....	23
Wyniki scyntygrafii receptorowej.....	24
Tyreoglobulina .....	33
Wpływ na postępowanie.....	34
Znaczenie rokownicze.....	35
Rak rdzeniasty tarczycy.....	39
Badana populacja.....	39
Wyniki scyntygrafii receptorowej.....	48
Porównanie z innymi badaniami.....	56
Wpływ na postępowanie.....	60
Znaczenie rokownicze.....	61
Omówienie .....	62
Zróżnicowany rak tarczycy.....	62
Badana populacja.....	62
Scyntygrafia receptorowa .....	63
Wpływ na postępowanie.....	68
Znaczenie rokownicze.....	69
Rak rdzeniasty tarczycy.....	69
Badana populacja.....	70
Scyntygrafia receptorowa .....	71
Porównanie z innymi badaniami.....	73
Wpływ na postępowanie.....	74
Znaczenie rokownicze.....	75
Podsumowanie .....	76
Wnioski.....	77
Streszczenie .....	78
Abstract.....	80
Piśmiennictwo .....	82



# Wykaz skrótów

---

ATA	– Amerykańskie Towarzystwo Tarczycowe ( <i>American Thyroid Association</i> )
AUC	– pole pod krzywą ( <i>area under curve</i> )
BCI	– biopsja cienkoigłowa
bCT	– stężenie kalcytoniny w warunkach podstawowych ( <i>basal calcitonin</i> )
CEA	– antygen karcyno-embryonalny
CgA	– chromogranina A
CT	– kalcytonina ( <i>calcitonin</i> )
CT-DT	– czas podwojenia stężenia kalcytoniny ( <i>calcitonin doubling-time</i> )
DMSA	– kwas dimerkaptobursztynowy ( <i>dimercaptosuccinyllic acid</i> )
DTPA	– kwas dietylo-triamino-pentaoctowy
EDDA	– kwas etylenodiamino-N,N'-dioctowy
ETA	– Europejskie Towarzystwo Tarczycowe ( <i>European Thyroid Association</i> )
<sup>18</sup> F	– fluor-18
FDG	– fluoro-deoksyglukoza
<sup>68</sup> Ga	– gal-68
GEP NET	– guz neuroendokrynnny przewodu pokarmowego ( <i>gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour</i> )
HYNIC	– kwas 6-hydrazynopirydyno-3-karboksylowy
<sup>111</sup> In	– ind-111
<sup>177</sup> Lu	– lutet-177
MEN2a	– mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typ 2a ( <i>multiple endocrine neoplasia</i> )
MEN2b	– mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza typ 2b ( <i>multiple endocrine neoplasia</i> )
MIBG	– metajodo-benzyloguanidyna
MIBI	– metoksy-izobutylo-izonitryl
NET	– guz neuroendokrynnny ( <i>neuroendocrine tumour</i> )
NIS	– symporter sodowo-jodkowy ( <i>sodium-iodide symporter</i> )
PET	– pozytonowa tomografia emisyjna ( <i>positron emission tomography</i> )
PRRT	– peptydoworeceptorowa terapia radioizotowa ( <i>peptide receptor radionuclide therapy</i> )
RECIST	– kryteria odpowiedzi na leczenie w guzach litych ( <i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i> )
ROC	– krzywa ROC ( <i>receiver operator characteristic</i> )
RIT	– leczenie radiojodem ( <i>radioiodine therapy</i> )
RRT	– rak rdzeniasty tarczycy
RT	– radioterapia ( <i>radiation therapy</i> )
RTG	– radiogram
sCT	– stężenie kalcytoniny po stymulacji pentagastryną ( <i>stimulated calcitonin</i> )
SPECT	– tomografia emisyjna pojedynczego fotonu ( <i>single photon emission computed tomography</i> )
SS	– Somatostatyna
sstr1-sstr5	– receptory somatostatyny typ 1-5
<sup>99m</sup> Tc	– technet-99m
Tg	– tyreoglobulina
TK	– tomografia komputerowa
TOC	– Tyr <sup>3</sup> -okreptyd
TSH	– tyreotropina ( <i>thyrotropin stimulating hormone</i> )
USG	– ultrasonografia
WBS	– scyntygram całego ciała z użyciem <sup>131</sup> I ( <i>whole body scan</i> )
<sup>90</sup> Y	– itr-90
ZRT	– zróżnicowany rak tarczycy



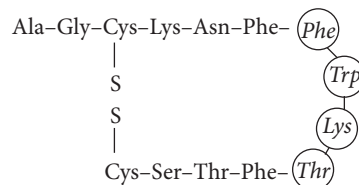
## Analogi somatostatyny

Somatostatyna (SS) jest peptydem wydzielanym przez neurony podwzgórza do krążenia wrotnego przysadki, hamującym przysadkową sekrecję hormonu wzrostu (*growth hormone*, GH), hormonu tyreotropowego (*thyroid stimulating hormone*, TSH), a także prolaktyny i hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) [1–3]. Od odkrycia SS wyizolowano kilka podtypów tego hormonu: peptyd złożony z 14 aminokwasów, prosomatostatynę zbudowaną z 28 aminokwasów oraz preprosomatostatyny składającej się ze 120 aminokwasów [4]. Efekt biologiczny SS zachodzi poprzez aktywację swoistych receptorów obecnych nie tylko w komórkach przysadki, ale w wielu tkankach całego organizmu. Zidentyfikowano 5 typów receptorów SS: sstr1 – sstr5, wykazujących niejednorodny rozmieszczenie w różnych tkankach. Ekspresję sstr wykazano w następujących strukturach: mózdzek, ślinianki, tarczyca, przytarczyce, limfocyty, monocyty, makrofagi, fibroblasty, śledziona, żołądek, dwunastnica, jelito cienkie i grube, trzustka, jajniki, jądra i mięsień sercowy [5, 6].

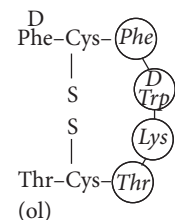
Nadmierną ekspresję tych receptorów wykazuje większość guzów układu endokrynnego, m.in. guzów przysadki, guzów neuroendokrynnych (*neuroendocrine tumours* – NET), nowotworów tarczycy, a także innych nowotworów (rak piersi, płuca, oponiaki). Guzy układu endokrynnego najczęściej wykazują ekspresję receptorów sstr2 i sstr5 [7, 8]. Dlatego dla celów diagnostycznych i leczniczych w tych chorobach możliwe jest wykorzystanie peptydów wiążących się swoiście i trwale przede wszystkim z tymi typami receptorów.

SS wiąże się z wszystkimi typami receptorów sstr1 – sstr5, ale jej krótki okres półtrwania (1–2 min) uniemożliwia jej praktyczne wykorzystanie w medycynie. Do celów diagnostycznych i leczniczych konieczne było zsyntetyzowanie analogów SS o dłuższym okresie półtrwania.

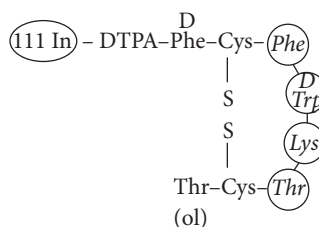
A) Human Somatostatin



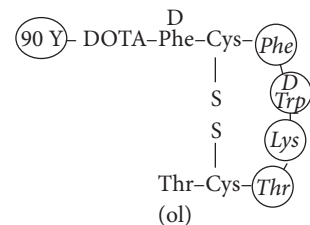
B) Octreotide (Sandostation)



C) In – Pentetreotide – (OctreoScan)



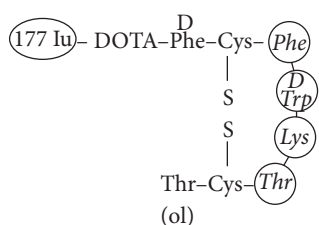
D) 90 Y – DOTATOC



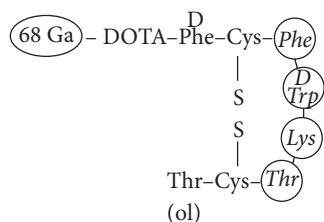
### Ryc. 1. Somatostatyna i jej analogi:

- A) somatostatyna ludzka,
  - B) krótkodziałający analog stosowany w leczeniu NET – oktreotyd, Sandostatin,
  - C) stosowany w diagnostyce izotopowej analog znakowany indem-111, OctreoScan,
  - D-E) znakowane itrem-90 (D) i lutelem-177 (E) analogi stosowane w terapii radioizotopowej,
  - F) analog znakowany galem-68 stosowany w diagnostyce PET.
- Źródło: Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy, *Endocr Rev* 2003; 24: 389–427 [10]

E) 177 Lu – DOTATATE



F) 68 Ga – DOTATOC



Analogami SS nazywane są związki, które wiążą się z jednym lub z kilkoma typami sstr [9]. Obok różnych analogów SS stosowanych w terapii guzów hormonalnie czynnych duże znaczenie mają analogi znakowane izotopami promieniotwórczymi, które znalazły zastosowanie w diagnostyce obrazowej, a w ostatnich latach także w terapii radioizotopowej guzów neuroendokrynych (ryc. 1).

## Analogi somatostatyny w leczeniu

Cykliczny oktapeptyd, oktreotyd był pierwszym analogiem SS zastosowanym w praktyce klinicznej. Lek ten jest podawany w postaci iniekcji podskórnych i wykazuje wysokie powinowactwo do sstr2 i sstr5 [11]. Jego wadą jest krótki okres półtrwania, powodujący konieczność wielokrotnego podawania w ciągu doby. Dłużej działające postacie analogów SS to: oktreotyd LAR, lanreotyd SR, lanreotyd Autogel [12].

Przeciwnowotworowe działanie analogów SS może odbywać się poprzez bezpośredni wpływ na receptory obecne w błonach komórkowych guza lub pośrednio przez hamowanie wydzielania wielu czynników wzrostu, np. insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), naskórkowego czynnika wzrostu (EGF), przez indukcję apoptozy, hamowanie angiogenezy i modulujący wpływ na układ immunologiczny. Zarówno natywna SS, jak i jej analogi wykazują działanie hamujące proliferację zarówno komórek prawidłowych, jak i nowotworowych. Działanie to odbywa się poprzez zahamowanie cyklu komórkowego (aktywacja sstr1, 2, 4, 5) oraz przez indukcję apoptozy (aktywacja sstr2, 3) [12].

Analogi SS są z powodzeniem stosowane w leczeniu guzów NET. Są one skuteczne w opanowywaniu objawów związanych z wyrzutem hormonów: biegunką i zaczerwienieniem twarzy. Objawy uboczne analogów SS związane są głównie z hamującym wpływem na czynność wydzielniczą trzustki i innych gruczołów przewodu pokarmowego. Należą do nich nudności, bóle brzucha, luźne stolce, cukrzyca, atonia żołądka, a przy długotrwałym leczeniu – kamica żółciowa. Ze względu na efekt przeciwnowotworowy analogów SS, zaleca się je u chorych z zaawansowanymi guzami NET nawet przy braku typowych objawów klinicznych [13]

## Analogi somatostatyny w diagnostyce izotopowej

Celem oceny lokalizacji guzów wykazujących ekspresję sstr za pomocą scyntygrafii, oktreotyd został związany z indem-111 za pośrednictwem kwasu dietyleno-triamino-pentaoctowego (DTPA). <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe<sup>1</sup>-oktreotyd okazał się wysoce przydatny w diagnostyce scyntygraficznej szeregu guzów NET i jako produkt znany pod nazwą handlową OctreoScan<sup>®</sup> wszedł do powszechnego użytku na wiele lat [14]. Jest on do dziś stosowany do diagnostyki wstępnej (*staging*) i oceny skuteczności leczenia (*follow-up*) [15].

Praktyka kliniczna potwierdziła, że scyntygrafia z użyciem <sup>111</sup>In-DTPA-oktreotydu może modyfikować postępowanie z chorymi z guzami NET, ponieważ:

- 1) pozwala ona na wykrycie guza, którego nie udało się uwidocznić innymi technikami obrazowania,
- 2) pomaga uniknąć niepotrzebnych zabiegów chirurgicznych, jeśli badanie wykryje obecność licznych przerzutów,
- 3) może wpływać na decyzje terapeutyczne w przypadku guzów nieoperacyjnych i
- 4) jest stosowana do kwalifikacji chorych do leczenia analogami SS, w tym do leczenia radioizotopowego [9].

Inne, zsyntetyzowane później radiofarmaceutyki znakowane indem-111 jak <sup>111</sup>In-DTPA-Tyr<sup>3</sup>-octreotate, <sup>111</sup>In-DOTA-lanreotyd i <sup>111</sup>In-DOTA[1-NaP<sup>3</sup>]-oktreotyd (DOTA-NOC) nie wykazały istotnej przewagi nad OctreoScanem<sup>®</sup> i nie weszły do użytku klinicznego [15–17]. W ostatnich latach uzyskano dalszą poprawę rezultatów diagnostyki z użyciem <sup>111</sup>In-DTPA-oktreotydu poprzez fuzję obrazów tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (*single photon emission computed tomography*, SPECT) z obrazami tomografii komputerowej (TK) – SPECT/TK [18, 19].

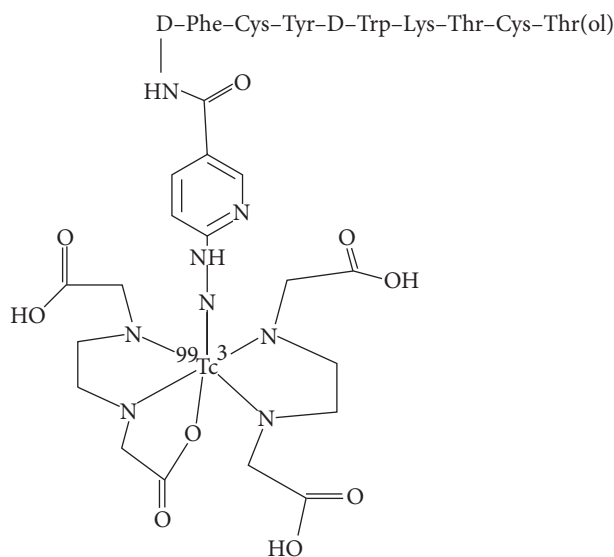
<sup>111</sup>In jest emitерem promieniowania gamma o energiach 173 keV i 247 keV. Okres półtrwania wynosi 67 h. Zarówno zakres energetyczny, jak i okres półtrwania nie są optymalne dla celów obrazowania przy użyciu gamma-kamer, a dawka pochłonięta nawet przy stosowanej aktywności 185 MBq (5 mCi) jest stosunkowo duża. Inną wadą tego nuklidu jest wysoka cena i konieczność uzyskiwania go w cyklotronie, co stwarza pewne trudności logistyczne [20].



Zsyntetyzowanie analogów SS znakowanych technetem-99m pozwoliło na wykonanie badań scyntygraficznych przy użyciu izotopu o korzystniejszych parametrach fizycznych, niższej cenie i lepszej dostępności. Ponadto dawka pochłonięta na ciało pacjenta w przypadku  $^{99m}\text{Tc}$  jest znacznie niższa, nawet pomimo stosowania wyższej aktywności  $^{99m}\text{Tc}$  (800 MBq) niż  $^{111}\text{In}$  (185 MBq).

Połączenie  $^{99m}\text{Tc}$  z peptydem wymaga zastosowania związku chelatującego. Béhe i Maecke zaproponowali użycie hydrazynonikotynamidu (HYNIC, kwas 6-hydrazynopirydyno-3-karboksylowy) [21]. Ponieważ HYNIC zajmuje tylko dwa miejsca koordynacyjne atomu technetu, do uzyskania trwałego kompleksu niezbędny jest koligand. Korzystne właściwości farmakokinetyczne wykazuje kompleks, w którym jako koligand zastosowany został kwas etylenodiamino-*N,N'*-dioctowy (EDDA) [20]. Niektórzy autorzy używają jako koligandu tricyny [22].

W pozycji 3 oktreotydu w miejsce fenyloalaniny (Phe) podstawiono tyrozynę (Tyr). Powstały związek [ $\text{Tyr}^3$ ]-oktreotydu nazwano w skrócie TOC. Stanowi on część zestawu radiofarmaceutycznego  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wyprodukowanego i wprowadzonego do obrotu przez Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM pod nazwą komercyjną Tektrotyd (ryc. 2). Porównanie obrazów scyntygraficznych wykonanych z użyciem  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu i  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC u tych samych pacjentów wykazało przewagę analogu znakowanego technetem pod względem liczby wykrywanych ognisk patologicznych oraz stosunku guz:tło [23–25].



**Ryc. 2.** Struktura chemiczna radiofarmaceutyku  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC

Zastąpienie C-końcowego treoninolu w cząsteczce TOC przez treoninę pozwala na uzyskanie analogu SS o podwyższonym powinowactwie do receptora *sstr2* i wyższym stopniu internalizacji [26, 27]. Związek ten znany jest pod nazwą TATE lub octreotate i okazał się wysoce przydatny w diagnostyce guzów NET [28].

Od kilku lat możliwe jest również wykonanie pozytonowej tomografii emisyjnej (*positron emission tomography*, PET) z użyciem znakowanych analogów SS. Do tego celu stosuje się związki DOTA-TOC, DOTA-TATE i DOTA-NOC znakowane galem-68.  $^{68}\text{Ga}$  jest emiterym pozytonów o czasie półtrwania 68 min, pozyskiwanym z generatora germanowo-galowego. Z uwagi na długi okres półtrwania germanu (271 dni) generator ten umożliwił ciągły dostęp do  $^{68}\text{Ga}$  przez okres ponad roku [29].

Dotychczasowe doświadczenia ośrodków dysponujących tymi radiofarmaceutykami wskazują, że dzięki wysokiej rozdzielczości techniki PET, obrazowanie z użyciem analogów SS znakowanych  $^{68}\text{Ga}$  charakteryzuje się bardzo dobrymi parametrami detekcji zmian patologicznych. W porównaniu do stanowiącego wciąż złoty standard  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu w badaniu PET uzyskano wyższą skuteczność detekcji ognisk guzów NET. Koszt tej metody jest wprawdzie wysoki, ale przy właściwym wykorzystaniu generatora germanowo-galowego, wcale nie przewyższa on kosztów obrazowania z użyciem OctreoScanu [30–32].

## Analogi somatostatyny w terapii radioizotopowej

Ze względu na to, że obok promieniowania gamma,  $^{111}\text{In}$  emituje też elektrony Augera i elektrony konwersji,  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu został wykorzystany do leczenia zaawansowanych postaci guzów NET w ramach pepty-

doworeceptorowej terapii radioizotopowej (*peptide receptor radionuclide therapy*, PRRT). W przeprowadzonych próbach klinicznych, w których stosowano ten radiofarmaceutyk w dawkach kumulacyjnych od 20 do 160 GBq częściową remisję uzyskano w niewielkim odsetku chorych [33, 34]. Przypisuje się to bardzo małemu zasięgowi elektronów Augera i zbyt krótkiemu okresowi półtrwania  $^{111}\text{In}$  [35]. Próby leczenia wysokimi dawkami OctreoScanu zostały więc zaniechane. W ich miejsce stosuje się obecnie analogi SS znakowane emiterami promieniowania beta: itrem-90 i lutetem-177. Przewaga tych izotopów polega na emisji cząstek  $\beta^-$  (elektronów) o stosunkowo wysokiej energii przy niewielkiej penetracji promieniowania w głąb tkanek, co pozwala na uszkodzenie komórek docelowych przy ograniczeniu napromienienia tkanek zdrowych [36]. Okres półtrwania  $^{90}\text{Y}$  wynosi 2,7 dni. Nuklid ten emituje tylko promieniowanie beta o średnim zasięgu w tkance wynoszącym 4 mm (maksymalny zasięg 12 mm).  $^{177}\text{Lu}$  emituje promieniowanie beta o znacznie mniejszym zasięgu (średnio 0,27 mm, maksymalnie 1 mm) i dzięki temu stosowany jest u chorych z drobnymi ogniskami przerzutowymi guzów NET. Okres półtrwania wynosi 6,7 dni. Jednoczesna emisja promieniowania gamma umożliwia obrazowanie rozmieszczenia  $^{177}\text{Lu}$  w organizmie pacjenta przy użyciu gammakamery [37]. W celu uzyskania trwałego wiązania  $^{90}\text{Y}$  lub  $^{177}\text{Lu}$  z analogami SS konieczne jest zastosowanie związku chelatującego w postaci cyklicznej cząsteczki DOTA (1,4,7,10-tetraazacyclododecane-tetraacetic acid).

Dotychczas opublikowano wyniki leczenia kilkoma analogami SS [38]. W grupie 141 pacjentów z guzami NET leczenie przy użyciu  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-Tyr3-oktreotydu ( $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC) podawanego w dawkach frakcjonowanych o aktywności skumulowanej od 7,4 do 26,4 GBq spowodował całkowitą lub częściową remisję u 32% chorych [39].

W wielośrodkowym badaniu MAURITIUS stosowano  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-*lanreotyd* w 4 infuzjach o aktywności 1 GBq. Częściową lub całkowitą remisję uzyskano u 20% chorych, stabilizację choroby zaobserwowano u 44% pacjentów z guzami neuroendokrynnymi przewodu pokarmowego (GEP) [40].

Ze względu na większe powinowactwo analogu DOTA-TATE do *sstr2* w kilku ośrodkach stosowane jest leczenie z użyciem tego związku znakowanego  $^{90}\text{Y}$  lub  $^{177}\text{Lu}$ . Dane z wiodącej w tym zakresie kliniki w Rotterdamie wskazują na częściową lub całkowitą remisję u 38% chorych, natomiast stabilizację stwierdzono u 41% pacjentów leczonych  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-TATE. Zauważono przy tym lepszą odpowiedź na leczenie u chorych z mniej zaawansowanym stadium guzów GEP [38]. Przedstawione ostatnio podsumowanie 5-letniego doświadczenia z terapią z użyciem znakowanego DOTA-TATE w dużej grupie chorych z NET wskazuje na dobrą tolerancję tego leczenia (nie stwierdzono istotnej nefrotoksyczności, a przejściowy efekt mielotoksyczny wystąpił u około 15% pacjentów). Stabilizację choroby obserwuje się u około 75% chorych w ciągu 2 lat od rozpoczęcia leczenia [41]. Trwają też badania kliniczne nad równoległym stosowaniem DOTA-TATE znakowanego  $^{90}\text{Y}$  i  $^{177}\text{Lu}$  w guzach NET [42]. Obecnie terapię radioizotopową z użyciem znakowanym analogów SS uważa się za skuteczną i nowoczesną metodę leczenia chorych z nieoperacyjnymi i zaawansowanymi postaciami guzów NET [43].

## Zróżnicowany rak tarczycy

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem gruczołów dokrewnych. W Polsce zapadalność na raka tarczycy w skali rocznej wynosi 4,1 przypadków / 100 000 ludności wśród kobiet i 1,8 wśród mężczyzn [44]. Najczęstszymi typami histologicznymi raka tarczycy są rak brodawkowaty i rak pęcherzykowy, które z uwagi na podobieństwa kliniczne traktowane są razem jako zróżnicowany rak tarczycy (ZRT). ZRT stanowi 80–90% wszystkich przypadków raka tarczycy [45]. W populacji amerykańskiej 85% wszystkich ZRT stanowi rak brodawkowaty, 10% – rak pęcherzykowy, 3% – rak oksifilny [46].

W początkowej fazie ZRT przebiega pod postacią guzkowej choroby tarczycy, która może pozostać przez dłuższy czas nie rozpoznana. Podstawową metodą wstępnej diagnostyki guzków tarczycy jest ultrasonografia (USG). Według najnowszych polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy, wysokie prawdopodobieństwo złośliwości guzka tarczycy występuje w przypadku obecności przerzutowych węzłów chłonnych szyi, dodatniego wywiadu rodzinnego w kierunku raka tarczycy, po ekspozycji na promieniowanie jonizujące (zwłaszcza okolicy szyi), w przypadku szybkiego wzrostu ogniska, a także u chorych młodych (< 20 r.ż.) i starszych (> 60 r.ż.) [47]. Wśród podejrzanych cech USG, poza limfadenopatią szyjną, wymienia się również cechy naciekania poza torebkę tarczycy, obecność mikrozwapnień, hipoechogeniczność, podłużny kształt ogniska, nieregularne granice oraz wzmożony i chaotyczny przepływ wewnątrz guzka [47, 48].

Kolejnym badaniem, niezbędnym w diagnostyce podejrzanych zmian w tarczycy jest biopsja cienkoigłowa (BCI).

Diagnostyka przedoperacyjna ZRT ma na celu ocenę stopnia zaawansowania choroby nowotworowej. Poza USG i BCI zalecane jest wykonanie oznaczenia TSH, wapnia zjonizowanego, TK, a także radiogramu klatki piersiowej (RTG) i badania laryngologicznego w celu oceny funkcji strun głosowych [47].

W przypadku rozpoznania ZRT w BCI lub przy podejrzeniu ZRT na podstawie obrazu klinicznego, USG lub BCI zaleca się operacyjne całkowite wycięcie tarczycy. Wyjątkiem od zasady całkowitego wycięcia tarczycy może być jednoogniskowy rak brodawkowy o średnicy do 1 cm (pT1a), jeżeli nie ma przerzutów do węzłów chłonnych lub przerzutów odległych. Kolejnym etapem leczenia jest terapia radioizotopowa z użyciem  $^{131}\text{I}$  (RIT) wykonywana w warunkach stymulacji TSH [47, 49].

Po zastosowaniu leczenia operacyjnego i RIT rokowanie jest pomyślne – wskaźnik 10-letniego przeżycia u tych chorych wynosi od 85 do 99% [50, 51]. U około 20% chorych z ZRT obserwuje się miejscowe wznowy, zlokalizowane najczęściej w regionalnych węzłach chłonnych (53% pacjentów ze wznową) i w łożu tarczycy (28%) [52]. Przerzuty odległe występują u 5–10% pacjentów i są zlokalizowane głównie w płucach (57% pacjentów z przerzutami) i w układzie kostnym (24%) [45].

Monitorowanie skuteczności leczenia lub progresji choroby polega na pomiarze stężenia tyreoglobuliny (Tg), która jest najbardziej specyficznym i najczulszym markerem wznowy ZRT [45, 53, 54]. W przypadku wzrostu stężenia tyreoglobuliny (Tg) wykonuje się scyntyografię całego ciała (*whole body scan*, WBS) 2–3 d po podaniu  $^{131}\text{I}$  o aktywności 74–111 MBq (2–3 mCi) po uprzedniej endo- lub egzogennej stymulacji TSH. Pacjenci, u których wysokie stężenie tyreoglobuliny koreluje z pozytywną WBS (uwidocznienie ognisk wychwytu  $^{131}\text{I}$ ), poddawani są terapii radiojodem [53]. W około 30% przypadków ZRT nie wychwytuje radiojodu w wystarczającym stopniu [55]. Jest to związane z odróżnicowaniem ZRT i mutacją genu symportera sodowo-jodkowego (*sodium-iodide symporter*, NIS) [56]. W sytuacji, gdy pomimo wysokiego poziomu Tg, WBS jest negatywna, konieczne jest wykonanie innych badań, mających na celu obrazowanie niejodochwytnych ognisk ZRT.

Udowodnioną skuteczność w ich lokalizacji ma PET z użyciem 18-fluoro-deoksyglukozy ( $^{18}\text{F}$ -FDG). Pierwsze przypadki dodatkiego badania PET u chorych z ZRT opisano już ponad 20 lat temu [57]. Szereg późniejszych doniesień potwierdziło wysoką przydatność PET w diagnostyce wznowy i przerzutów odległych ZRT [52]. Czułość diagnostyczną tej techniki obrazowania w grupie chorych z wysokim stężeniem Tg i ujemnym WBS różni autorzy szacują na 69–95% [58–63]. Już pierwsze doświadczenia z tą metodą wskazywały, że ma ona znaczenie komplementarne do scyntygrafii z użyciem  $^{131}\text{I}$ . U pacjentów z jodochwytnymi ogniskami ZRT nie obserwuje się gromadzenia  $^{18}\text{F}$ -FDG i odwrotnie – w przypadku ognisk niejodochwytnych stwierdza się zwiększony metabolizm glukozy i dodatni wynik PET. Opisaną zależność nazywa się w piśmiennictwie zjawiskiem „flip-flop” [64]. PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG wykazuje szczególnie wysoką przydatność u chorych ze stężeniami Tg powyżej 10 ng/dl [65].

Badania immunohistochemiczne wykazały, że zwiększona ekspresja transportera glukozy Glut-1 w komórkach raka tarczycy świadczy o bardziej agresywnym charakterze nowotworu i jest rokowniczo niekorzystna [66]. Zjawisko to wyjaśnia znane prognostyczne znaczenie PET z  $^{18}\text{F}$ -FDG: u chorych, u których stwierdzono wychwyt FDG w ognisku ZRT zastosowane leczenie jest mniej skuteczne niż u pacjentów z ujemnym wynikiem PET. W tej grupie chorych obserwuje się również wyższą śmiertelność [67–69]. Jak wykazano ostatnio, stosowanie obrazowania zintegrowanym skanerem PET/TK poprawia znamienne swoistość diagnostyki u chorych z ZRT i ujemnym WBS [70, 71].

Wadą PET jest wysoki koszt i stosunkowo wysoka dawka pochłonięta. Dlatego prowadzone są próby wykorzystania metod konwencjonalnej medycyny nuklearnej w diagnostyce niejodochwytnych ognisk ZRT. Jednym z częściej stosowanych w tym celu radiofarmaceutyków jest  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -metoksy-izobutylo-izonitryl ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI). Wykazuje on dość wysoką czułość w wykrywaniu niejodochwytnych przerzutów ZRT do węzłów chłonnych szyi i śródpiersia oraz do kości i płuc [72–75].

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina – inny radiofarmaceutyk z grupy związków izonitrylowych może być również przydatna w diagnostyce niejodochwytnych przerzutów ZRT, wykazuje ona jednak niższą czułość niż PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG [76, 77]. W niektórych ośrodkach do diagnostyki ZRT wykorzystuje się również scyntyografię z użyciem radioaktywnego talu ( $^{201}\text{Tl}$ ), a jej czułość w detekcji niejodochwytnych ognisk ZRT ocenia się na 54–72% [78, 79].

Od dłuższego czasu w diagnostyce niejodochwytnych przerzutów stosowana jest scyntygrafia z zastosowaniem znakowanych analogów SS. W pierwszej publikacji na ten temat doniesiono o 3 pozytywnych wynikach scyntygrafii z użyciem  $^{111}\text{In}$ -oktreotydu (OctreoScan) u 4 pacjentów z ZRT [80]. Wyniki uzyskane tą metodą opublikowane w kolejnych pracach były bardzo zróżnicowane. Część autorów uzyskała wysoki odsetek dodatnich wyników tej scyntygrafii (80–100%) [81–83]. Inni autorzy rzadziej stwierdzali dodatnie scyntygrafie z użyciem  $^{111}\text{In}$ -oktreotydu (30–51%), a ich wyniki były gorsze od uzyskanych przy użyciu RTG, TK oraz PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG [84–86]. Wykazano również, że badanie to ma znaczenie rokownicze, tj. wysoce dodatni wynik scyntygrafii z użyciem  $^{111}\text{In}$ -oktreotydu koreluje ze znacznie wyższą śmiertelnością [87].

Wprowadzone w ostatnich latach do użytku nowe analogi SS były również wykorzystywane w diagnostyce ZRT [88, 89].

## Rak rdzeniasty tarczycy

Rak rdzeniasty tarczycy (RRT) jest stosunkowo rzadko występującym nowotworem pochodzenia endokrynego, wywodzącym się z komórek C tarczycy. Jego odrębność histologiczna sprawia, że schematy diagnostyki i leczenia izotopowego stosowane w najczęściej występującym – zróżnicowanym raku tarczycy nie znajdują tu zastosowania i wymagają oddzielnego omówienia. RRT stanowi 5–10% nowotworów złośliwych tarczycy. Około 75% przypadków RRT to zachorowania sporadyczne, natomiast pozostałe przypadki występują w przebiegu jednego z trzech wrodzonych zespołów: rodzinnie występujący RRT oraz mnoga gruczolakowatość wewnątrzwydzielnicza (*multiple endocrine neoplasia*) typu MEN2a i MEN2b, dziedziczonych jako cecha autosomalna dominująca [90].

Poszczególne formy RRT różnią się stopniem agresywności klinicznej. W dużej części przypadków guz daje przerzuty do węzłów chłonnych, rzadziej – przerzuty odległe drogą naczyń krwionośnych do płuc i innych narządów wewnętrznych [91]. Sporadyczna postać RRT ujawnia się zwykle jako wyczuwalny palpacyjnie guzek tarczycy, a w licznych przypadkach również jako limfadenopatia szyjna wywołana przez przerzuty RRT. Podejrzanie RRT nasuwa się również przy skojarzeniu zmiany ogniskowej w tarczycy z występowaniem biegunki lub zaczerwienienia twarzy.

Zespół MEN 2A charakteryzuje się współwystępowaniem RRT z guzem chromochłonnym (*pheochromocytoma*) i nadczynnością przytarczyc, a MEN2b: RRT z guzem chromochłonnym, nerwiakowłóknikowatością i marfanoidalną budową ciała. Rozpoznanie wrodzonej postaci RRT opiera się na wykazaniu germinacyjnej mutacji protoonkogenu RET kodującego receptorową kinazę tyrozynową [92]. U 98% chorych z zespołem MEN2 wykazano mutacje germinacyjne w eksonach 5, 8, 10, 11, 13, 14, 15 i 16 genu RET [93]. Mutacje te odpowiadają za aktywację protoonkogenu RET. Fenotypowa heterogenność wśród pacjentów z zespołem MEN2 wiąże się z różnicą w lokalizacji substytucji aminokwasu w łańcuchu białka RET. Mutacje powodujące silną aktywację protoonkogenu RET kojarzą się z występowaniem bardziej agresywnych postaci RRT, natomiast mutacje prowadzące do słabszej aktywacji RET są przyczyną mniej agresywnych form i późniejszego ujawnienia się RRT. Ostatnio na podstawie skorelowania kilkudziesięciu typów mutacji RET z fenotypami, komitet ekspertów zebranych pod auspicjami American Thyroid Association (ATA) sklasyfikowali mutacje, wyodrębniając cztery klasy ryzyka RRT oznaczone literami od A do D. Na przykład, chorzy z mutacją w kodonie 883 lub 918 są obciążeni najwyższym ryzykiem rozwoju agresywnej postaci RRT, wczesnego ujawnienia się RRT oraz najwyższą śmiertelnością zależną od choroby (klasa ryzyka D wg ATA) [91, 94].

Obecnie zaleca się, by nosiciele mutacji RET byli poddawani profilaktycznej tyreoidektomii. Według zaleceń ATA, zabieg ten powinien być wykonany w dzieciństwie, w przypadku klasy D, nawet w pierwszym roku życia [94]. Ponadto, ze względu na wysokie ryzyko wystąpienia guza chromochłonnego (10–50% w zależności od mutacji), zaleca się, by u chorych z zespołem MEN2 wykonywać regularne oznaczenia metanefryny i normetanefryny w moczu dobowym. W przypadku nadmiernego wydalania tych metabolitów katecholamin konieczne są badania wizualizacyjne (USG, TK, MR lub scyntygrafia z użyciem <sup>123</sup>I-MIBG) [94]. Screening w kierunku nadczynności przytarczyc, będącej jednym ze składników zespołu MEN 2A polega na corocznym oznaczaniu wapnia zjonizowanego i parathormonu w surowicy [91]. Rodzinny RRT jest przez niektórych klinicystów uznawany za wariant zespołu MEN 2A.

Metodą potwierdzającą rozpoznanie RRT jest BCI. Czułość tej metody w diagnostyce RRT jest stosunkowo wysoka i wynosi od 63 do 89% [95–97].

Diagnostyka biochemiczna opiera się na oznaczeniu stężenia kalcytoniny (CT) – markera RRT. CT jest peptydem złożonym z 32 aminokwasów wydzielanym przez komórki C tarczycy pod wpływem zewnątrzkomórkowego stężenia wapnia. Wzrost sekrecji CT obserwuje się również pod wpływem różnych innych peptydów, jak GH-RH i stosowana w testach stymulacyjnych pentagastryna, a także leków (beta-adrenomimetyki) [91].

Jak wynika z doświadczenia ośrodka w Pizie, sam pomiar stężenia CT pozwala na precyzyjne wyselekcjonowanie pacjentów z RRT z grupy pacjentów z wolem guzkowym. Swoistość diagnostyczna takiego podejścia okazała się wyższa niż BCI [98]. Stosowanie oznaczeń CT w celu przedoperacyjnej diagnostyki pozwala na wcześniejsze wykrycie sporadycznego RRT i przekłada się na korzystniejsze rokowanie [99]. Dlatego European Thyroid Association (ETA) zaleca rutynowe oznaczanie CT w ramach diagnostyki wola guzkowego [53]. W wielu przypadkach w przebiegu RRT obserwuje się również podwyższone stężenia antygenu karcynoembrionalnego (CEA) [100].

Diagnostyka przedoperacyjna RRT ma na celu ocenę stopnia zaawansowania choroby nowotworowej i wykluczenie chorób współistniejących związanych z dziedzicznymi postaciami RRT. W tym celu u wszystkich chorych ATA zaleca wykonanie:

- badania USG szyi z oceną węzłów chłonnych szyi i śródpiersia górnego oraz przytarczyc,
- oznaczeń stężenia wapnia, CT, CEA, metanefryny i normetanefryny w surowicy lub w dobowej zbiórce moczu,
- analizy mutacji protoonkogenu RET.

Ze względu na wysokie prawdopodobieństwo przerzutów odległych u chorych z CT powyżej 400 pg/ml, wskazane jest wykonanie TK szyi, klatki piersiowej i wątroby [94].

Leczenie operacyjne RRT polega na całkowitej tyreoidektomii z usunięciem regionalnych węzłów chłonnych centralnego przedziału szyi (węzły piętra VI). W przypadkach bardziej zaawansowanych konieczna jest resekcja węzłów chłonnych bocznego przedziału szyi (węzły pięter IIA, III, IV i V). U chorych z rozsianą chorobą nowotworową (cecha M1 w klasyfikacji TNM) konieczna może być paliatywna resekcja guza tarczycy w celu utrzymania drożności dróg oddechowych i zmniejszenia bólu.

Po leczeniu operacyjnym konieczna jest terapia preparatem L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych, czyli zapewniających utrzymanie prawidłowego stężenia TSH w surowicy. Systematyczne oznaczanie stężenia CT (co 6 miesięcy), a w wybranych przypadkach również CEA, jest podstawową metodą oceny pooperacyjnej chorych z RRT, pozwalającą na wykrycie choroby resztkowej lub wznowy [94, 101]. Niewykrywalny poziom CT w warunkach podstawowych (*basal calcitonin*, bCT) i po stymulacji pentagastryną (*stimulated calcitonin*, sCT) wskazuje na uzyskanie pełnej remisji, która wiąże się z prawdopodobieństwem całkowitego wyleczenia w granicach 97,7% [102–104]. Częstość normalizacji stężeń CT jest różna w zależności od ośrodka chirurgicznego, stopnia zaawansowania nowotworu i agresywności stosowanych technik operacyjnych [102]. Całkowita remisja biochemiczna rozumiana jako uzyskanie niewykrywalnego poziomu CT, występuje u 21–32% chorych z zajęciem regionalnych węzłów chłonnych i aż u 83–95% chorych w stadium N0. Zajęcie przynajmniej 10 węzłów lub dwóch przedziałów węzłów chłonnych szyi niemal wyklucza normalizację stężeń CT [105–107].

## Rola metod obrazowych

Utrzymywanie się wysokich stężeń CT i/lub CEA po tyreoidektomii jest zjawiskiem częstym, dotyczącym około 2/3 chorych. Sugeruje ono niecałkowite usunięcie zmian lub wznowę i wymaga wdrożenia dodatkowych procedur diagnostycznych w celu uwidocznienia tkanki nowotworowej [108–110].

Diagnostyka obrazowa metodami radiologicznymi: USG, TK i rezonans magnetyczny (MR) odgrywają dużą rolę w lokalizacji zmian, jednak mogą być niedostatecznie czułe wobec często niewielkich wymiarów zmian [111, 112].

Ocena wizualizacyjna chorego z pooperacyjną hiperkalcytoninemią rozpoczyna się zwykle od badania USG szyi. Metoda ta pozwala na ocenę łoża pooperacyjnej i węzłów chłonnych szyi i jest przy tym metodą łatwo dostępną i nie jest obciążona wysokim kosztem [48]. W przypadku wykrycia podejrzanych węzłów chłonnych zalecana jest BCI. W niektórych ośrodkach, w celu zwiększenia swoistości i czułości BCI wykonuje się dodatkowo oznaczenie CT w płynie uzyskanym z przemycia igły biopsyjnej [94, 113].

Metody diagnostyki izotopowej mogą być przydatne zarówno w ramach pierwotnej diagnostyki przed podjęciem leczenia, jak też w czasie obserwacji pooperacyjnej, szczególnie w przypadkach podejrzenia wznowy lub przerzutów odległych. Diagnostyka z użyciem izotopów promieniotwórczych wykorzystywana jest także podczas leczenia operacyjnego (śródoperacyjna sonda gamma).

Scyntygrafia szyi lub całego ciała z użyciem  $^{131}\text{I}$  – rutynowo wykonywana po tyreoidektomii z powodu zróżnicowanego raka tarczycy – w raku rdzenia nie ma właściwie znaczenia, gdyż komórki C nie posiadają symportera NIS i nie wchłaniają jodu [114, 115].

Znakowana  $^{131}\text{I}$  lub  $^{123}\text{I}$  metajodobenzylguanidyna (MIBG) jest analogiem noradrenaliny i dzięki temu jest wchłaniana do komórek układu adrenergicznego drogą transportu aktywnego, a następnie magazynowana w pęcherzykach tych komórek. Właściwość ta jest wykorzystywana do obrazowania nowotworów pochodzenia neuroektodermalnego, przede wszystkim guza chromochłonnego, a także neuroblastoma. Scyntygrafia z użyciem MIBG wykazuje wysoką czułość (88%) i swoistość (95%) w detekcji pheochromocytoma [116, 117].

W 1984 r. opisano po raz pierwszy jednoczesny wychwyt  $^{131}\text{I}$ -MIBG w guzie rdzenia nadnercza i guzie tarczycy u pacjenta z zespołem MEN-2a [118, 119]. Doniesienia te wzbudziły nadzieje na rutynowe stosowanie  $^{123}\text{I}$ - lub  $^{131}\text{I}$ -

-MIBG w diagnostyce RRT. Kolejne opracowania nie potwierdziły jednak wysokiej przydatności tego znacznika; czułość MIBG w detekcji RRT większość autorów ocenia na około 30%. [120–122]. Interakcja wielu leków (m.in. beta-adrenolityków, blokerów kanału wapniowego, trójcyklicznych leków przeciwdepresyjnych), a także składników niektórych środków spożywczych (np. czekolada, migdały, wanilia) jeszcze bardziej obniża czułość, stąd istnieje konieczność unikania tych związków przez przynajmniej tydzień przed badaniem [123]. Scyntygrafia z użyciem tego radiofarmaceutyku może mieć znaczenie jedynie w kontekście paliatywnego leczenia zaawansowanego RRT. Wykazanie gromadzenia MIBG w ogniskach pierwotnych i przerzutowych RRT otwiera możliwość leczenia izotopowego dużymi dawkami  $^{131}\text{I}$ -MIBG [124, 125].

Kwas dimerkaptobursztynowy (DMSA) jest od lat powszechnie stosowany do scyntygrafii statycznej nerek. Według różnych autorów, od 50% do 80% przypadków pierwotnego RRT lub wznowy RRT cechuje się gromadzeniem  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})$ -DMSA [126–128]. Związek ten gromadzi się w ogniskach RRT, a nie w ogniskach zróżnicowanego raka lub guzach łagodnych tarczycy. Jednak ze względu na możliwości precyzyjnej diagnostyki innymi metodami (USG, BCI) techniki tej nie stosuje się przed operacją rutynowo. Metoda ma natomiast duże znaczenie w pooperacyjnej ocenie chorych z RRT, gdy poszukiwane są ogniska wznowy lub przerzutów. Zaletą scyntygrafii z  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})$ -DMSA jest krótki czas (rejestracja obrazów następuje 2–4 godziny po podaniu znacznika) i niska cena. Wadą – zależność jakości badania od sposobu produkcji znacznika [120, 129, 130].

W diagnostyce RRT przydatne okazały się przeciwciała anty-CEA znakowane  $^{111}\text{In}$ ,  $^{131}\text{I}$  lub  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ . Czułość tej metody jest wysoka (76–100%) [131, 132]. W zestawieniu z wynikami scyntygrafii z użyciem znakowanych analogów somatostyny metoda ta ma znaczenie rokownicze. Obecność wychwytu przeciwciał anty-CEA przy braku gromadzenia  $^{111}\text{In}$ -oktreotydu wskazuje na niski stopień zróżnicowania i gorsze rokowanie [133].

Analogi somatostatyny stosowane są od niemal 20 lat do scyntygrafii w nowotworach pochodzenia neuroektodermalnego. Podobnie, jak w przypadku guzów przysadki mózgowej, także guzy neuroendokrynne (gastrinoma, insulinoma, rakowiaka i RRT) wykazują nadmierną ekspresję receptorów somatostatynowych i dzięki temu mogą wiązać znakowane analogi SS. Na świecie powszechnie wykorzystywany jest do tego celu  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotyd, znany pod nazwą handlową OctreoScan. Czułość w detekcji RRT różni autorzy oceniają na 25–78% [134–138]. Wartość badania można zwiększyć stosując obrazowanie hybrydową techniką SPECT/TK [139].

Związki takie jak  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC i  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE pozwalają na uzyskanie dobrej jakości obrazów scyntygraficznych w ciągu kilku godzin od podania znacznika. U części chorych z RRT stwierdzano pozytywny wynik scyntygrafii z tymi znacznikami, choć ograniczeniem jest mała grupa pacjentów [140].

RRT cechuje się obecnością receptorów gastryny i cholecystokininy (CCK), – hormonów posiadających wspólny fragment C-końcowy. Receptory te wiążą również analogi tych hormonów: minigastrynę, pentagastrynę, krótsze fragmenty CCK (np. CCK8). Znakowane peptydy ulegają internalizacji w komórce, nie związane ulegają szybkiej eliminacji z ustroju i nie przekraczają bariery krew-mózg, co sprawia, że są mało toksyczne. Związki te są odporne na wysokie temperatury, ich synteza nie jest skomplikowana i cechuje je względnie niski koszt [141].

Oceniając przydatność scyntygrafii ze znakowaną  $^{111}\text{In}$  minigastryną, Béhe i wsp. zbadali 75 chorych z RRT. Przy pomocy tej metody uzyskali potwierdzenie wszystkich ognisk wykazanych wcześniej innymi metodami obrazowymi, a ponadto u 29/32 chorych z bezobjawową hiperkalcytoninemią wykryli ogniska nie stwierdzane innymi technikami [142]. Zsyntetyzowano również analog gastryny znakowany technetem-99m –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-minigastrynę, a w naszym ośrodku –  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-oktagastrynę [143–145]

Postęp obrazowania onkologicznego na świecie od wielu lat wyznaczany jest przez technikę PET. W największej dostępnej analizie niemieckiej, czułość PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG w detekcji ognisk RRT u chorych po całkowitej tyreoidektomii z podwyższonym stężeniem kalcytoniny wynosi 76–78%, a swoistość – 79% [146–148]. Co więcej, czułość badania PET jest wyższa od czułości MR i TK, a połączenie metod PET z MR zwiększa czułość do około 90% [149]. Przeprowadzone przez de Groota i wsp. porównanie różnych metod obrazowania wykazało wyraźną przewagę PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG nad konwencjonalnymi technikami scyntygraficznymi w grupie chorych z bezobjawową hiperkalcytoninemią po tyreoidektomii z powodu RRT [150].

Poza powszechnie stosowanym znacznikiem  $^{18}\text{F}$ -FDG podejmowane są próby stosowania znakowanych katecholamin. Jednym z takich znaczników do diagnostyki RRT o podobnym mechanizmie wychwytu jest  $^{18}\text{F}$ -dopamina [151]. Hoegerle i wsp. wykonali serię badań PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -DOPA u chorych z hiperkalcytoninemią pooperacyjną i stwierdzili wyższą czułość tej techniki niż w przypadku zastosowania  $^{18}\text{F}$ -FDG (63% versus 44%) [152]. Również Koopmans i wsp. wykazali przewagę PET/TK z użyciem  $^{18}\text{F}$ -DOPA (czułość 62%) nad PET/TK z  $^{18}\text{F}$ -FDG oraz nad scyntyografią z  $^{99\text{m}}\text{Tc}(\text{V})$ -DMSA, TK i MR, konkludując, że PET z  $^{18}\text{F}$ -DOPA jest obecnie najlepszą nieinwazyjną techniką oceny chorych z pooperacyjną hiperkalcytoninemią [153].

## Leczenie wznowy RRT

Przyczyną pooperacyjnej hiperkalcytoninonii są najczęściej przerzuty do węzłów chłonnych i przerzuty odległe. Jak podkreślają eksperci ATA, celem leczenia na tym etapie pozostaje nadal całkowite wyleczenie, jednak ze względu na rozsiany charakter choroby realistycznymi celami są raczej: zahamowanie procesu w zakresie lokoregionalnym, uśmierzenie ewentualnych dolegliwości bólowych oraz objawów związanych z wyrzutem hormonów (np. biegunka, zespół Cushinga), a także profilaktyka powikłań przerzutów (np. obturacji dróg oddechowych, złamaniami kręgosłupa czy uciskowi na rdzeń kręgowy). Decyzja o podjęciu leczenia powinna być podejmowana z dużą ostrożnością, z jednej strony uwzględniając stosunkowo powolną progresję zmian i jakość życia pacjenta, a z drugiej strony toksyczność i potencjalne powikłania stosowanych metod leczenia miejscowego i ogólnego [94].

W przypadku wznowy miejscowej i przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych metodą z wyboru jest leczenie chirurgiczne. Zasięg zabiegu zależy od dotychczas wykonanych interwencji i może obejmować resekcję wznowy miejscowej i/lub węzłów chłonnych szyi [91].

Leczenie operacyjne może być uzupełnione o radioterapię (RT). Jej znaczenie w RRT nie jest jednoznaczne. Według niektórych doniesień, w przypadku wznowy lokoregionalnej RT pozwala na uzyskanie długotrwałej remisji [154, 155]. Inni autorzy zwracają uwagę na brak wpływu RT na wskaźnik przeżycia, brak normalizacji CT po RT oraz na istotny problem poważnych działań ubocznych naświetlania okolicy szyi, a także na ograniczenie możliwości późniejszej interwencji chirurgicznej w obrębie poddanych RT tkanek [94, 156, 157].

Leczenie przerzutów odległych ma znaczenie paliatywne i zależy od lokalizacji i wielkości zmian. W przypadku pojedynczych przerzutów do mózgu, płuc lub wątroby należy rozważyć metastazektomię. Leczenie operacyjne może być też wskazane w przypadku ognisk kostnych o lokalizacji zagrażającej powikłaniami ortopedycznymi lub neurologicznymi. RT celowaną na przerzuty zaleca się w przypadku bolesnych nieoperacyjnych zmian wtórnych w kośćcu [91]. Liczne przerzuty do wątroby leczone są w wyspecjalizowanych ośrodkach przy pomocy ablacji przezskórnej lub chemoembolizacji [158, 159].

Znaczenie chemioterapii w zaawansowanym RRT jest ograniczone. Niekorzystne wyniki prowadzonych w latach dziewięćdziesiątych prób klinicznych z dakarbazyną, fluorouracylem i doksorubicyną nie zachęcają do szerokiego stosowania tej metody w RRT [160, 161].

Wobec wykazanego metodami diagnostyki izotopowej możliwości swoistego wychwytu związków znakowanych izotopami promieniotwórczymi, duże nadzieje wiązano z zastosowaniem terapii izotopowej RRT. Terapię z użyciem wysokiej aktywności <sup>131</sup>I-MIBG wykorzystano w RRT analogicznie do zaawansowanych przypadków guza chromochłonnego. Leczenie to pozwoliło na uzyskanie częściowej remisji. Warunkiem jednak jest stwierdzenie wychwytu <sup>131</sup>I-MIBG w ogniskach RRT, co w znaczny sposób ogranicza liczbę chorych kwalifikujących się do tego typu leczenia [14, 123].

Podobnie jak w przypadku scyntygrafii z MIBG, wykazanie wychwytu <sup>111</sup>In-DTPA-oktreotydu w komórkach RRT pozwala na rozważenie paliatywnej terapii izotopowej z użyciem znakowanych analogów SS. Do związków tych należy <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC, który został opisany w 1998 r. i jest stosowany w leczeniu m.in. guzów NET i oponiaków [42, 162–164]. Po podaniu dożylnym <sup>90</sup>Y-DOTA-TOC wiąże się z receptorem sstr2 na powierzchni komórki nowotworowej, a swoje działanie cytotoksyczne wywiera poprzez ekspozycję tkanki na promieniowanie beta. Wprawdzie według pierwszych doniesień, korzyści z tego leczenia w postaci stabilizacji odniosła tylko niewielka część chorych z zaawansowanym RRT, jednak w późniejszych obserwacjach udokumentowano wydłużenie czasu przeżycia u chorych, którzy zareagowali na leczenie [163, 165, 166].

W ostatnich latach prowadzone są próby kliniczne z szeregiem nowych, eksperymentalnych metod leczniczych rozsianych form RRT. Należą do nich: inhibitor angiogenezy – motesanib, inhibitor receptorowych kinaz tyrozynowych (TKI) – sunitinib oraz inhibitor RET, VEGFR i EGFR – vandetanib [167]. Autorzy rekomendacji ATA zachęcają do kwalifikacji wyselekcjonowanych chorych z postępującym, zaawansowanym RRT do dobrze zaplanowanych prób klinicznych z użyciem preparatów znakowanych emiterami promieniowania jonizującego lub nowych celowanych leków przeciwnowotworowych [94].

Celem pracy była ocena przydatności scyntygrafii receptorowej z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (SRS) w różnych typach raka tarczycy, a w szczególności:

- u chorych z ZRT, u których po operacji i powtarzanej kilkakrotnie RIT występują podwyższone stężenia Tg i negatywne wyniki WBS,
- u chorych z RRT, u których po leczeniu chirurgicznym stwierdza się podwyższone stężenia CT lub CEA.

Szczegółowymi zadaniami pracy było:

- 1) Zbadanie zależności wyników SRS od takich parametrów, jak: stężenie markerów nowotworowych (Tg, CT, CEA), wiek, płeć, typ histologiczny.
- 2) Ocena ewentualnego wpływu dotychczasowego przebiegu choroby (czas od rozpoznania raka tarczycy, skumulowana aktywność radiojodu) na wynik SRS.
- 3) Obliczenie czułości i swoistości SRS w detekcji ognisk nowotworowych w obu typach raka tarczycy.
- 4) Scharakteryzowanie przydatności SRS w wykrywaniu ognisk ZRT i RRT w zależności od ich lokalizacji (przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty odległe).
- 5) Wyznaczenie punktów odcięcia, przy których SRS osiąga optymalne wartości czułości i swoistości.
- 6) Zbadanie wpływu SRS na podejmowane decyzje kliniczne.
- 7) Ocena ewentualnego znaczenia rokowniczego SRS u chorych z rakiem tarczycy.



## Scyntygrafia z użyciem $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC

Do scyntygrafii użyto  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC otrzymany z zestawów radiofarmaceutycznych MTc-K20 (Tektrotyd) produkcji Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku. Procedurę znakowania  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC przeprowadzano zgodnie z zaleceniem producenta, inkubując radiofarmaceutyk z  $^{99m}\text{Tc}$  (Amersham Health) przez 30 min w temperaturze 80 °C. Czystość radiochemiczna  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC oceniana była dwiema metodami: chromatografii odwrotnej fazy na minikolumnach C18 SepPak (Waters, Milford, USA) oraz chromatografii cienkowarstwowej i w poszczególnych badaniach wynosiła 94,9–98,1%.

Każdemu choremu podawano dożylnie 20–25 mCi (740–925 MBq)  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, odpowiadającemu 20 µg HYNIC-TOC, rozpuszczonemu w 1–2 ml soli fizjologicznej. Po podaniu znacznika nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych, w tym żadnych objawów alergicznych.

Do rejestracji obrazów scyntygraficznych używano dwugłowicowej gammakamery Varicam (Elsint) wyposażonej w kolimatory niskoenergetyczne ogólnego zastosowania (*low energy all purpose*, LEAP). Przy każdej rejestracji obrazów wykonywano planarną scyntyografię całego ciała w projekcji przedniej i tylnej (przesuw łóżka 15 cm/min, macierz 256 × 1024) od szczytu głowy do okolicy połowy uda. Następnie wykonywano planarną scyntyografię okolicy szyi i klatki piersiowej (czas akwizycji 10 min, macierz 256 × 256), również w projekcji przedniej i tylnej, rejestrowanych jednocześnie przez dwie głowice gammakamery. Dodatkowo rejestrowano obrazy SPECT tej samej okolicy ciała (60 obrazów planarnych uzyskanych w czasie obrotu każdej z głowic o 180°, czas akwizycji 20 s na ramkę).

Część badań wykonanych w ostatnim okresie zbierania materiału, tzn. od początku 2008 r. wykonana została przy użyciu gammakamery SPECT/TK Infinia Hawkeye 4 produkcji GE Healthcare. Protokół badania oraz parametry akwizycji obrazów scyntygraficznych zostały zachowane. Jediną zmianą było wprowadzenie dodatkowej rejestracji TK okolicy ciała objętej przez akwizycję SPECT. Rejestrację lokalizacyjnych (niediagnostycznych) obrazów TK przeprowadzano przy pomocy 4-rzędowego TK, stosując prąd o natężeniu 2,5 mA i napięciu 120/140 keV.

W celu minimalizacji wpływu artefaktów oraz fizjologicznego gromadzenia znacznika w poszczególnych narządach (zwłaszcza jelito, wątroba i nerki) na interpretację obrazów scyntygraficznych u każdego chorego wykonano przynajmniej dwie rejestracje obrazów. W pierwszym etapie badań obrazy rejestrowano 2 i 4 h po iniekcji znacznika (p.i.). Analiza wyników tego etapu wskazywała, że obrazy uzyskane w obu terminach nie różniły się istotnie, a wykrywane zmiany patologiczne widoczne były na obu scyntygramach. Jednocześnie zwrócono uwagę na możliwość uzyskania bardziej swoistych wyników po dłuższym czasie. W związku z tym zmodyfikowano protokół badania i w drugim etapie rejestrację obrazów wykonywano w pierwszej dobie tylko jeden raz, tj. 3 h p.i., a drugą akwizycję obrazów przeprowadzano na drugi dzień – 24 h p.i. Ze względu na niską liczbę zliczeń fotonów gamma 24 h p.i. SPECT (lub SPECT/TK) rejestrowano zawsze tylko w pierwszej dobie, tj. 3–4 h p.i.

Interpretacja obrazów scyntygraficznych polegała na ocenie fizjologicznego rozmieszczenia radiofarmaceutyku w ciele oraz na lokalizacji patologicznych ognisk gromadzenia znacznika (takich jak guz tarczycy, łóżka tarczycy po strumektomii, węzły chłonne szyi, nadobojczykowe, śródpiersie, płuca, wątroba, kości). Obrazy SPECT/TK były oceniane poprzez przyporządkowanie wykrytych ognisk wychwytu odpowiednim strukturom anatomicznym. Ponieważ badanie TK miało jedynie wartość lokalizacyjną, w razie wątpliwości w ocenie zmian zalecano weryfikację morfologiczną przy pomocy diagnostycznego TK z użyciem środka kontrastowego lub USG danej okolicy ciała.

Uzyskane obrazy porównywano z wynikami badań scyntygraficznych i radiologicznych (USG, TK, MR) wykonanych w ciągu 3 miesięcy przed lub po scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC.

# Scyntygrafia całego ciała z użyciem $^{131}\text{I}$ (whole body scan – WBS)

WBS wykonywano przy pomocy gammakamery Elscint lub Infinia-Hawkeye przy zastosowaniu kolimatorów wysokoenergetycznych. Standardowo rejestrowano obrazy całego ciała w projekcji przedniej i tylnej przy przesuwaniu łóżka 8 cm/min. W przypadkach trudności interpretacyjnych obrazu WBS badanie było powtarzane celem eliminacji nieswoistego gromadzenia znacznika. Na przykład w przypadku niejednoznacznej aktywności w rzucie przyleku powtarzano badanie tej okolicy ciała po wypiciu przez chorego płynu, natomiast przy podejrzeniu kontaminacji skóry  $^{131}\text{I}$  zalecano wykonanie badania po dokładnym umyciu danej okolicy ciała. W razie potrzeby, gdy badanie uwidoczniało ognisko, którego lokalizacji nie można było jednoznacznie zinterpretować, wykonywano też badania SPECT lub SPECT/TK.

Zgodnie ze standardami postępowania, WBS wykonywano w dwóch sytuacjach klinicznych:

- Scyntygrafia diagnostyczna (WBSd) – przy ocenie wskazań do RIT; badanie to wykonywano w warunkach stymulacji TSH (stężenie TSH > 30 U/ml), 72 h po doustnym podaniu diagnostycznej dawki  $^{131}\text{I}$  o aktywności 2–3 mCi (74–111 MBq). U chorych po tyreoidotomii, którzy nie byli dotąd leczeni RIT, nie rejestrowano obrazu całego ciała lecz tylko okolicy szyi.
- Scyntygrafia poterapeutyczna (WBSt) – po kuracji RIT; badanie to wykonywano standardowo 7–10 d po podaniu terapeutycznej aktywności  $^{131}\text{I}$  (60–150 mCi; 2,2–5,5 GBq); celem tego badania była ocena rozmieszczenia leczniczej aktywności radiojodu i wczesna detekcja ewentualnych ognisk przerzutowych, które mogły nie ujawnić się w wykonanym wcześniej WBSd.

## Inne badania obrazowe

**Scyntygrafię kości** z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MDP wykonywano 2–3 h po iniekcji znacznika o aktywności 20–25 mCi (740–925 MBq). Zestaw do sporządzania tego radiofarmaceutyku zakupiono w OBRI POLATOM. Obrazy planarne całego kośćca w projekcji przedniej i tylnej rejestrowano przy pomocy gammakamery Varicam (Elscint).

Scyntygrafię z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA wykonywano 2 h po podaniu znacznika o aktywności 20–25 mCi (740–925 MBq). Zestaw do sporządzania tego radiofarmaceutyku zakupiono w OBRI POLATOM. W celu uzyskania zasadowego pH podczas znakowania, zwiększającego udział pięciowartościowej formy  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , do próbki dodawano roztwór wodorowęglanu sodowego. Przy pomocy gammakamery Varicam (Elscint) rejestrowano planarne obrazy całego ciała oraz SPECT okolicy szyi i klatki piersiowej.

$^{131}\text{I}$ -MIBG zakupiono również w OBRI POLATOM. Obrazy całego ciała rejestrowano 3, 5 i 7 d po dożylniej iniekcji radioznacznika o aktywności 1 mCi (37 MBq). Jako, że badani pacjenci przebyli tyreoidotomię, nie stosowano standardowej blokady tarczycy przy pomocy płynu Lugola. Do rejestrowania obrazów używano gammakamery Varicam (Elscint) lub Infinia Hawkeye (GE).

$^{111}\text{In}$ -oktreotyd (OctreoScan) zakupiono w firmie Amersham Health. Obrazy całego ciała rejestrowano 4 i 24 h po podaniu znacznika o aktywności 5–6 mCi (185–222 MBq), używając gammakamery Varicam (Elscint).

**USG szyi** wykonywane było w Klinice Endokrynologii przez doświadczonych w ocenie guzów tarczycy specjalistów, przy użyciu jednego z kilku będących na wyposażeniu Kliniki aparatów USG, za każdym razem przy użyciu sondy liniowej o częstotliwości 7,5 MHz.

**PET/TK** z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG wykonano w Pracowniach PET w Wielkopolskim Centrum Medycznym w Poznaniu lub w Regionalnym Centrum Onkologii w Bydgoszczy. Obrazy całego ciała rejestrowano około 60 min po podaniu  $^{18}\text{F}$ -FDG o aktywności 5 MBq/kg masy ciała.

Badania radiologiczne: TK i MR wykonywano w sposób rutynowy w różnych zakładach. Badania te obejmowały różne okolice ciała, były zlecane przez lekarzy prowadzących stosownie do aktualnego stanu klinicznego.

# Oznaczenia laboratoryjne

**Stężenie tyreotropiny (TSH)** było oznaczane w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. H. Święcickiego UM w Poznaniu. Badanie oznaczano metodą elektrochemiluminescencji przy użyciu zestawów produkcji Roche Diagnostics. Zakres wartości referencyjnych: 0,25–4,5 mU/l. Przed terapią izotopową (RIT) stężenie TSH oznaczano zwykle 1 dzień przed zaplanowanym leczeniem. Stymulację TSH uznawano za wystarczającą, gdy stężenie TSH w surowicy wynosiło > 30 mU/l.

**Stężenie tyreoglobuliny (Tg)** i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (aTg) oznaczano również w dzień poprzedzający RIT. Oznaczenia wykonywano w Pracowni Radioimmunologii Katedry Endokrynologii i Przemiany Materii UM w Poznaniu metodą radioimmunologiczną. Do tego celu stosowano zestawy Dynotest Tg-S i Dynotest aTg-S (Brahms Diagnostics, Berlin, Niemcy). Zgodnie z polskimi rekomendacjami, wynik > 2 ng/ml uznawano za patologiczny [47].

Tg oznaczano w warunkach podwyższonego stężenia TSH (TSH > 30 mU/l) uzyskiwanego poprzez:

- a) endogenną stymulację TSH – w 25 przypadkach lub
- b) podanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny (rhTSH) – u 18 chorych.

Endogenną stymulację TSH uzyskiwano poprzez odstawienie preparatu L-tyroksyny na 4–6 tygodni. Natomiast rhTSH podawano 48 h i 24 h przed pomiarem stężenia Tg, aTg i TSH w surowicy. Stosowano preparat Thyrogen (Genzyme) w dawce 0,9 mg w postaci iniekcji domięśniowej.

U chorych z RRT **stężenie kalcytoniny (CT)** oznaczano w Pracowni Radioimmunologii Katedry Endokrynologii i Przemiany Materii UM, w ciągu 1–6 tygodni przed badaniem scyntygraficznym z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, stosując metodę radioimmunologiczną, z użyciem zestawów Dynotest Calcitonin (Brahms Diagnostics). Krew do oznaczeń pobierano na czczo, u pacjentów po tyreoidiektomii w czasie stosowania L-tyroksyny w dawkach substytucyjnych. Zakres wartości referencyjnych: 0–10 pg/ml, granica detekcji: 1,5 pg/ml.

CT oznaczano w warunkach podstawowych (bCT), a okresowo wykonywano oznaczenie CT po stymulacji pentagastryną (sCT). Test z pentagastryną wykonywano na czczo, u pacjentów w pozycji leżącej. Krew na oznaczenie CT pobierano bezpośrednio przed, a także 3 i 5 min po podaniu pentagastryny w dawce 0,5 µg/kg m.c. w powolnej iniekcji i.v. Przez sCT rozumiano maksymalne stężenie CT po podaniu pentagastryny.

**Stężenie CEA** oznaczano w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego metodą elektrochemiluminescencji. Zakres wartości referencyjnych: 0–5 ng/ml.

Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.

## Analiza statystyczna

Ocenę statystyczną przeprowadzono w Zakładzie Bioinformatyki i Biologii Obliczeniowej Katedry Patomorfologii Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu. W grupie chorych z ZRT, ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym takich parametrów jak: Tg, wiek, skumulowana dawka <sup>131</sup>I, czas od rozpoznania, porównania z podziałem na płeć oraz wynik scyntygrafii receptorowej wykonywano za pomocą nieparametrycznego testu Manna-Whitneya. Analiza materiału w zależności od rozpoznania histopatologicznego ZRT wykonana została za pomocą testu Kruskala-Wallisa, uzupełnionego o test Dunna w celu porównania wyników uzyskanych u chorych z poszczególnymi rozpoznaniemami.

W grupie chorych z RRT nie stwierdzono zgodności z rozkładem normalnym takich parametrów jak: wiek, bCT, sCT, CEA, czas od rozpoznania (OP-T) oraz CT-DT. W związku z tym do porównań tych parametrów pomiędzy grupami A, B i C wykorzystano test Kruskala-Wallisa. Do porównań poszczególnych parametrów w zależności od wyniku SRS wykorzystano test Manna-Whitneya.

Za pomocą testu Manna-Whitneya sprawdzono również, czy istnieje statystycznie istotna różnica między remisją a progresją dla parametru bCT i CEA w grupie chorych z RRT oraz dla stężenia Tg w grupie chorych z ZRT, oraz czy istnieje różnica stężenia Tg między pacjentami z ZRT, którzy zmarli a tymi którzy przeżyli.

Do porównań w tabelach dwudzielczych wykorzystano test Chi-kwadrat lub dokładny test Fishera w zależności od liczebności badanej grupy. Do wyznaczenia prawdopodobieństwa przeżycia w grupach ZRT i RRT wykonano analizę metodą Kaplana–Meiera.

Statystykę opisową oraz analizę porównawczą przeprowadzono z wykorzystaniem programu statystycznego STATISTICA.PL 9.0 firmy StatSoft, natomiast analizę krzywych przeżycia oraz analizę krzywych ROC przeprowadzono za pomocą programu MedCalc 11.5.1.

Wyniki uznawano za istotne jeżeli  $p < 0,05$ .

Czas podwojenia stężenia CT (calcitonin doubling time, CT-DT) obliczano za pomocą odpowiedniego kalkulatora opublikowanego na stronie internetowej American Thyroid Association ([www.thyroid.org](http://www.thyroid.org)) poprzez wprowadzenie stężeń bCT uzyskanych u poszczególnych pacjentów w kilku kolejnych oznaczeniach poprzedzających SRS wraz z datami wykonania oznaczeń. Program oblicza CT-DT wyrażony w miesiącach.

Do badania zakwalifikowano chorych z rakiem tarczycy będących pod opieką Kliniki Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu w latach 2004-10. Ze względu na odrębności kliniczne różnych typów histologicznych raka tarczycy dla chorych z ZRT i RRT, opracowano odrębne kryteria kwalifikacji.

## Zróznicowany rak tarczycy

Do badania kwalifikowano chorych z ZRT, u których po leczeniu operacyjnym oraz po co najmniej trzech uzupełniających terapiach radiojodem (RIT) nie obserwowano ognisk swoistego gromadzenia  $^{131}\text{I}$  pomimo utrzymujących się podwyższonych stężeń Tg. U chorych tych wysunięto podejrzenie odróżnicowania ZRT, co stanowiło wskazanie do diagnostyki z użyciem metod innych niż WBS.

Po leczeniu operacyjnym stosowano rutynowo RIT. Zgodnie z przyjętym w naszym ośrodku standardowym postępowaniem w ZRT, pozostającym w zgodzie z polskimi i europejskimi zaleceniami dotyczącymi postępowania w ZRT [47, 195], pierwsza dawka RIT wynosiła 60 mCi (2,2 GBq) lub 90 mCi (3,3 GBq) w zależności od czynników ryzyka. U wszystkich zakwalifikowanych do badania chorych pierwsza dawka nie spowodowała całkowitej remisji – w kolejnych badaniach diagnostycznych w warunkach stymulacji TSH stwierdzano podwyższone stężenia Tg (maksymalnie 1820 ng/ml) i/lub aTg (maksymalnie 256 IU/ml) i/lub dodatni wynik WBS, co stanowiło podstawę do podania kolejnej dawki  $^{131}\text{I}$ . Przy kolejnej terapii, stosowane aktywności wynosiły od 90 do 150 mCi (3,3 do 5,5 GBq).

Odstępy pomiędzy kolejnymi terapiami wynosiły od 6 do 12 miesięcy. W tym okresie chorzy przyjmowali preparaty L-tyroksyny w dawkach supresyjnych, tzn. zapewniających utrzymanie stężenia TSH poniżej 0,3 mU/l. Zgodnie z zaleceniami, dawkę L-tyroksyny dobierano indywidualnie, w warunkach ambulatoryjnych, pod kontrolą lekarza prowadzącego. Stopień supresji TSH był oceniany laboratoryjnie w odstępach około 3-miesięcznych. Jedynie w pojedynczych przypadkach nie udawało się uzyskać zadowalającej supresji, co związane było z wystąpieniem objawów jatrogennej tyreotoksykozy, problemów kardiologicznych lub z trudnościami we współpracy lekarza prowadzącego z pacjentem.

Scyntygrafię z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wykonywano w trakcie przyjmowania L-tyroksyny w dawce supresyjnej, w okresie 4–8 tygodni po zakończeniu ostatniej diagnostyki izotopowej w warunkach stymulacji TSH, od 6 tyg. do 6 miesięcy (mediana 14 tyg.) po ostatniej kuracji RIT.

Po ostatniej przed badaniem diagnostyce izotopowej w 12 przypadkach odstąpiono od RIT ze względu na nieskuteczność poprzednio stosowanych dawek – utrzymujące się lub rosnące poziomy Tg pomimo kilkakrotnych dawek RIT i supresyjnych dawek L-tyroksyny. U pozostałych 31 chorych zdecydowano o podaniu kolejnej dawki RIT o aktywności 150 mCi, ponieważ, jak wynikało z obserwacji, kolejne kuracje RIT prowadziły do stopniowego obniżania stężenia Tg pomimo ujemnych wyników WBS.

## Rak rdzeniasty tarczycy

Do badania zakwalifikowano chorych z RRT w różnych stadiach choroby, kierowanych do Kliniki celem poszerzenia diagnostyki lub monitorowania leczenia.

W celu usystematyzowania heterogennej populacji, chorych z RRT podzielono na dwie grupy:

- **grupa A**; zakwalifikowano do niej tych chorych, u których scyntygrafię wykonano po ustaleniu rozpoznania RRT na podstawie wyniku biopsji lub podwyższonego bCT, w okresie 1 miesiąca przed tyreoidektomią.

- **grupa B**, do której zakwalifikowano pacjentów z podwyższonymi stężeniami bCT (powyżej 30 pg/ml) lub sCT (powyżej 100 pg/ml) po zakończonym leczeniu operacyjnym; u chorych tych wysunięto podejrzenie wznowy lub niepełnej remisji procesu rozrostowego
- **grupa C**, do której zakwalifikowano pacjentów po tyreoidektomii z powodu RRT, u których na podstawie przeprowadzonej rutynowo diagnostyki rozpoznano całkowitą remisję. U chorych tych wykonane badania laboratoryjne były całkowicie prawidłowe (bCT < 30 pg/ml, sCT < 100 pg/ml [94]), a inne badania obrazowe (USG, RTG klatki piersiowej) nie budziły podejrzenia wznowy miejscowej, przerzutów regionalnych lub odległych. Wyniki badań scyntygraficznych z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC wykonanych u tych chorych służyły jako wzorzec prawidłowego obrazu w przypadku pacjenta po tyreoidektomii. Grupa C służyła jako grupa kontrolna w celu określenia statystycznej wartości scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC zarówno dla chorych z RRT, jak i ZRT.

Na podstawie wykonanych uprzednio badań protoonkogeny RET, postać dziedziczną RRT rozpoznano u 20 chorych (28,6%): w 17 przypadkach – zespół MEN2a, u 1 pacjentki – zespół MEN2b, a u 2 chorych – postać rodzinną RRT. U pozostałych 50 badanych stwierdzono sporadyczną postać RRT.

Przed leczeniem operacyjnym u pięciu chorych występowały objawy wskazujące na aktywność hormonalną guza tarczycy: biegunka i zaczerwienienie twarzy. U 19 chorych jedynymi objawami sugerującymi chorobę nowotworową tarczycy był wyczuwalny palpacyjnie guz w obrębie szyi stwierdzany przez pacjenta lub lekarza. U pozostałych 26 pacjentów guzek tarczycy wykryto w badaniu ultrasonograficznym, uzupełnionym o biopsję cienkoigłową. W 13 przypadkach pacjenci byli operowani z powodu wola guzkowego, a rozpoznanie RRT zostało postawione dopiero po analizie histopatologicznej i immunohistochemicznej materiału operacyjnego, wykazującej dodatnią reakcję na kalcytoninę, chromograninę A i negatywną reakcję na tyreoglobulinę.

W niewielkiej części chorych podejrzenie RRT zostało wysunięte na podstawie podwyższonego stężenia kalcytoniny w surowicy w warunkach podstawowych (bCT) po stwierdzeniu podejrzanego guzka tarczycy w badaniu USG.

## Zróznicowany rak tarczycy

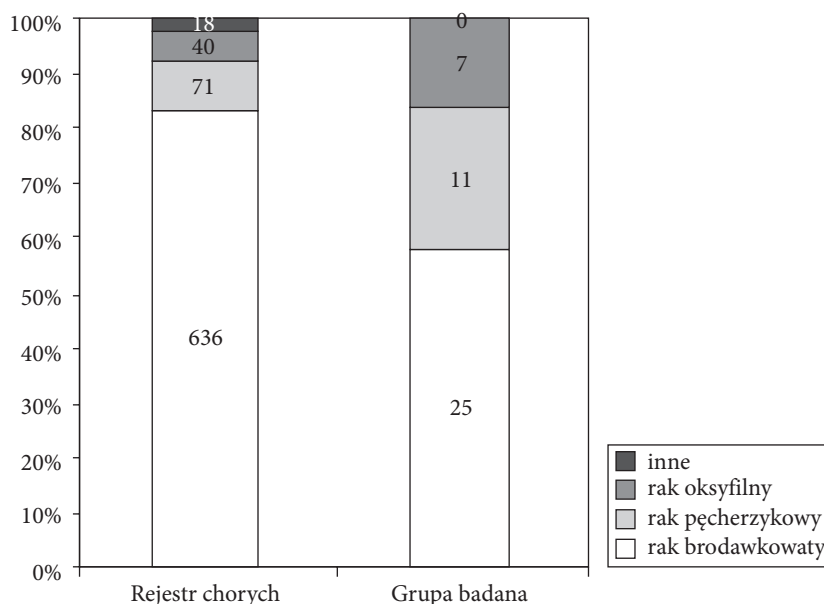
### Badana populacja

Badaniem objęto 43 chorych (36 kobiet i 7 mężczyzn). Wiek chorych mieścił się w zakresie od 18 do 83 lat (średnia  $58,0 \pm 15,9$ , mediana 60 lat).

Rozpoznanie ZRT postawiono na podstawie badania histopatologicznego od 1,5 roku do 17 lat (mediana 7 lat) przed kwalifikacją do scyntygrafii z analogami SS. U wszystkich chorych wkrótce po postawieniu rozpoznania ZRT przeprowadzono leczenie chirurgiczne (całkowita tyreoidektomia).

Pooperacyjne badanie histopatologiczne w badanej grupie wykazało: raka brodawkowatego u 25 chorych (58,1%), w tym wariant pęcherzykowy raka brodawkowatego w 2 pacjentek, raka pęcherzykowego u 11 chorych (25,6%), w tym raka wyspowego (*ca insulare*) u 1 pacjentki oraz raka oksyfilnego u 7 chorych (16,3%).

W tym samym okresie w rejestrze chorych leczonych w naszym ośrodku znajdowało się 765 chorych. Rak brodawkowaty stanowił 83,1%, rak pęcherzykowy 9,2%, rak oksyfilny 5,2% wszystkich chorych poszczególnych ZRT. Porównanie udziału poszczególnych typów histologicznych przedstawiono graficznie na ryc. 3.



**Ryc. 3.** Udział poszczególnych rozpoznaw histopatologicznych ZRT wśród pacjentów zakwalifikowanych do badania w porównaniu do wszystkich chorych z ZRT leczonych w naszym ośrodku

Wykonane za pomocą testu Kruskala-Wallisa porównanie poszczególnych parametrów (wiek, czas od rozpoznania do SRS i od SRS do zakończenia obserwacji oraz stężenie Tg w chwili wykonywania SRS) nie wykazało istotnych statystycznie różnic pomiędzy pacjentami z poszczególnymi typami histologicznymi ZRT.

Stwierdzono jednak, że do dnia wykonania SRS chorzy z rakiem pęcherzykowym otrzymali średnio wyższe aktywności  $^{131}\text{I}$  niż chorzy z rakiem brodawkowatym. Szczegółowe dane zestawiono w tabeli 1.

Stopień zaawansowania guza w klasyfikacji TNM był dostępny w 26 przypadkach. W związku z tym, że tyreoidektomie odbywały się kilka lat przed kwalifikacją chorego do SRS, w opracowaniu uwzględniono system klasyfikacji UICC z roku 2002, który obecnie już nie obowiązuje.

Guzy pierwotny (cecha T) została oceniana jako: T1 u 4 chorych (15,3%), T2 – u 9 (34,6%), T3 – u 2 (7,7%), a T4 – u 13 (50,0%) pacjentów.

Stan regionalnych węzłów chłonnych oceniono jako N0 w 17 przypadkach (65,4%), a N1 u 9 chorych (34,6%).

U pozostałych 17 chorych, zwłaszcza tych operowanych dawniej (przed 2000 r.) oraz leczonych poza dużymi ośrodkami, w dokumentacji histopatologicznej nie uwzględniono klasyfikacji TNM.

W czasie diagnostyki izotopowej poprzedzającej SRS stężenie Tg w warunkach stymulacji wynosiło od 0,57 do 523,9 ng/ml (mediana 38 ng/ml), natomiast stężenie aTg wynosiło od 1 do 256 IU/ml (mediana 24 ng/ml).

Ze względu na nieskuteczność ablacji, chorzy ci otrzymali od 3 do 9 kuracji RIT o aktywności łącznej od 300 do 1440 mCi [od 11,1 do 53,2 GBq]; (mediana 720 mCi, [26,6 GBq]).

**Tabela 1.** Porównanie głównych parametrów u chorych w zależności od typu histologicznego ZRT (podano średnie ± odchylenie standardowe). Zaznaczono różnice statystycznie istotne

	n	Wiek [lata]	Czas od rozpoznania [lata]	Skumulowana aktywność <sup>131</sup> I [mCi]	Tg [ng/ml]	Czas obserwacji po SRS [mies.]
Rak brodawkowy	25	54,3 ± 15,9	6,8 ± 6,7	546 ± 254*	62,3 ± 93,4	25,2 ± 14,4
Rak pęcherzykowy	11	66,7 ± 10,3	7,4 ± 4,5	829 ± 320*	162,4 ± 182,6	22,7 ± 15,2
Rak oksyfilny	6	57,4 ± 19,8	7,4 ± 4,6	757 ± 241	106,2 ± 100,8	20,1 ± 13,5

\*p < 0,05 w teście Dunna.

## Wyniki scyntygrafii receptorowej

Wyniki SRS oraz innych badań obrazowych u poszczególnych pacjentów przedstawiono w tabeli 2.

SRS wykazała obecność ognisk patologicznych u 29 pacjentów (67,4%). Brak patologicznych ognisk stwierdzono u 14 chorych (32,6%).

Porównanie podgrup chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem scyntygrafii przedstawiono w tabeli 3. Nie wykazano istotnych różnic w zakresie wieku i czasu od tyreoidektomii do wykonania badania. W podgrupie chorych z dodatnim wynikiem SRS średnie Tg było wyższe niż w podgrupie z ujemnym wynikiem SRS (p = 0,0164). U pacjentów z rakiem oksyfilnym częściej występowały wyniki dodatnie SRS. Nie stwierdzono takiej zależności w podgrupach chorych z pozostałymi rozpoznaniem histopatologicznymi.

## Wznowa miejscowa

Obecność ognisk patologicznych w obrębie szyi stwierdzono u 16 chorych (37,2%), w tym u 8 chorych (18,6%) zmiana zlokalizowana była w łożu tarczycy i została uznana jako wznowa miejscowa. Rozpoznano ją w 6 przypadkach raka brodawkowego i w 2 przypadkach raka oksyfilnego.

Przy pomocy USG szyi w 7 przypadkach udało się wykazać obecność patologicznej tkanki w miejscu widocznego w scyntygrafii ogniska, stanowiącego wznowę miejscową. Chorych tych skierowano na leczenie chirurgiczne.

U jednej pacjentki (#3) badanie USG nie wykazało obecności patologicznej tkanki w obrębie szyi. Jednakże zastosowane później dwa kursy RIT spowodowały zanik wychwyty znacznika w kontrolnej SRS oraz obniżenie stężenia Tg. W WBS po terapii uwidoczniło się śladowy wychwyty <sup>131</sup>I w łożu tarczycy.

W badanej grupie nie obserwowano chorych, u których wznowa w łożu tarczycy byłaby niewidoczna w scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC – nie stwierdzono wyników fałszywie ujemnych w odniesieniu do wznowy miejscowej.



**Tabela 2.** Grupa chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy

Nr	Płeć	Wiek (lata)	Histologia	Tg (ng/ml)	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania obrazowe	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
1	M	59	P	0,6*	+	płuca, śródpiersie	TK+, PET +	RIT	† zatorowość, SD
2	K	76	P	0,9*	-	nie stwierdzono	TK+ guzki płuc < 3 mm	obs.	SD
3	K	36	P	2,2	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	RIT	PR
4	K	41	P	3,0	-	nie stwierdzono	TK+ guzki płuc < 6 mm	op., RIT	PR
5	K	72	F	3,8	-	nie stwierdzono	TK+ guzki płuc < 10 mm	b.d.	b.d.
6	K	58	P	4,0*	+	śródpiersie górne	TK+ węzeł śródpiersia	obs.	SD
7	K	59	P	5,0	+	przerzut do płuca	TK+ przerzut do płuca	RIT	† PD
8	M	33	P	5,4	-	nie stwierdzono	TK-, PET -	obs.	SD
9	K	36	O	5,7	+	wznowa miejscowa	USG+	RIT	SD
10	K	28	O	6,0	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	obs.	SD
11	K	69	F	6,8	-	nie stwierdzono	TK+ guzki płuc < 10 mm	op., RIT	† PD
12	M	58	P	8,2	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	RIT	SD
13	M	63	O	11	+	węzły nadobojczykowe, śródpiersie	USG+, TK+	PRRT	† PD
14	K	39	P	12	-	nie stwierdzono	TK+ guzki płuc < 3 mm	RIT	SD
15	K	18	P	14	+	łoża tarczycy, grasica	USG+, TK+ guzki płuc < 4 mm	RIT	SD
16	M	64	P	16	+	łoża tarczycy, płuco	TK+ rak płuca, PET+ łoża tarczycy	op., RIT	† PD
17	M	55	P	17	-	nie stwierdzono	TK+ guzki płuc < 10 mm	op.	† PD
18	K	40	P	17	+	węzły chłonne szyi	USG+	op.	PR
19	K	69	P	22	+	węzły chłonne szyi	USG+	op.	SD
20	K	36	P	23	+	łoża tarczycy, śródpiersie	USG+, TK+ grasica	RIT	CR
21	K	68	F	35	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	RIT	†PD
22	K	59	F	38	+	węzły szyi, gardło, śródpiersie, kości	USG+, TK+, PET +	PRRT	†PD
23	K	80	P	45	+	węzły szyi, przerzut do płuca i mózdzku, naciek w gardle	USG+, TK+, MR+ przerzut do mózdzku	paliat.	† PD
24	K	67	P	78	-	nie stwierdzono	TK+ guzki płuc < 5 mm	RIT	SD
25	K	72	P	91	+	węzły chłonne szyi, czaszka	USG+, MR+ oponiak	RIT	PD
26	K	66	P	95	+	łoża tarczycy, węzły szyi i śródpiersia	USG+, TK+	op., RIT	SD
27	K	37	P	98	+	łoża tarczycy, węzły szyi	USG+	op.	PR
28	K	58	F	102	-	nie stwierdzono	MDP+, MR+ przerzuty do kości	RIT	PR
29	K	83	P	105	+	węzły szyi, śródpiersia, kości	USG+, MDP+, TK+, MR+	paliat.	† PD
30	K	77	O	105	+	śródpiersie	TK: guzki płuc < 3 mm	PRRT	PD
31	K	72	P	109	+	węzły nadobojczykowe	USG+, TK-	op.,RIT	PD

Nr	Płeć	Wiek (lata)	Histologia	Tg (ng/ml)	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania obrazowe	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
32	K	66	P	120	+	łoża tarczycy, śródpiersie	TK+ śródpiersie	RIT	SD
33	K	64	P	132	-	nie stwierdzono	TK+ śródpiersie	RIT	† PD
34	K	61	F	142	+	przerzuty do płuc	TK+ przerzuty do płuc	PRRT	SD
35	K	48	F	150	+	węzły szyi, przerzuty do płuc	USG+ węzły szyi, TK+ przerzuty do płuc, MR+	op., PRRT	PD
36	K	79	F	180	+	węzły śródpiersia, przerzuty do kości	PET+, MR+ śródpiersie, kości	RIT	†PR
37	K	62	O	184	+	przerzuty do płuc	TK+ przerzuty do płuc	PRRT	PR
38	M	61	O	190	+	węzły śródpiersia, przerzuty do płuc	TK+ śródpiersie przerzuty do płuc	PRRT	†PD
39	K	58	P	210	+	węzły śródpiersia, przerzuty do płuc	TK+ śródpiersie, przerzuty do płuc	obs.	†PD
40	K	82	O	242	+	węzły śródpiersia, przerzuty do płuc	TK+ śródpiersie, przerzuty do płuc	obs.	†PD
41	K	59	P	424	+	przerzuty do płuc i kości	TK+ przerzuty do płuc, MDP+	PRRT	†PD
42	K	76	F	500	+	węzły śródpiersia, przerzuty do płuc i kości	TK+, PET+ śródpiersie, przerzuty do płuc	PRRT	†PD
43	K	72	F	523	+	węzły szyi, przerzuty do płuc i kości	USG+ węzły szyi, TK+ przerzuty do płuc, MDP+	PRRT	†PD

płeć: M – mężczyzna, K – kobieta,

wiek: wiek w czasie wykonywania scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC

histologia: P – rak brodawkowaty, F – rak pęcherzykowy, O – rak oksyfilny

Tg – stężenie tyreoglobuliny w warunkach stymulacji TSH w czasie ostatniej przed badaniem diagnostyki izotopowej, \* – obecność przeciwciał przeciwtyreglobulinowych

SRS – wynik scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC: + – wynik dodatni, - wynik ujemny

Inne badania obrazowe: TK – tomografia komputerowa, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, USG – ultrasonografia, MR – rezonans magnetyczny, MDP – scyntygrafia kości

Dalsze postępowanie: RIT – terapia radiojodem, obs. – obserwacja, op. – leczenie operacyjne, paliat. – opieka paliatywna, PRRT – peptydoworeceptorowa terapia radioizotopowa

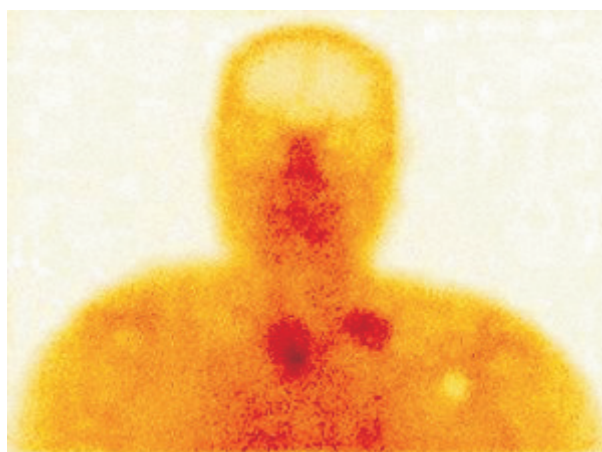
Dalszy przebieg: † – zgon, SD – stabilizacja, PR – częściowa remisja, CR – całkowita remisja, PD – progresja, b.d. – brak danych.

**Tabela 3.** Charakterystyka badanej populacji i porównanie wybranych parametrów w podgrupach z dodatnim i ujemnym wynikiem scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC. Zaznaczono różnice statystycznie istotne

	Wszyscy chorzy	Chorzy z dodatnim wynikiem SRS	Chorzy z ujemnym wynikiem SRS	P
n	43	29	14	
Wiek [lata] mediana	58,0 ± 15,9; 60	60,2 ± 16,0; 61,5	53,9 ± 18,0; 57	0,2078
Czas od rozpoznania ZRT [lata] mediana	8,1 ± 5,1 7	8,3 ± 5,1 6,5	7,8 ± 7,0 7	0,7914
Skumulowana aktywność <sup>131</sup> I [mCi] mediana	653 ± 293 570	702 ± 274 690	562 ± 265 390	0,1203
Stężenie Tg [ng/ml] mediana	95 ± 127; 38	130 ± 144 101	30 ± 54; 8	0,0164
Rak brodawkowaty	25 58,1%	16 64,0%	9 36,0%	0,0838
Rak pęcherzykowy	11 25,6%	6 54,5%	5 45,4%	0,5758
Rak oksyfilny	7 16,3%	6 85,7%	1 14,3%	0,0001

## Przerzuty do węzłów chłonnych

U jedenastu chorych (25,6%) stwierdzono obecność ognisk patologicznych w szyi poza łożą tarczycy: w okolicy podżuchwowej (3) trójkąta tylnego szyi (2) lub w okolicy nadobojczykowej (8). W powiązaniu z wynikiem badania USG, a także w jednym przypadku również TK, w 10 przypadkach ogniska te zinterpretowano jako przerzutowe węzły chłonne szyjne. Przerzutowe węzły chłonne miały od 7 do 24 mm średnicy. Ponadto u 8 chorych wykonano BCI wskazanych węzłów chłonnych, uzyskując potwierdzenie ich przerzutowego charakteru.



**Ryc. 4.** SRS u 62-letniego pacjenta z rakiem oksyfilnym (#13) wykazała ogniska przerzutowe w okolicy nadobojczykowej i śródpiersia górnego.

U jednej chorej (#22) scyntygrafia przeprowadzona techniką SPECT/TK wykazała aktywność wzdłuż bocznej ściany krtańowej części gardła i w obrębie krtań, w miejscu znanego, nieradykalnie zoperowanego ogniska przerzutowego.

Patologiczny wychwyty znacznika w śródpiersiu stwierdzono u 13 pacjentów (27,9%), przy czym w 1 przypadku patologiczne ognisko zostało uwidocznione tylko przy użyciu techniki SPECT (nie było ono widoczne w badaniu planarnym). Wynik SRS u tych chorych porównano z TK z kontrastem i stwierdzono, że:

- w 9 przypadkach wychwyty znacznika odpowiadał nieprawidłowym węzłom chłonnym; rozpoznano przerzuty do węzłów śródpiersia;

- u 36-letniej chorej (#20) ze wznową miejscową gromadzenie znacznika w śródpiersiu związane było z patologiczną masą położoną do tyłu od rękkojeści mostka. Na podstawie badania histopatologicznego wykonanego po zabiegu torakochirurgicznym rozpoznano przerost grasicy. W kontrolnej scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC nie stwierdzono gromadzenia znacznika w śródpiersiu;
- u 18-letniej pacjentki (#15) z przerzutami do płuc wychwyty znacznika w śródpiersiu odpowiadał morfologicznie prawidłowej grasicy; gromadzenie znacznika w grasicy w młodym wieku uznano za fizjologiczny;
- u pozostałych 2 chorych nie stwierdzono zmian patologicznych w śródpiersiu; wynik scyntygrafii uznano za fałszywie dodatni.

**Tabela 4.** Obecność wznowy miejscowej oraz przerzutów w zależności od typu histologicznego ZRT

Typ histologiczny	Wznowa miejscowa	Przerzuty do węzłów chłonnych	Przerzuty do płuc	Przerzuty do kości
Rak brodawkowy	6 24,0%	12 48,0% *	11 44,0% **	2 8,0%
Rak pęcherzykowy	0	5	6	4
	0% ♣	45,4% ♦	54,5% ♦♦	30,9% ♦♦
Rak oksyficzny	2 28,6% ♣	4 57,1% ♠	3 42,9%	0 0% ♠

\* p = 0,0024

\*\* p = 0,0050

♦ p = 0,0143

♦♦ p = 0,0062

♣ p = 0,0317

♠ p = 0,0234

Ogółem przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono w 19 przypadkach (44,2%): u 10 w okolicy szyi, u 8 w okolicy śródpiersia, u 1 w obu tych okolicach. SRS uwidoczniała wszystkie te przerzuty. W 3 przypadkach wysuniętego na podstawie scyntygrafii podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych nie udało się potwierdzić przy pomocy innych metod diagnostycznych (wyniki fałszywie dodatnie). Nie stwierdzono przypadków, w których przerzutowe węzły chłonne nie byłyby uwidocznione w scyntygrafii poszczególnych <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC. Udział poszczególnych typów histologicznych przedstawiono w tabeli 4.

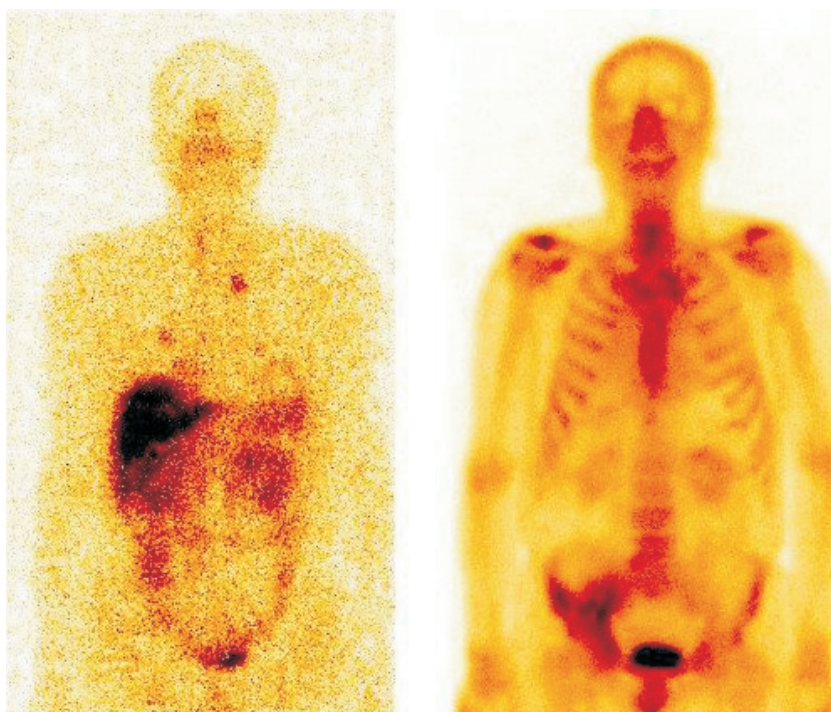
## Przerzuty do płuc

U 13 chorych (30,2% wszystkich pacjentów, 44,8% dodatnich scyntygrafii) stwierdzono patologiczne gromadzenie znacznika w rzucie płuc. Obserwowano wychwyty znacznika w pojedynczym ognisku (3 chorych) lub w licznych ogniskach w płucach (10 pacjentów). U 12 z tych chorych rozpoznanie przerzutów do płuc zostało potwierdzone przy pomocy TK, która uwidoczniała: guzki o średnicy do 10 mm (3 chorych), ogniska przerzutowe > 10 mm (9 chorych). U 10 chorych ogniska przerzutowe widoczne w SRS były stwierdzone również w RTG klatki piersiowej.

W jednym przypadku, u 63-letniego mężczyzny (#16) obserwowane w scyntygrafii pojedyncze ognisko odpowiadało guzowi średnicy 13 mm, który po przeprowadzeniu diagnostyki pulmonologicznej, został zdiagnozowany jako gruczolakorak płuca. Po lobektomii wykonano badanie PET/TK z użyciem <sup>18</sup>F-FDG, które poza remisją raka płuca, wykazało obecność dwóch aktywnych metabolicznie ognisk w łożu tarczycy, pokrywających się z niejedochwytnymi ogniskami wznowy raka tarczycy stwierdzanymi w SRS.

Spośród 12 pacjentów z przerzutami do płuc, dodatnimi w SRS, liczba chorych z rakiem brodawkowym, pęcherzykowym i oksyficzny wynosiła odpowiednio: 5, 4 i 3.

Natomiast u 7 pacjentów przerzuty do płuc rozpoznane na podstawie CT nie uwidocznily się w badaniu scyntygraficznym. Były to drobne guzki przerzutowe o średnicy od 2 do 6 mm. Wśród wyników ujemnych SRS, w 5 przypadkach były to przerzuty raka brodawkowego, a w 2 przypadkach raka pęcherzykowego.



**Ryc. 5.** 60-letni pacjent (#38). SRS wykonana 24 h po podaniu znacznika (obraz z lewej) wykazała przerzuty do płuc i śródpiersia. Scyntygrafia kości uwidoczniała dodatkowo przerzuty do prawej kości biodrowej

**Tabela 5.** Porównanie głównych parametrów u chorych z przerzutami do płuc w zależności od stwierdzonych zmian (podano średnie  $\pm$  odchylenie standardowe oraz medianę). Kolorem zaznaczono różnicę statystycznie istotną

	n	Średni wiek [lata]	Rak brodawkowy [n,%]	Średnia Tg [ng/ml]	Czas od rozpoznania ZRT [lata]	Skumulowana aktywność <sup>131</sup> I [mCi]
Przerzuty do płuc	19	64,6 $\pm$ 15,7; 63	11 55,0%	105 $\pm$ 126 78	5,9 $\pm$ 3,6 6	699 $\pm$ 336 600
Przerzuty do płuc SRS +	12	64,2 $\pm$ 11,4; 60,5	6 46,2%	149 $\pm$ 139; 146 *	5,8 $\pm$ 2,5 5,5	792 $\pm$ 335 855
Przerzuty do płuc SRS -	7	59,3 $\pm$ 21,6; 68	5 71,4%	28 $\pm$ 39; 6,8 *	7,2 $\pm$ 4,6	540 $\pm$ 294 390

\*p = 0.0387.

Ogółem przerzuty do płuc stwierdzono u 19 pacjentów (44,2%). SRS była prawdziwie dodatnia w 12 przypadkach, fałszywie ujemna w 7, prawdziwie ujemna u 23 chorych, fałszywie dodatnia w 1 przypadku (w tym przypadku nie stwierdzono przerzutów do płuc, ale wykryto ognisko pierwotne raka płuca).

U chorych z przerzutami do płuc i dodatnim wynikiem SRS stwierdzono znamienne wyższe stężenie Tg w porównaniu do chorych poszczególnych z ujemnym wynikiem SRS. Porównanie Tg i innych wybranych parametrów w tej podgrupie przedstawiono w tabeli 5. Wartość scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC w wykrywaniu przerzutów do płuc w ujęciu statystycznym przedstawiono w tab. 6.

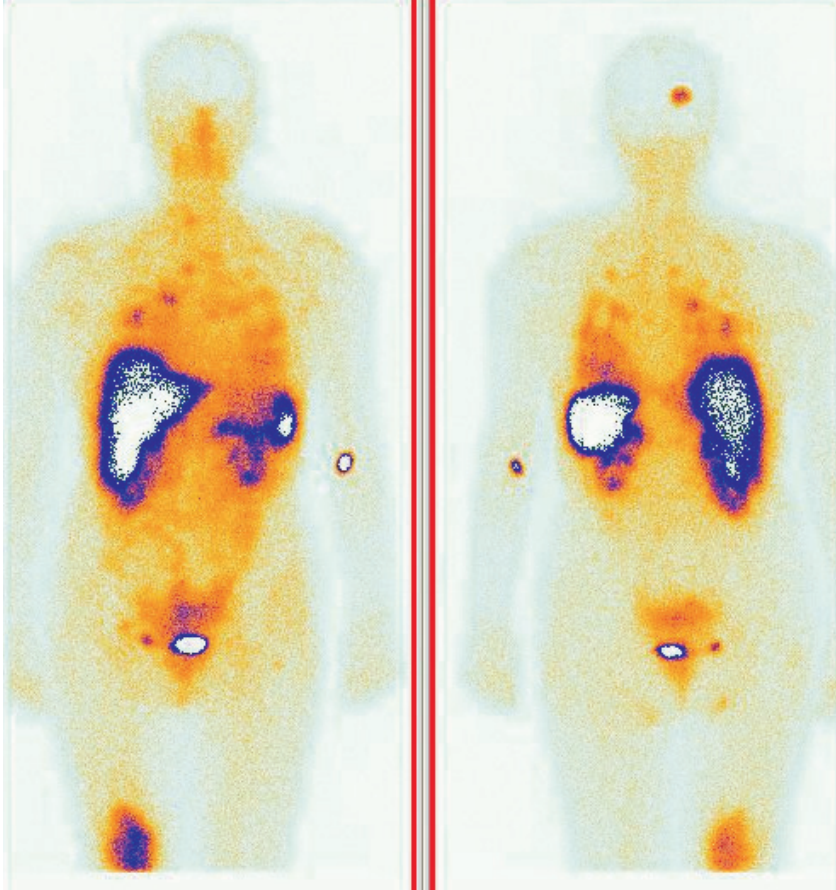
## Przerzuty do kości

Przerzuty do kości stwierdzono ogółem u 6 pacjentów (14,0%). Z tego w 5 przypadkach ogniska patologiczne w kośćcu były widoczne w SRS. Były one zlokalizowane w kościach czaszki (2 pacjentki), kręgosłupie (3), żebrach (2) i miednicy (1). Wszystkie te zmiany zostały uwidocznione również w scyntygrafii kości z użyciem <sup>99m</sup>Tc-MDP, w 3 przypadkach również w badaniu MR, a w 2 przypadkach także w badaniu PET/TK.

W jednym przypadku, u 57-letniej pacjentki z rakiem brodawkowym (#28) wynik scyntygrafii z analogiem SS był negatywny pomimo przerzutów do kości (kręgosłup, żebra) stwierdzanych w scyntygrafii kości i MR oraz wysokich stężeniach Tg.

Wśród chorych z przerzutami do kości dominowali pacjenci z rakiem pęcherzykowym (4 pacjentów).

W aspekcie diagnostyki przerzutów do kości stwierdzono zatem 5 wyników prawdziwie dodatnich, 1 wynik fałszywie ujemny i 37 wyników prawdziwie ujemnych. Wartość diagnostyczną scyntygrafii w detekcji przerzutów do kości przedstawiono statystycznie w tabeli 6.



**Ryc. 6.** Przerzuty do płuc i do kości czaszki wykryte w SRS u 71-letniej kobiety z rakiem pęcherzykowym tarczycy i stężeniem Tg = 523 ng/ml

## Inne ogniska patologiczne

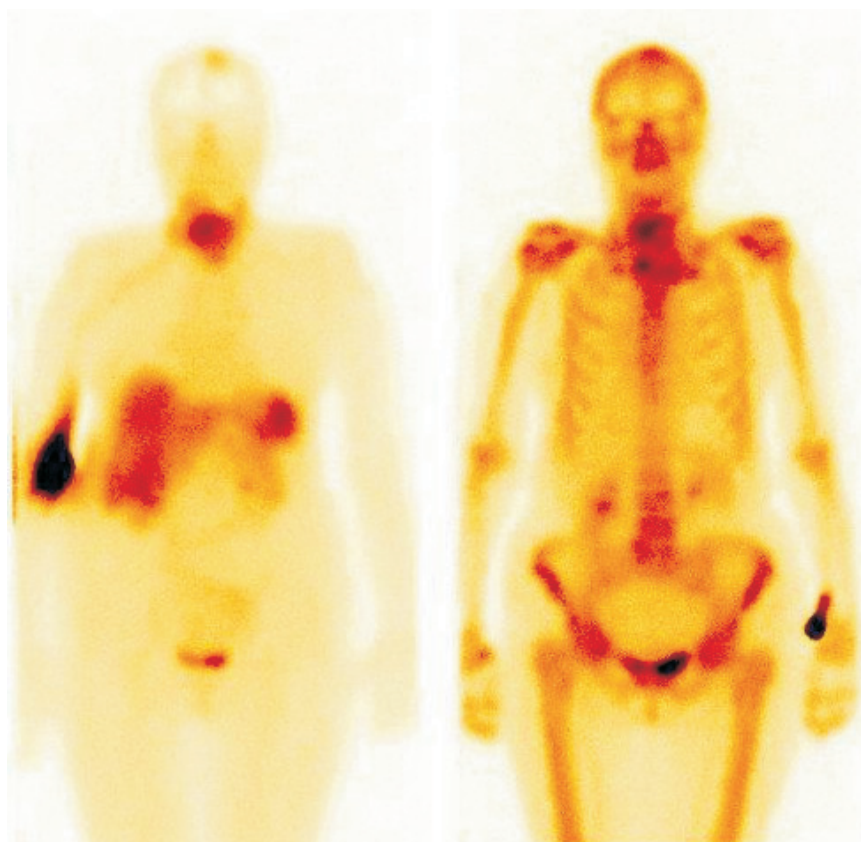
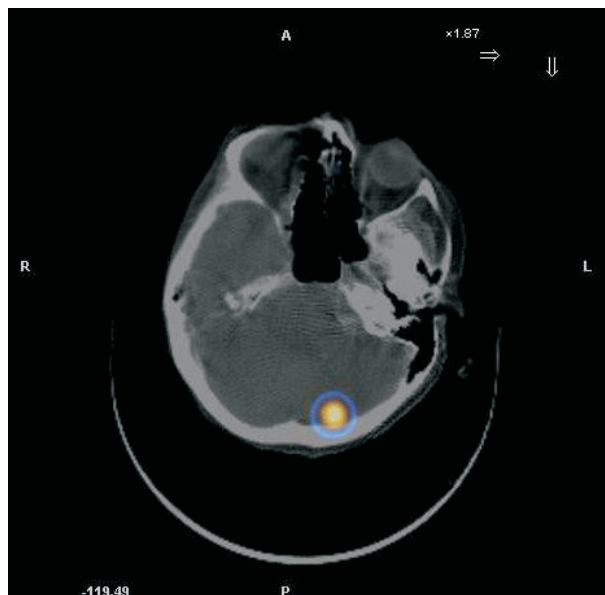
Poza typowymi przerzutami do węzłów chłonnych, płuc przerzutów kośćca, scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w nielicznych przypadkach uwidoczniała nietypowe ogniska patologicznego gromadzenia znacznika.

W dwóch przypadkach (#22, 39) uwidoczniono wychwyty w okolicy gardła i krtani, które w efekcie diagnostyki laryngologicznej rozpoznano jako nacieki nowotworowe raka tarczycy.

U pacjentki #25 stwierdzono ognisko zwiększonego gromadzenia znacznika w rzucie czaszki. Scyntygrafia kości z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -MDP wykluczyła obecność przerzutów do kości. MR głowy wykrył masę wewnątrzczaszkową o cechach oponiaka. Ze względu na bezobjawowy przebieg i dotychczasowy brak cech progresji odstąpiono od resekcji guza (ryc. 62).

U chorej #23 poza licznymi ogniskami przerzutowymi w typowych lokalizacjach (szyja, płuca) uwidoczniono ognisko zwiększonego wychwyty znacznika w mózdzku (ryc. 7). MR potwierdził obecność okrągłego ogniska w mózdzku o charakterze przerzutu.

**Ryc. 7.** Przerzut do mózdzku wykryty w SRS u 80-letniej chorej z rakiem brodawkowatym tarczycy



**Ryc. 8.** Wznowa miejscowa oraz oponiak w szczytowej części głowy u 60-letniej chorej z rakiem brodawkowatym tarczycy uwidocznione w SRS (z lewej) i w scyntygrafii kości (z prawej)

Do nietypowych objawów zaliczyć też można omówiony powyżej przypadek wykrytego przypadkowo raka płuca (pacjenta #16).

Występowanie przerzutów odległych w zależności od typu histologicznego ZRT przedstawiono w tabeli 4.

## Statystyka ogólna

Analizując wyniki scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w odniesieniu do poszczególnych pacjentów (a nie w aspekcie lokalizacji zmian), uzyskano 29 badań prawdziwie dodatnich, 13 badań fałszywie ujemnych oraz 1 badanie fałszywie dodatnie (wychwył znacznika w grasicy).

W trzech przypadkach dodatniego wyniku scyntygrafii uwidocznione ogniska nie odpowiadały rzeczywistym zmianom związanym z ZRT stwierdzonym za pomocą innych badań obrazowych. Wyników tych nie można uznać za fałszywie dodatnie, ponieważ pacjenci ci mieli wysokie stężenia Tg. Dlatego przypadki te zakwalifikowano jako fałszywie ujemne.

W celu oceny wartości diagnostycznej SRS konieczne było porównanie z grupą kontrolną. W związku z tym, że scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC nie wykonywano u chorych z ZRT będących w stadium całkowitej remisji, tzn. z niewykrywalnymi stężeniami Tg, jako grupę kontrolną użyto grupę chorych z całkowitą remisją po leczeniu z powodu RRT – grupę C. Skład i wyniki tej grupy omówiono w rozdziale dotyczącym RRT.

Omówione powyżej liczby wyników dodatnich i ujemnych w całej badanej grupie i w zależności od lokalizacji zmian przedstawiono zbiorczo w tabeli 6. W tabeli tej w kolumnie 3 przedstawiono statystykę grupy kontrolnej, czyli grupy C chorych RRT. W kolumnach 1–3 wyniki SRS klasyfikowano jako dodatnie lub ujemne w sposób ogólny dla całego badania (niezależnie od lokalizacji zmian). Natomiast w kolumnach 4–7 wyniki SRS klasyfikowano tylko pod kątem zmian o konkretnej lokalizacji. Na przykład badanie wykonane u chorej #32 z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia sklasyfikowano jako prawdziwie dodatnie w kolumnie 1, 2 i 5, a jako prawdziwie ujemne w kolumnach 4, 6 i 7, gdyż u chorej nie stwierdzono wznowy miejscowej ani przerzutów odległych.

**Tabela 6.** Wartość diagnostyczna scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce ZRT – podsumowanie

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)
	$^{99m}\text{Tc}$ -HY- NIC-TOC	ZRT	Grupa kon- trolna	Guz tarczycy lub wznowa w łoży tarczycy	Węzły chłonne	Przerzuty do płuc	Przerzuty do kości
n	56	43	13	8	19	19	6
Prawdziwie dodatnie	29	29	0	8	19	12	5
Prawdziwie ujemne	11	0	11	48	34	36	50
Fałszywie dodatnie	3	1	2	0	3	1	0
Fałszywie ujemne	13	13	0	0	0	7	1
PPV	90,63,%	96,67%	–	–	86,36%	92,31%	100,00%
NPV	45,83%	0,00%	–	–	100,00%	87,72%	98,04%
Czułość	69,05%	69,05%	–	–	100,00%	63,16%	83,33%
Swoistość	78,57%	0,00%	–	–	91,89%	97,30%	100,00%

Biorąc pod uwagę całą populację badaną, czułość scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce ZRT wynosiła 69,05%, a swoistość – 78,57%.

Niezależnie od wyniku scyntygrafii z  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC porównano stężenie Tg i inne wybrane parametry w podgrupach chorych z rozpoznaną wznową miejscową i z przerzutami o różnej lokalizacji. Wyniki porównania przedstawiono w tabeli 7. Analiza statystyczna wykazała, że średni wiek chorych ze wznową miejscową był istotnie niższy niż chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i z przerzutami odległymi niezależnie od ich lokalizacji. Natomiast wśród chorych z przerzutami do kości Tg było istotnie wyższe niż wśród chorych ze wznową miejscową lub z przerzutami do węzłów chłonnych szyi.

Ocena występowania wznowy miejscowej, przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych w zależności od typu histologicznego wykazała, że wśród chorych z rakiem brodawkowatym przerzuty do kości występowały znacznie rzadziej niż przerzuty do płuc i przerzuty do węzłów chłonnych. Wśród chorych z rakiem pęcherzykowym częściej rozpoznawano przerzuty zarówno do węzłów chłonnych, jak i odległe niż wznowę miejscową. Dane liczbowe i wyniki analizy statystycznej przedstawiono w tabeli 4.



**Tabela 7.** Porównanie głównych parametrów u chorych z ZRT w zależności od stwierdzonych zmian (podano średnie ± odchylenie standardowe oraz medianę). Podkreślono różnice statystycznie istotne

	n	Wiek [lata]	Rak brodawkowy [n,%]	Tg [ng/ml]	Czas od rozpoznania [lata]	Skumulowana aktywność 131I [mCi]
Ogółem	43	58,0 ± 15,9; 60	25 58,1%	95 ± 127; 38	8,1 ± 5,1 7	653 ± 293 570
Wznowa miejscowa	8	46,4 ± 17,9; 47	5 62,5%	37,4 ± 37,8 19 ♦	7,7 ± 2,1 7	737 ± 243 630
Przerzuty do węzłów szyi	11	63,6 ± 15,4; 68 *	8 72,7%	86,6 ± 60,6; 95 ♦♦	7,3 ± 7,1 7	611 339 450
Przerzuty do węzłów śródpiersia	12	68,6 ± 9,42 67 **	5 41,7%	132 ± 139; 105	7,4 ± 5,7 6	648 ± 258 585
Przerzuty do płuc	20	64,6 ± 15,7; 63 ***	11 55,0%	105 ± 126 78	5,9 ± 3,6 6	699 ± 336 600
Przerzuty do kości	6	68,7 ± 10,1; 69 ****	2 33,3%	227 ± 199; 142	6,7 ± 7,3 3	673 ± 260 630

\* p = 0,0382

\*\* p = 0,0019

\*\*\* p = 0,013

\*\*\*\* p = 0,0184

♦ p = 0,0205

♦♦ p = 0,0439

## Tyreoglobulina

Średnie stężenie Tg było znacznie wyższe w grupie z dodatnim wynikiem SRS niż w grupie bez ognisk patologicznego gromadzenia znacznika (130 ± 144 vs. 30 ± 54 ng/nl). W liczącej 19 pacjentów podgrupie, w której stężenie Tg przekraczało 80 ng/dl, tylko w dwóch przypadkach (10,5%) stwierdzono fałszywie ujemny wynik SRS.

Najwyższe stężenie Tg u chorej z ujemnym SRS wynosiło 131 ng/dl (#33). U tej 63-letniej pacjentki występowały przerzuty do kości rozpoznane w scyntygrafii kości. Ze względu na brak możliwości leczenia izotopowego i analogami SS skierowano chorą na radioterapię, uzyskując poprawę kliniczną i spadek Tg do 39 ng/nl.

Spośród 12 chorych (#1-12) ze stężeniami Tg nie przekraczającymi 10 ng/nl, tylko u trzech stwierdzono dodatni wynik SRS. U dwóch z nich (#1, 6) stwierdzano wysoki poziom aTg, który mógł interferować z oznaczeniami Tg.

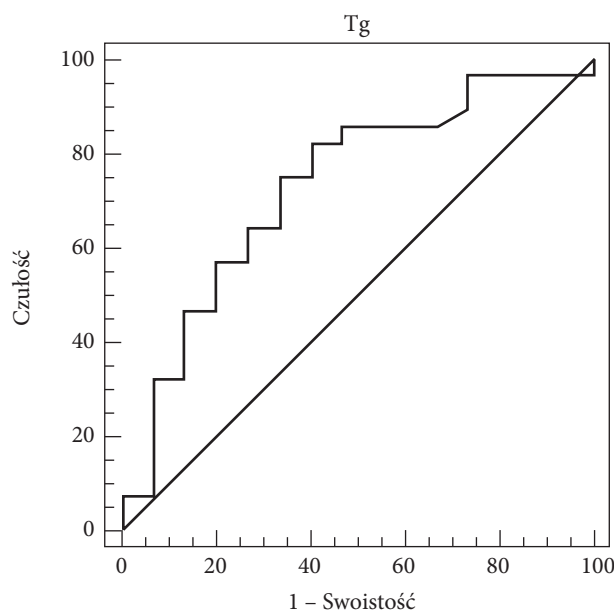
Szczególny przypadek to 58-letni mężczyzna, u którego przed każdą RIT oznaczano niskie stężenia Tg (< 2 ng/nl) i wysokie stężenia aTg (chory #1). Pomimo to, przy pierwszych czterech terapiach RIT w WBS obserwowano ogniska jodochwytne w obrębie szyi, śródpiersia i płuca. Dopiero kolejne WBS wypadły negatywnie, a podwyższony poziom aTg utrzymywał się (ostatnio 129 mU/l). SRS wykazało ogniskowy wychwyt <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC w lewym płucu i w śródpiersiu.

U 57-letniej chorej (#6) ognisko wychwytu <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC w śródpiersiu wykryte w akwizycji SPECT towarzyszyło stosunkowo niskiemu poziomowi Tg (3,99 ng/nl) przy podwyższonym aTg = 70 mU/l.

Trzeci przypadek dodatniego wyniku SRS przy Tg poniżej 11 ng/dl to 58-letnia chora z dużym przerzutem do płuca (guz średnicy około 30 mm). Umiarkowanie podwyższony poziom Tg rzędu 4,9 ng/dl budził wątpliwości, czy widoczna w TK zmiana jest przerzutem ZRT, czy guzem pierwotnym płuca. Usunięcie chirurgiczne zmiany potwierdziło przerzutowy charakter zmiany (#7).

Wśród przypadków interferencji przeciwciał aTg wymienić należy również 75-letnią pacjentkę (#2), leczoną 4-krotnie chirurgicznie oraz 5-krotnie przy pomocy RIT z powodu wznowy miejscowej i przerzutów do węzłów chłonnych szyi. Chora została zakwalifikowana do SRS pomimo prawidłowego stężenia Tg = 0,9 ng/nl ze względu na wysoki poziom aTg oraz podejrzenie ognisk przerzutowych w płucach w obrazie TK. Wynik SRS był ujemny, co prawdopodobnie wynikało z małych rozmiarów ognisk przerzutowych w płucu.

Po wykluczeniu z podgrupy chorych z Tg < 10 ng/nl 3 przypadków interferencji aTg, można stwierdzić, że w podgrupie tej stwierdzono tylko jeden wynik dodatni (#9) na 9 zbadanych chorych, czyli w 11,1% badań.



Ryc. 9. Krzywa ROC dla Tg = 120 ng/ml

W celu określenia dolnej granicy stężenia Tg, przy którym SRS daje maksymalny poziom czułości i swoistości, wykreślono krzywe ROC (*receiver-operator curve*) dla tych stężeń. Największe pole pod krzywą (*area under curve*, AUC) uzyskano dla stężenia Tg = 120 ng/ml (ryc. 9).

## Wpływ na postępowanie

W 16 przypadkach (37,2%) badanie SRS miało wpływ na dalsze postępowanie. W 10 z nich badanie pozwoliło na zakwalifikowanie do terapii izotopowej. W pozostałych 6 przypadkach w SRS stwierdzono obecność nowych, nieznanych ognisk, które zakwalifikowano do leczenia operacyjnego. Dodatni wynik SRS u pozostałych 13 chorych nie miał istotnego wpływu na postępowanie i chorzy byli leczeni zgodnie z wcześniejszym planem.

## Terapia izotopowa analogami somatostatyny

Stwierdzenie przy pomocy scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC niejodochwytnych ognisk ZRT, wykazujących ekspresję receptorów SS stanowiło element kwalifikacji do leczenia izotopowego (PRRT) z użyciem  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC.

Podgrupę chorych leczonych PRRT stanowiło 8 kobiet i 2 mężczyzn w wieku od 47 do 76 lat (średnia 62,8 lat, mediana 60,5 lat). Stężenie Tg w tej grupie wynosiło od 11 do 524 ng/ml (średnia 227 ng/ml, mediana 167 ng/ml).

Rozkład poszczególnych rozpoznań histopatologicznych w tej podgrupie przedstawiał się następująco:

- rak pęcherzykowy – 5 chorych,
- rak oksyfilny – 4 chorych,
- rak brodawkowy – 1 chora.

W podgrupie tej stwierdzano:

- nieoperacyjne przerzuty do węzłów chłonnych – 6 chorych
- przerzuty do płuc – 7 chorych
- przerzuty do kośćca – 3 chorych.

U 8 chorych przeprowadzono pełen cykl PRRT, czyli 4 dawki  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC w odstępach 3-miesięcznych. Pozostali dwoje pacjenci (#13, 22) otrzymali tylko po jednej dawce, gdyż pogorszenie stanu ogólnego nie pozwalało na kontynuację leczenia. Chorzy ci zmarli w ciągu 3 i 5 mies. od podania dawki.

W ocenie przeprowadzonej 3 miesiące po ostatniej dawce <sup>90</sup>Y-DOTATOC stwierdzono:

- u 61-letniej pacjentki (#38) niemal 2-krotny spadek stężenia Tg i zmniejszenie wymiarów przerzutów do płuc odpowiadające częściowej remisji wg kryteriów RECIST.
- u 60-letniej chorej (#34) stabilizację stężenia Tg i obrazu radiologicznego płuc (wymiarów przerzutów do płuc w CT odpowiadały stabilizacji wg RECIST),
- u pozostałych 6 chorych wystąpił dalszy wzrost stężenia Tg i/lub rozmiarów zmian przerzutowych (progresja). Po 15 i 23 miesiącach od pierwszej dawki <sup>90</sup>Y-DOTATOC zmarło dwoje z tych chorych (#41, 43).

Sześciu chorych, którzy przeżyli 24-miesięczny okres *follow-up* po rozpoczęciu PRRT pozostaje pod opieką specjalistyczną. Kontynuacja leczenia polega na stosowaniu długodziałających analogów SS w formie iniekcji (Octreotide LAR, Lanreotide Autogel).

## Leczenie chirurgiczne

Po rozpoznaniu przerzutów do regionalnych węzłów 11 chorych skierowano na limfadenektomię. Pięcioro pacjentów zostało zdyskwalifikowanych z powodu przeciwwskazań onkologicznych (rozsiały proces nowotworowy) lub chirurgicznych (trudny dostęp, spowodowany przez zmiany pooperacyjne po wcześniej przeprowadzonych operacjach). W dwóch zaawansowanych przypadkach (#35, 39) konieczne było wykonanie tracheostomii.

U 3 chorych przeprowadzono resekcję przerzutów do płuc metodą wideoskopii, uzyskując histopatologiczne potwierdzenie przerzutów do płuc. Metodę tą stosowano jedynie w przypadku pojedynczych przerzutów do płuc.

Chory #16 z wykrytym w SRS rakiem płuca został poddany standardowemu leczeniu operacyjnemu i chemioterapii, uzyskując całkowitą remisję, potwierdzoną w badaniu PET/TK.

U jednej chorej po SRS (#20) wykonano zabieg resekcji grasicy, rozpoznając jej przerost.

U chorej, u której na podstawie SRS rozpoznano oponiaka (#25) zalecono leczenie neurochirurgiczne. Pacjentka nie wyraziła zgody na zabieg i ze względu na wystąpienie napadów padaczkowych była leczona objawowo lekami przeciwdrgawkowymi.

## Leczenie radiojodem

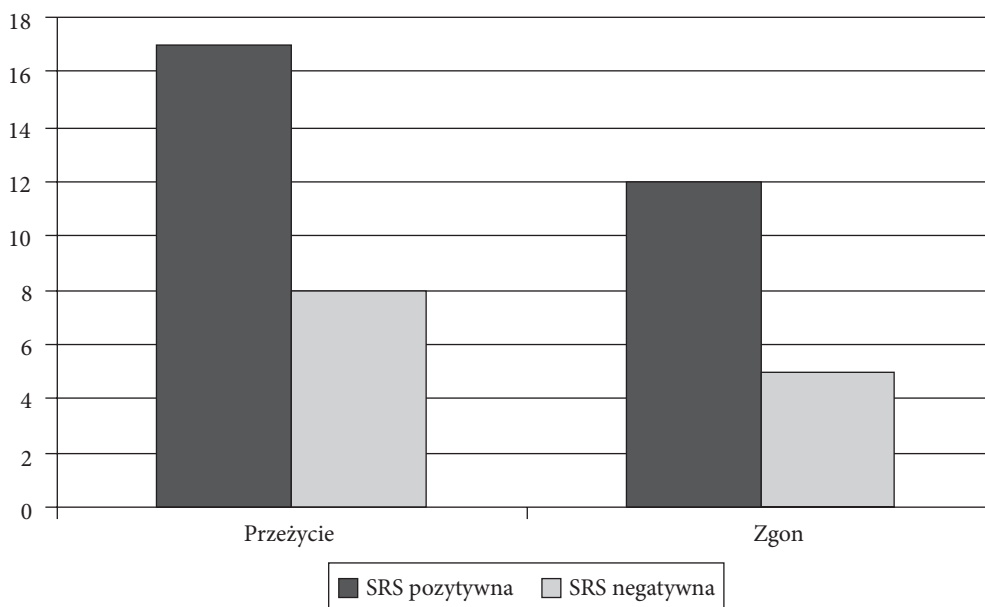
W przypadku 20 chorych nie było możliwości leczenia chirurgicznego, a wynik SRS nie pozwalał na kwalifikację do terapii izotopowej. Z braku alternatywy, u pacjentów tych kontynuowano leczenie RIT, stosując z reguły kuracje o aktywności 150 mCi. Pomimo braku ognisk jodochwytnych w WBS, leczenie to w 6 przypadkach spowodowało istotne obniżenie Tg (częściowa remisja), a u 10 chorych stężenie Tg pozostawało na zbliżonym poziomie (stabilizacja). U pozostałych 7 pacjentów po RIT nastąpił wzrost Tg (progresja).

## Leczenie paliatywne

Dwie chore w podeszłym wieku (#23, 29) zostały skierowane do opieki paliatywnej z uwagi na dolegliwości związane z zaawansowaną chorobą nowotworową.

## Znaczenie rokownicze

42 chorych, u których wykonano SRS podlegali obserwacji przez okres od 4 miesięcy do 4 lat (z powodu braku kontaktu z pacjentką nie udało się uzyskać informacji o dalszych losach chorej #5). Odnotowano 18 zgonów

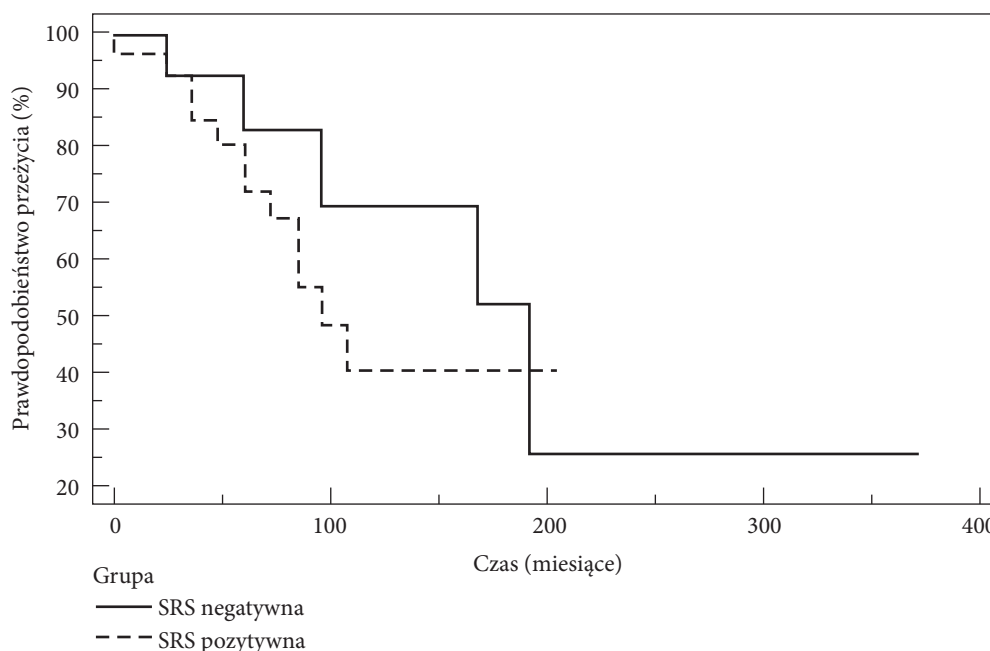


**Ryc. 10.** Proporcje wyników dodatnich i ujemnych scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -HYNIC-TOC w podgrupie pacjentów, którzy przeżyli i chorych zmarłych

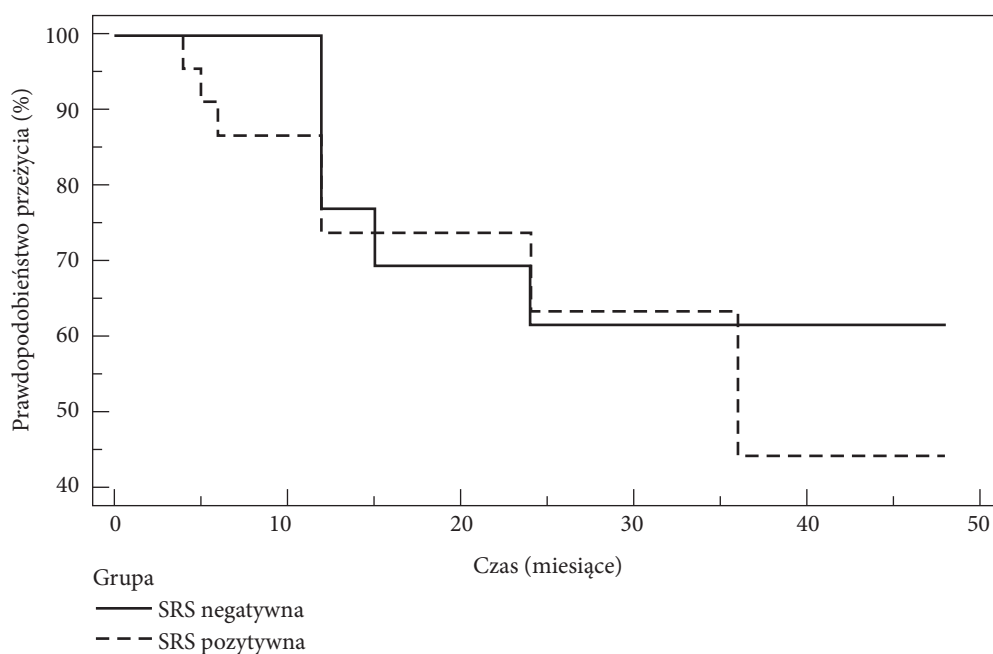
(42,8%), z których najwcześniejszy miał miejsce 4 miesiące, a najpóźniejszy 3 lata po SRS. Jeden ze zgonów nie miał związku z RRT (zatorowość płucna). U 12 z tych chorych wynik SRS był prawdziwie dodatni (70,6%), a u 5 fałszywie ujemny. Wśród 25 chorych, którzy przeżyli proporcje te przedstawiały się następująco: SRS pozytywny u 17 (68,0%), a negatywny u 8 chorych. Dane te przedstawiono na ryc. 10.

Dane uzyskane z obserwacji chorych posłużyły do stworzenia krzywych przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od wyniku SRS.

Na ryc. 11 przedstawiono prawdopodobieństwo przeżycia w zależności od wyniku SRS. Na osi rzędnych umieszczono czas od chwili rozpoznania ZRT wykonania SRS w miesiącach. Krzywe Kaplana-Meier na ryc. 12 pokazują prawdopodobieństwo przeżycia również w zależności od wyniku SRS, przy czym czas mierzono od dnia wykonania scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC. W obu ujęciach krzywe te nie wykazały istotnych statystycznie różnic przeżycia w zależności od wyniku SRS.



**Ryc. 11.** Krzywe przeżycia w zależności od wyniku scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w czasie od rozpoznania ZRT

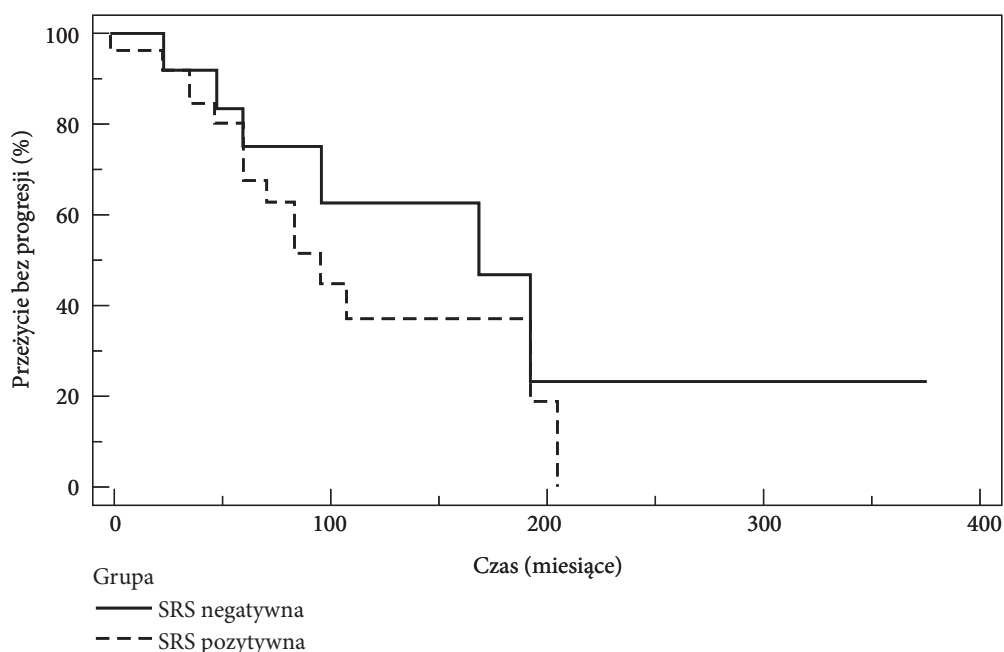


**Ryc. 12.** Krzywe przeżycia w zależności od wyniku scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w czasie od wykonania SRS

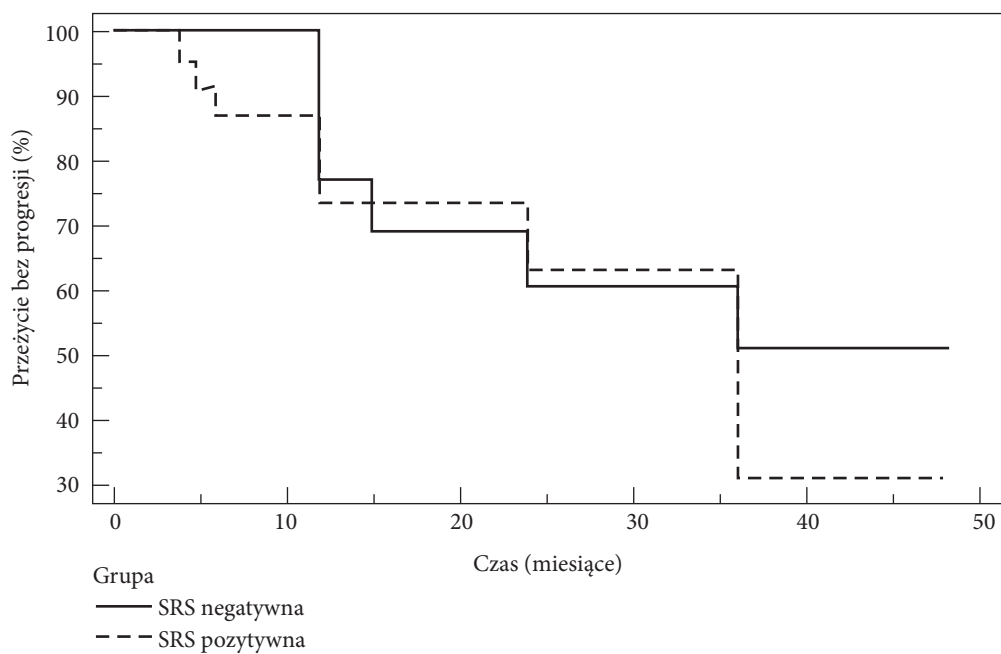
Badaną grupę analizowano również pod kątem dynamiki procesu nowotworowego po wykonanej SRS. W przypadku wzrostu Tg o ponad 25% rozpoznawano progresję, obniżenia Tg o ponad 50% – remisję, a zbliżony poziom Tg odpowiadał stabilizacji.

Progresję obserwowano u 20 chorych (47,6%), w tym 16 zmarło, remisję – u 7 pacjentów (16,7%), stabilizację – u 15 chorych (35,7%). Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (*progression-free survival*) w zależności od wyniku SRS w czasie od rozpoznania ZRT oraz od wykonania SRS przedstawiono na ryc. 13 i 14. Różnice w obu grupach nie były statystycznie istotne.

W podgrupie chorych z progresją stężenie Tg było wyższe niż wśród pozostałych chorych ( $192 \pm 196$  ng/ml vs.  $58 \pm 64$  ng/ml,  $p = 0,0469$ ).



**Ryc. 13.** Krzywe przeżycia bez progresji (*progression-free survival*) w zależności od wyniku scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w czasie od rozpoznania ZRT



**Ryc. 14.** Krzywe przeżycia bez progresji w zależności od wyniku scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w czasie od wykonania SRS

Wśród 17 chorych zmarłych średnie stężenie Tg wynosiło  $146 \pm 178$  ng/ml, a wśród tych, którzy przeżyli –  $61 \pm 63$  ng/ml. Różnica nie była statystycznie istotna ( $p = 0,1406$ ).

# Rak rdzeniasty tarczycy

## Badana populacja

Badaniem objęto 70 chorych z RRT, u których wykonano w sumie 81 badań scyntygraficznych w różnych stadiach choroby (u 8 pacjentów badanie wykonano więcej niż jednokrotnie). W badanej grupie było 28 kobiet i 22 mężczyzn w wieku od 14 do 83 lat (średnio  $49,6 \pm 16,9$  lat; mediana 49 lat).

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 8.

Analizie poddano 81 badań scyntygraficznych z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wykonanych u 70 pacjentów z RRT. Ze względu na przebieg choroby pacjentów podzielono na 3 grupy:

- Grupa A – diagnostyka przedoperacyjna (14 chorych);
- Grupa B – hiperkalcycyoninemia pooperacyjna (47 chorych, 54 badania);
- Grupa C – całkowita remisja pooperacyjna (13 chorych).

## Grupa A

Do grupy A zaliczono 14 chorych (4 kobiety i 10 mężczyzn) w wieku od 14 do 70 lat (średnio  $44,14 \pm 19,69$ ). Do grupy tej zakwalifikowano dwie pary braci (#44, 46 oraz # 48, 57) z rozpoznaniem zespołem MEN2a, u których zaplanowano tyreoidektomię z uwagi na zmiany ogniskowe w tarczycy. Ponadto do grupy tej zaliczono 10 przypadków sporadycznej postaci RRT, zdiagnozowanej przedoperacyjnie. RRT rozpoznano u tych chorych na podstawie:

- obecności zmian ogniskowych w tarczycy w obrazie USG,
- wyniku biopsji cienkoigłowej (RRT rozpoznano w 9 przypadkach),
- wysokiego stężenia bCT i/lub sCT (RRT rozpoznano w 5 przypadkach).

Stężenie bCT przed tyreoidektomią u chorych z grupy A wynosiło od 24 do 3400 pg/ml (średnio  $767 \pm 985$  pg/ml; mediana 339 pg/ml). Najniższe stężenia bCT występowały u trzech młodych chorych (#44, 46, 48) z zespołem MEN2a, u których tyreoidektomia była wykonywana ze wskazań profilaktycznych. Natomiast najwyższe stężenie bCT stwierdzono u czwartego chorego z zespołem MEN2a (#57), u którego tyreoidektomię zalecono dopiero w wieku 37 lat, kiedy RRT był już w stadium rozsianym.

Oznaczenia sCT (w teście z pentagastryną) wykonano w tej grupie tylko w 5 przypadkach, ponieważ test ten nie jest zalecany przed tyreoidektomią w jednoznacznie zdiagnozowanych przypadkach RRT. Wyniki oznaczenia sCT mieściły się w granicach od 154 do 9900 pg/ml (średnio  $2627 \pm 4116$  pg/ml).

Stężenie CEA wynosiło w tej grupie od 3 do 1500 ng/ml (średnio  $175 \pm 414$  ng/ml, mediana 17 ng/ml). W grupie tej wyróżniał się chory z rozsianym procesem nowotworowym, u którego zanotowano bardzo wysokie stężenie CEA (1500 ng/ml). U pozostałych 13 chorych stężenie CEA nie przekraczało 300 ng/ml.

U czterech pacjentów z grupy A zbadano przedoperacyjne stężenie chromograniny A (CgA), które wynosiło od 37 do 291 U/ml.

Ocena statystyczna badanych parametrów w grupie A wykazała dodatnią korelację wieku z bCT oraz z CEA, a także bCT z CEA (tabela 9).

**Tabela 8.** Grupa chorych z rakiem rdzeniastym tarczycy

Nr	Płeć	Wiek (lata)	Postać RRT	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	CEA (ng/ml)	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania obrazowe	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
<b>Grupa A</b>											
44	M	14	MEN2a	24	1042	5	-	nie stwierdzono	USG+ guzek tarczycy, RTG-	op.	CR
45	M	30	S	25	154	17	+	guz lewego płata tarczycy	USG+, DMSA+ guzek tarczycy, RTG-	op.	CR
46	M	17	MEN2a	25	282	5	-	nie stwierdzono	USG+ guz tarczycy, RTG-	op.	CR
47	K	49	S	39	-	14	+	guz prawego płata tarczycy	USG+ guz tarczycy, RTG-	op.	CR
48	K	17	MEN2a	44	-	3	-	nie stwierdzono	USG+ guz tarczycy, RTG-	op.	CR
49	K	54	S	144	-	11	+	guz prawego płata tarczycy	USG+ guz tarczycy, RTG-	op.	CR
50	M	31	S	339	1759	40	+	guz prawego płata tarczycy	USG+, DMSA+ guz tarczycy, RTG-	op.	SD
51	K	70	S	880	-	32	+	guz prawego płata tarczycy	USG+ guz tarczycy, RTG-	op.	CR
52	M	53	S	898	-	28	+	guz prawego płata tarczycy	USG+ guz tarczycy, RTG-	op.	PR
53	M	65	S	930	-	68	+	guz, węzły szyi, śródpiersie, wątroba	USG+ guz tarczycy, węzły szyi, przerzuty do wątroby, TK+ węzły śródpiersia	op.	PD
54	M	69	S	985	9900	210	+	węzły szyi	USG+ guz tarczycy, węzły szyi, TK+ przerzuty do kości	op.	PR
55	M	60	S	1488	-	400	+	węzły szyi i śródpiersia	USG+ guz tarczycy, węzły szyi, TK-	op.	PD
56	M	52	S	1682	-	16	+	węzły szyi	USG+ guz tarczycy, węzły szyi, TK-	op.	SD
57	M	37	MEN2a	3400	-	1500	-	nie stwierdzono	USG+ guz tarczycy, MDP-, TK+ przerzuty do płuc i kości, PET przerzuty do kości	op., RT, anamalogi SS, TKI	PD
<b>Grupa B</b>											
58	K	47	S	4	382	5	+	węzły nadobojczykowe	USG+ węzły nadobojczykowe, TK-, PET-	op.	SD
59	K	62	S	7	129	7	+	węzły szyi i śródpiersia	USG+ węzły szyi, TK-	obs.	PD
60	M	38	S	22	179	2	-	nie stwierdzono	TK+ guzek płuca	obs.	CR
61	M	48	FMTC	33	1733	5	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, PET-	obs.	SD
62	M	53	S	34	377	6	+	nie stwierdzono	USG-, TK-, DMSA-, PET-	RT	SD
63	K	61	S	41	-	3	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	obs.	CR



Nr	Płeć	Wiek (lata)	Postać RRT	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	CEA (ng/ml)	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania obrazowe	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
64	K	65	S	69	256	3	+	węzły nadobojczykowe	USG+ węzły nadobojczykowe	op.	PR
65	K	70	S	81	-	2	+	zmiany po radioterapii	TK guzki płuc	obs.	CR
66	K	54	S	82	1247	25	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, DMSA-	obs.	PD
67	M	42	MEN2a	89	-	4	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, DMSA-, MIBG-, PET-	obs.	SD
68	K	28	S	99	-	2	-	nie stwierdzono	TK+ guzek płuca	RT	SD
69	K	49	S	102	789	20	+	węzły śródpiersia	DMSA+ węzły śródpiersia, PET-	RT	SD
70	M	18	MEN2a	107	-	19	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	obs.	PD
71	K	41	S	136	-	19	+	węzły szyi	USG+ węzły szyi, TK+ przerzuty do płuc, DMSA-	op. RT, TKI	PD
72	M	83	S	153	710	2	+	przerzuty do płuc i kości	USG+ węzły nadobojczykowe, DMSA+ węzły nadobojczykowe, MDP+ przerzuty do kości, TK+ przerzuty do płuc	obs.	SD, † rak prostaty
73	K	76	S	154	1456	3	-	nie stwierdzono	PET węzły śródpiersia	obs.	SD
74	K	52	S	165	1127	12	+	węzły nadobojczykowe	USG+ węzły nadobojczykowe, TK-	op.	PR
75	K	69	S	172	1292	43	+	węzły śródpiersia	TK+ węzły śródpiersia	RT	PD
76	K	56	S	194	2122	2	-	nie stwierdzono	TK+ węzły śródpiersia	RT	SD
77	K	46	MEN2a	200	2230	3	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, DMSA-, PET-	obs.	SD
78	K	69	S	210	-	2	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, PET-	obs.	SD
79	K	52	S	212	-	10	+	węzły szyi i śródpiersia	USG+ węzły szyi, TK+ węzły śródpiersia	op.	PD
80	M	56	S	236	-	17	+	węzły szyi	USG+ węzły szyi, TK-	op., RT	SD
81	M	79	S	249	1863	8	-	nie stwierdzono	TK+, DMSA+ węzły śródpiersia, przerzuty do płuc	RT	PR
82	K	49	S	250	-	16	+	przerzuty do kości	MDP+ przerzuty do kości	RT	SD
83	K	22	S	320	-	15	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, DMSA-, PET-	obs.	SD
84	M	54	S	340	-	15	+	węzły szyi i śródpiersia	USG+ węzły szyi, TK+ węzły śródpiersia	op., RT	PD
85	K	41	MEN2a	354	-	15	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, PET-	obs.	SD
86	K	22	MEN2b	384	1000	95	+	węzły nadobojczykowe	USG+, TK-, DMSA-, PET-	op.	PD
87	M	73	S	410	-	12	-	nie stwierdzono	USG-, TK+ przerzuty do płuc	obs.	SD

Nr	Płeć	Wiek (lata)	Postać RRT	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	CEA (ng/ml)	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania obrazowe	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
88	K	63	S	431	886	400	+	węzły nadobojczykowe, przerzuty do kości	USG+ węzły nadobojczykowe, TK+ przerzuty do kości i wątroby, MDP+ przerzuty do kości	op., RT	PD
89	M	36	S	541	-	210	+	węzły śródpiersia	USG-, TK+, DMSA+, PET+ węzły śródpiersia	RT	PD
90	M	43	MEN2a	747	1654	450	+	węzły śródpiersia	USG-, TK+, węzły śródpiersia	RT	PD†
91	M	44	S	753	-	55	+	węzły szyi i śródpiersia	USG+ węzły szyi, KT+, PET+ węzły szyi i śródpiersia	op., RT	PR
92	K	56	S	823	1414	65	+	wznowa miejscowa	USG+, DMSA+, PET+, MIBG+ wznowa miejscowa	op., TKI	SD
93	K	38	MEN2a	894	2238	5	-	nie stwierdzono			SD
94	M	64	S	1000	1000	2	+	przerzuty do kości	TK+ przerzuty do płuc, MDP+, MR+ przerzuty do kości	RT	SD
95	K	48	S	1050	-	45	-	nie stwierdzono	USG+, MR+ przerzuty do wątroby	op., TKI	PR
96	M	42	S	1134	-	12	+	wznowa miejscowa	USG+ wznowa miejscowa, TK-	op.	SD
97	K	38	S	1800	-	75	+	węzły śródpiersia, przerzuty do kości	TK+ węzły śródpiersia, MDP przerzuty do kości	op, RT, PRRT	PD
98	M	79	S	2595	7860	101	+	węzły śródpiersia	TK+, PET+ węzły śródpiersia	RT	PD
50'	K	32	S	33	-	3	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, PET-	obs.	SD
53'	M	67	S	450	-	13	+	wznowa miejscowa, węzły szyi i śródpiersia	USG+ wznowa miejscowa, przerzuty do wątroby, TK węzły śródpiersia	op.	PD
55'	M	61	S	720	-	21	+	węzły szyi i śródpiersia	USG+ węzły szyi, TK+ węzły śródpiersia	op., TKI	PD
56'	M	53	S	150	-	4	-	nie stwierdzono	USG-, TK-, PET-	obs.	SD
61'	M	51	FMTC	45	541	2	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	obs.	SD
62'	M	57	S	50	541	2	-	zmiany po radioterapii	USG-, TK-	obs.	SD
68'	K	30	S	136	-	3	+	zmiany po radioterapii	TK+ przerzuty do płuc	obs.	SD
68''	K	32	S	145	-	4	+	zmiany po radioterapii	TK+ przerzuty do płuc	obs.	SD
97'	K	39	S	3228	-	-	+	węzły śródpiersia, przerzuty do kości	TK+ węzły śródpiersia, MDP przerzuty do kości	PRRT	PD
97''	K	40	S	4236	-	-	+	węzły śródpiersia, przerzuty do kości	TK+ węzły śródpiersia, MDP przerzuty do kości	PRRT	PD

Nr	Płeć	Wiek (lata)	Postać RRT	bCT (pg/ml)	sCT (pg/ml)	CEA (ng/ml)	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania obrazowe	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
97 <sup>m</sup>	K	42	S	7860	-	75	+	węzły śródpiersia, przerzuty do kości	TK+ węzły śródpiersia, MDP przerzuty do kości	TKI	PD
Grupa C											
101	K	9	MEN2a	2	11	6	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	CR
102	K	14	MEN2a	3	4	2	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	CR
103	K	54	S	2	11	5	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	obs.	CR
104	K	74	S	3	16	1	+	łoża tarczycy	USG-, TK-	obs.	CR
105	K	50	FMTC	3	6	2	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	CR
106	M	39	S	7	12	1	+	okolica nadobojczykowa	USG-	obs.	CR
107	M	15	MEN2a	2	32	1	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	CR
108	K	43	S	11	29	1	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	CR
109	M	17	MEN2a	12	45	2	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	PD
110	M	35	MEN2a	21	71	3	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	CR
111	M	31	S	15	53	5	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	CR
112	M	42	MEN2a	23	66	4	-	nie stwierdzono	USG-	obs.	PD
113	K	32	MEN2a	28	47	9	-	nie stwierdzono	USG-, TK-	obs.	CR

płeć: M – mężczyzna, K – kobieta,

wiek: wiek w czasie wykonywania scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC

postać RRT: S – sporadyczna, FMTC – rodzinny RRT

bCT – stężenie kalcytoniny w warunkach podstawowych

sCT – stężenie kalcytoniny po stymulacji pentagastryną

CEA – stężenie antygenu karcynoembrionalnego

SRS – wynik scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC: + – wynik dodatni, – wynik ujemny

Inne badania obrazowe: TK- tomografia komputerowa, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, USG – ultrasonografia, MR – rezonans magnetyczny, MDP – scyntygrafia kości, DMSA – scyntygrafia z użyciem kwasu dimerkaptobursztynowego,

Dalsze postępowanie: obs. – obserwacja, op. – leczenie operacyjne, RT – radioterapia, PRRT – peptydoworeceptorowa terapia radioizotopowa, TKI – inhibitory kinazy tyrozynowej

Dalszy przebieg: † – zgon, SD – stabilizacja, PR – częściowa remisja, CR – całkowita remisja, PD – progresja.

**Tabela 9.** Korelacje wieku i stężeń wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych w grupie A. (Metoda: korelacja porządku rang Spearmana; oznaczone kolorem współczynniki korelacji są istotne statystycznie)

GRUPA A	Wiek	bCT	sCT	CEA
Wiek		0,6377	0,6000	0,5854
bCT	0,6377		0,6669	0,7452
sCT	0,6000	0,6669		0,6669
CEA	0,5854	0,7452	0,6669	

## Grupa B

Do grupy B zakwalifikowano 47 pacjentów (28 kobiety i 19 mężczyzn) z pooperacyjną hiperkalcytoninemią w wieku od 18 do 83 lat (średnio  $50,75 \pm 15,42$ ; mediana 49 lat), u których wykonano łącznie 54 badania scyntygraficzne. W związku z utrzymywaniem się hiperkalcytoninemii przez okres kilku lat u czterech chorych z tej grupy badanie scyntygraficzne powtórzono w odstępie co najmniej 8 miesięcy (u chorych #61, 62 badanie wykonano dwukrotnie, u chorej # 68 trzykrotnie, a u chorej # 97 czterokrotnie w ramach monitorowania leczenia). Poza tym w grupie tej znalazło się 4 chorych, którzy przed rozpoczęciem leczenia byli zakwalifikowani do badania w ramach grupy A (#50, 53, 55, 56), a następnie, po upływie co najmniej 6 miesięcy diagnostyka została powtórzona z uwagi na utrzymującą się hiperkalcytoninemię.

Postać dziedziczną RRT rozpoznano u 8 pacjentów z grupy B. W 6 przypadkach był to zespół MEN2a, w jednym przypadku zespół MEN2B (#86) i w jednym przypadku rodzinna postać RRT (#61). U pozostałych 39 chorych RRT miał charakter sporadyczny.

Stopień zaawansowania nowotworu w klasyfikacji TNM był dostępny w 27 przypadkach (57,4%) z grupy B. W związku z tym, że tyreoidektomie odbywały się kilka lat przed kwalifikacją chorego do SRS, w opracowaniu uwzględniono system klasyfikacji UICC z roku 2002. Guz pierwotny (cecha T) została oceniana jako: T1 u 2 chorych (7,4%), T2 – u 3 (11,1%), T3 – u 3 (11,1%), a T4 – u 19 (70,4%) pacjentów.

Stan regionalnych węzłów chłonnych oceniono jako N0 w 4 przypadkach (14,8%), a N1 u 19 chorych (70,4%). Stan węzłów nie został określony u 4 chorych (14,8%).

U pozostałych 20 chorych, w dokumentacji histopatologicznej nie odnotowano klasyfikacji TNM.

Stężenie bCT mieściło się w granicach od 4 do 7860 pg/ml. U trzech chorych (# 58, 59, 60) bCT przed badaniem scyntygraficznym nie przekraczało 30 pg/ml; w tym przypadku kryterium kwalifikacji do grupy B było stężenie sCT przekraczające 100 pg/ml. Średnie stężenie bCT wynosiło w tej grupie  $637 \pm 1294$  pg/ml; mediana 200 pg/ml.

CT-DT obliczono u 39 chorych z grupy B. Wartość CT-DT mieściła się w zakresie od -27 do 151 mies. i wynosiła średnio  $32,0 \pm 51,3$  mies.

Test stymulacji pentagastryną wykonano u 25 chorych z tej grupy (47,2% badań). Stężenie sCT mieściło się w granicach od 129 do 8940 pg/ml (średnio  $1716 \pm 2123$  pg/ml).

Pomiar stężenia CEA wykonano w 42 przypadkach (79,2% badań). Stężenie CEA wynosiło średnio  $53 \pm 113$  ng/ml.

Oznaczenie CgA było dostępne w 17 przypadkach. CgA mieściła się w granicach od 33 do 1171 U/ml ( $143 \pm 272$  U/ml).

Ocena statystyczna badanych parametrów w grupie B wykazała dodatnią korelację bCT z sCT i z CEA. Nie wykazano korelacji CT-DT z żadnym z badanych parametrów (tabela 10).

**Tabela 10.** Korelacje wieku, czasu od zabiegu (OP-T) oraz stężeń wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych w grupie B. (Metoda: korelacja porządku rang Spearmana; zaznaczone współczynniki korelacji są istotne statystycznie)

GRUPA B	Wiek	OP-T	bCT	sCT	CEA	CT-DT
Wiek			-0,1198	-0,0277	-0,1192	-0,1996
OP-T			-0,0877	-0,1396	-0,1687	-0,0600
bCT	-0,1198	-0,0877		0,7892	0,6675	-0,1704
sCT	-0,0277	-0,1396	0,7892		0,3794	0,1868
CEA	-0,1192	-0,1687	0,6675	0,3794		-0,2508
CT-DT	-0,1996	-0,0600	-0,1704	0,1868	-0,2508	

## Grupa C

Do grupy C zakwalifikowano 13 pacjentów (7 płci żeńskiej, 6 męskiej), poddanych tyreoidektomii z powodu RRT. Wiek chorych mieścił się w granicach od 9 do 74 lat (średnio  $34,85 \pm 18,66$  lat; mediana 35 lat).

W grupie C dominowały dziedziczne postaci RRT: 7 przypadków zespołu MEN2A (3 pary rodzeństwa) i jedna pacjentka z rodzinnym RRT (#105). W 5 przypadkach rozpoznano RRT występujący sporadycznie.

Klasyfikacja TNM była dostępna w 10 przypadkach (76,9%). Cechę T1 rozpoznano u 6 pacjentów, a cechę T2 u 4 chorych. U wszystkich 10 pacjentów stwierdzono cechę N0 oraz M0.

Oznaczone przed badaniem scyntygraficznym stężenie bCT wynosiło od 2 do 28 pg/ml, średnio  $10,8 \pm 9,2$  pg/ml. sCT wynosiło od 4 do 47 pg/ml, średnio  $16,9 \pm 14,3$  pg/ml.

CEA wynosiło od 1 do 9 ng/ml, średnio  $3,33 \pm 2,53$  ng/ml.

Wynik CgA był dostępny w 5 przypadkach (38,5% chorych) i wynosił od 33 do 324 U/ml.

**Tabela 11.** Korelacje wieku, czasu od zabiegu (OP-T) oraz stężeń wybranych parametrów laboratoryjnych u chorych w grupie C (zaznaczone współczynniki korelacji są istotne statystycznie)

GRUPA C	Wiek	OP-T	bCT	sCT	CEA
Wiek		0,2542	-0,0776	0,0952	-0,3042
OP-T	0,2542		-0,0282	-0,7143	-0,0107
bCT	-0,0776	-0,0776		0,7027	0,2914
sCT	0,0952	-0,7143	0,7027		-0,0371
CEA	-0,3042	-0,3042	0,2914	-0,0371	

W grupie C stwierdzono ujemną korelację pomiędzy OP-T i sCT. Poza tym nie wykazano żadnej korelacji między badanymi parametrami (tabela 11).

## Porównanie grup chorych

Grupy A, B i C porównano pod względem wieku, bCT, sCT, CEA i CgA za pomocą testu Kruskala-Wallisa. Test ten wykazał istotną statystycznie różnicę pomiędzy grupami A, B i C w zakresie:

- wieku ( $p = 0,0226$ ),
- bCT ( $p = 0,0001$ ),
- sCT ( $p = 0,0001$ ),
- CEA ( $p = 0,0005$ ).

Nie wykazano różnic pomiędzy grupami w zakresie CgA ( $p = 0,968$ ).

Za pomocą testu Dunna sprawdzono różnicę pomiędzy poszczególnymi grupami. Statystycznie istotne różnice stwierdzono:

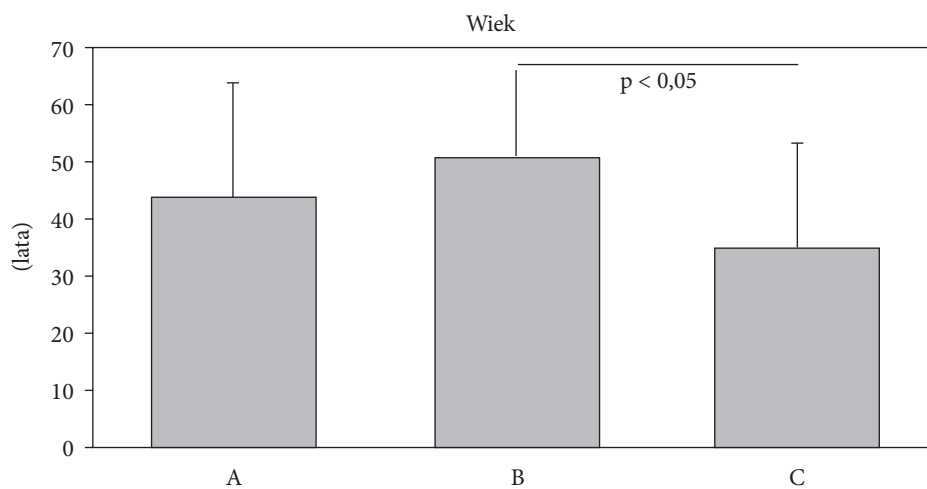
- w zakresie wieku między grupami B i C ( $p < 0,05$ ),
- dla bCT między grupami A i C ( $p < 0,001$ ) oraz B i C ( $p < 0,001$ ),
- dla sCT między grupami A i C ( $p < 0,05$ ) oraz B i C ( $p < 0,001$ ),
- dla CEA między grupami A i C ( $p < 0,001$ ) oraz B i C ( $p < 0,01$ ).

Różnice te przedstawiono graficznie na ryc. 15–18.

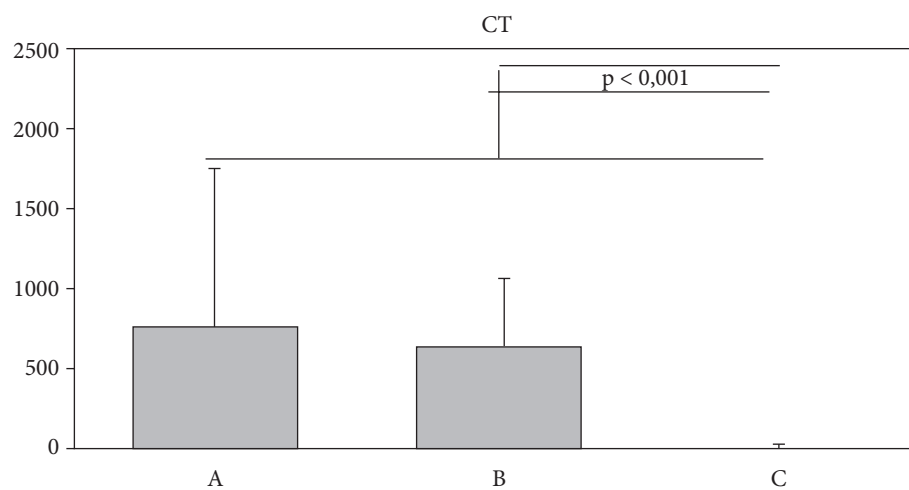
Liczbę kobiet i mężczyzn w poszczególnych grupach przedstawia tabela 12.

**Tabela 12.** Struktura płci w poszczególnych grupach

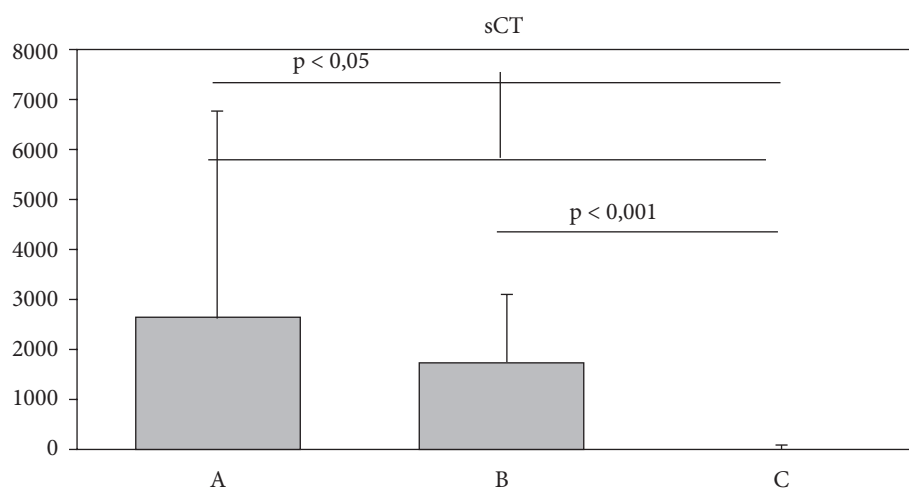
	Kobiety	Mężczyźni
Grupa A	6 (46,1%)	7 (53,8%)
Grupa B	28 (59,6%)	19 (40,4%)
Grupa C	4 (28,6%)	10 (71,4%)



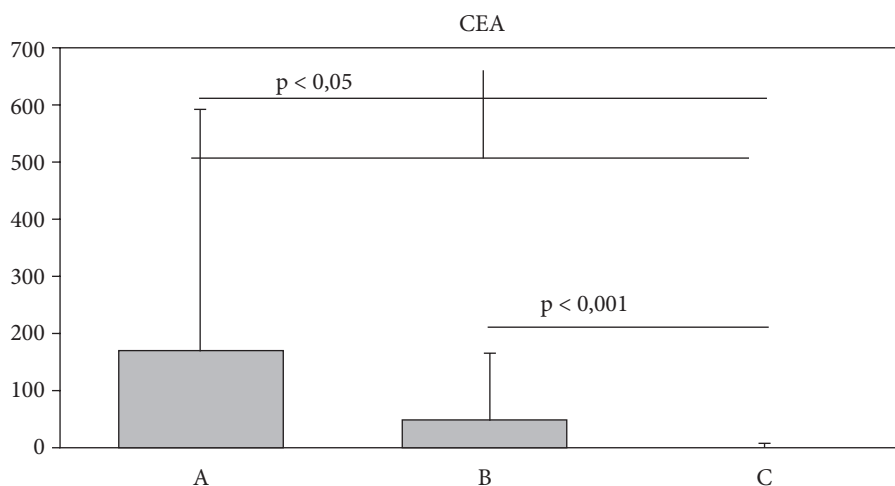
Ryc. 15. Porównanie wieku w grupach A, B i C



Ryc. 16. Porównanie stężenia kalcytoniny podstawowej (bCT) w grupach A, B i C



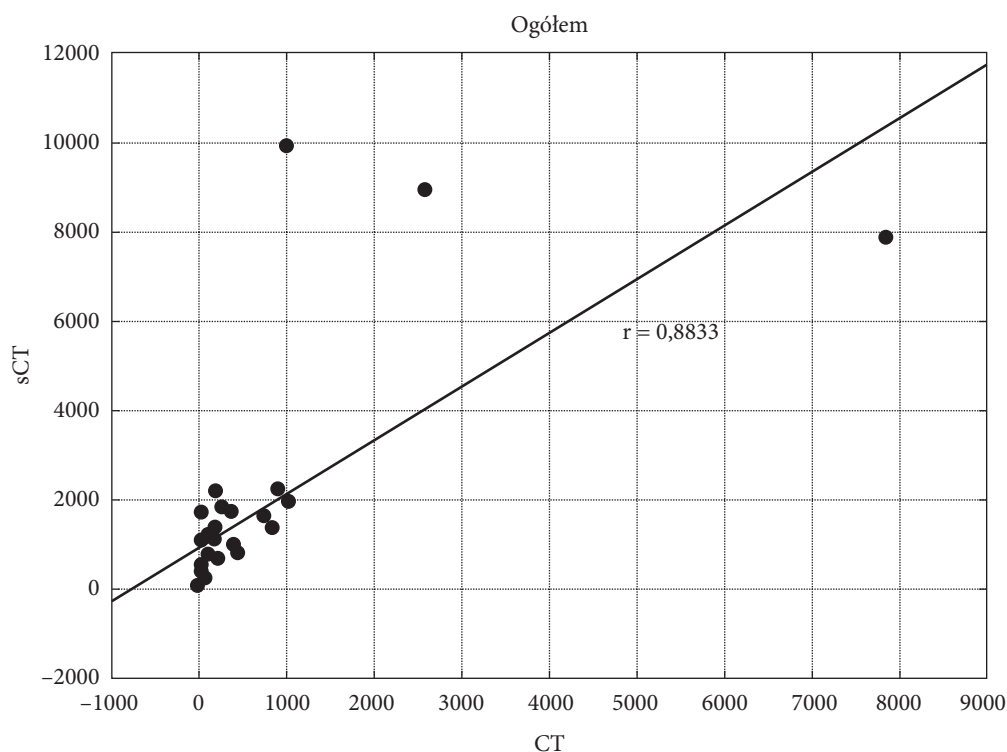
Ryc. 17 Porównanie stężenia kalcytoniny stymulowanej w teście z pentagastryną (sCT) w grupach A, B i C



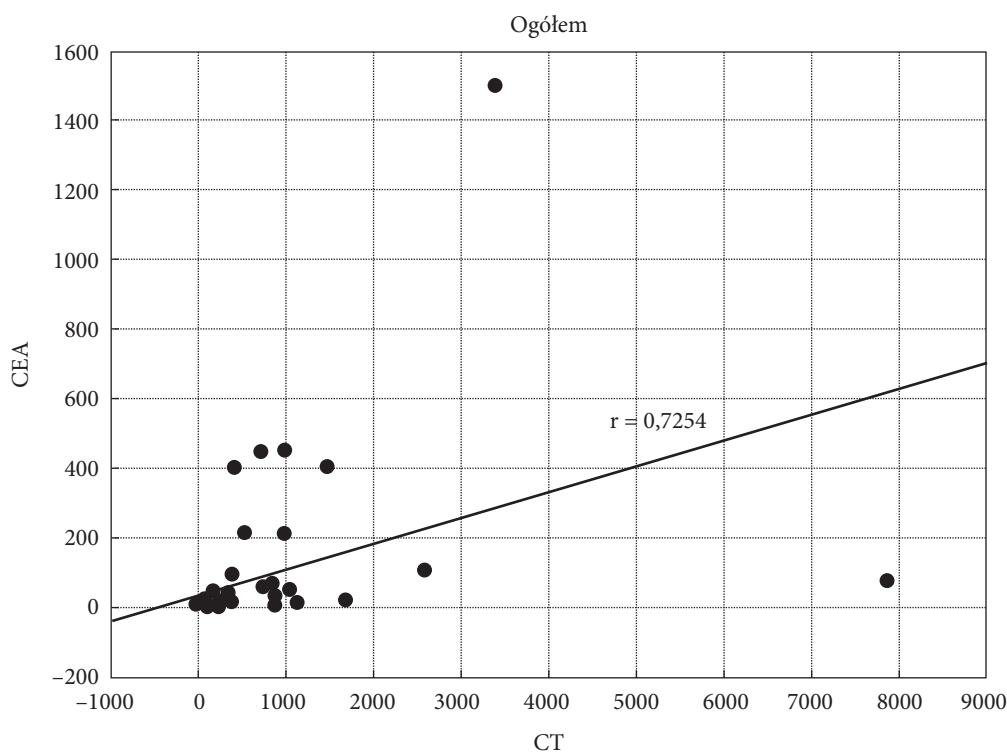
Ryc. 18. Porównanie stężenia CEA w grupach A, B i C

Ze względu na liczebność grup, porównanie poszczególnych parametrów laboratoryjnych w zależności od płci możliwe było tylko dla grupy B. Za pomocą testu Manna-Whitneya w grupie tej nie wykazano statystycznie istotnych różnic między kobietami a mężczyznami dla parametrów: bCT, sCT, CT-DT, CEA, CgA.

Analogicznie do oceny korelacji wieku i poszczególnych parametrów biochemicznych wykonanych w każdej z grup, przeprowadzono korelację tych parametrów w całej badanej populacji. Nie wykazano istotnej korelacji między wiekiem i badanymi parametrami. Stwierdzono dodatnią korelację bCT z sCT oraz CEA z bCT i sCT (tab. 13, ryc. 19, 20).



Ryc. 19. Korelacja stężenia kalcytoniny podstawowej (bCT) i stymulowanej w teście z pentagastryną (sCT)



Ryc. 20. Korelacja stężenia bCT i CEA w badanej populacji.

Tabela 13. Korelacje wieku i stężeń wybranych parametrów laboratoryjnych w całej badanej populacji (zaznaczone współczynniki korelacji są istotne statystycznie)

Ogółem	Wiek	OP-T	bCT	sCT	CEA
Wiek			0,2249	0,2862	0,0907
OP-T			-0,0028	-0,0264	-0,1930
bCT	0,2249	-0,0028		0,8833	0,7254
sCT	0,2862	-0,0264	0,8833		0,5145
CEA	0,0907	-0,1930	0,7254	0,5145	

## Wyniki scyntygrafii receptorowej

Wśród chorych z podwyższonym bCT lub sCT, a więc wśród chorych zaliczonych do grupy A lub B (łącznie 68 badań), scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wykazała obecność ognisk patologicznego gromadzenia znacznika w 40 przypadkach (58,8%). Brak patologicznych ognisk stwierdzono w 28 badaniach (41,2%).

Porównanie podgrup chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem scyntygrafii w obrębie poszczególnych grup, wraz z grupą kontrolną C, przedstawiono w tabeli 14. Ze względu na małą liczebność grup A i C analizę statystyczną wykonano tylko dla grupy B. Test Manna-Whitneya porównujący poszczególne parametry wśród chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem SRS w grupie B nie wykazał istotnych różnic w zakresie płci, wieku oraz sCT. Natomiast w podgrupie dodatnich wyników SRS stwierdzano znamienne wyższe średnie bCT ( $992 \pm 1663$  vs.  $204 \pm 263$  pg/ml) oraz CEA ( $103 \pm 151$  vs.  $8,1 \pm 10,6$  ng/ml) – ryc. 21.

Wśród 30 dodatnich wyników SRS w 26 przypadkach (86,7%) bCT było wyższe od 100 pg/ml. W dwóch skrajnych przypadkach (#58, 59) bCT wynosiło tylko 4 i 7 pg/ml. Spośród 23 pacjentów z grupy B z negatywnym wynikiem SRS najwyższe bCT wynosiło 1050 pg/ml (pacjentka #95 z przerzutami do wątroby) oraz 894 pg/ml (pacjentka #93 z zespołem MEN2a i wznową miejscową RRT). Natomiast w pozostałych 21 przypadkach (91,3%) badań negatywnych bCT było wyraźnie niższe od 500 pg/ml.



**Tabela 14.** Porównanie parametrów w grupie A, B i C

	Grupa A		Grupa B		Grupa C	
	Ujemny wynik scyntygrafii	Dodatni wynik scyntygrafii	Ujemny wynik scyntygrafii	Dodatni wynik scyntygrafii	Ujemny wynik scyntygrafii	Dodatni wynik scyntygrafii
<b>n</b>	4	10	24	30	11	2
Wiek [lata]	21,2 ± 10,6	53,3 ± 14,0	50,4 ± 16,2	52,1 ± 14,3	29,9 ± 14,6	62,0 ± 17,0
OP-T [dni]			1494 ± 1659	1140 ± 1120		
bCT [pg/ml]	873 ± 1684	720 ± 619	<b>204 ± 263*</b>	<b>992 ± 1663*</b>	12,3 ± 9,4	3,3 ± 3,0
CT-DT [mies.]			34,0 ± 59,3	13,7 ± 29,1		
sCT [pg/ml]	662 ± 537	3937 ± 5225	1316 ± 793	2031 ± 2756	19,0 ± 16,0	10,7 ± 7,4
CEA [ng/ml]	378 ± 1500	85 ± 133	<b>8,1 ± 10,6**</b>	<b>103 ± 151**</b>	3,7 ± 2,6	1,5 ± 0,7

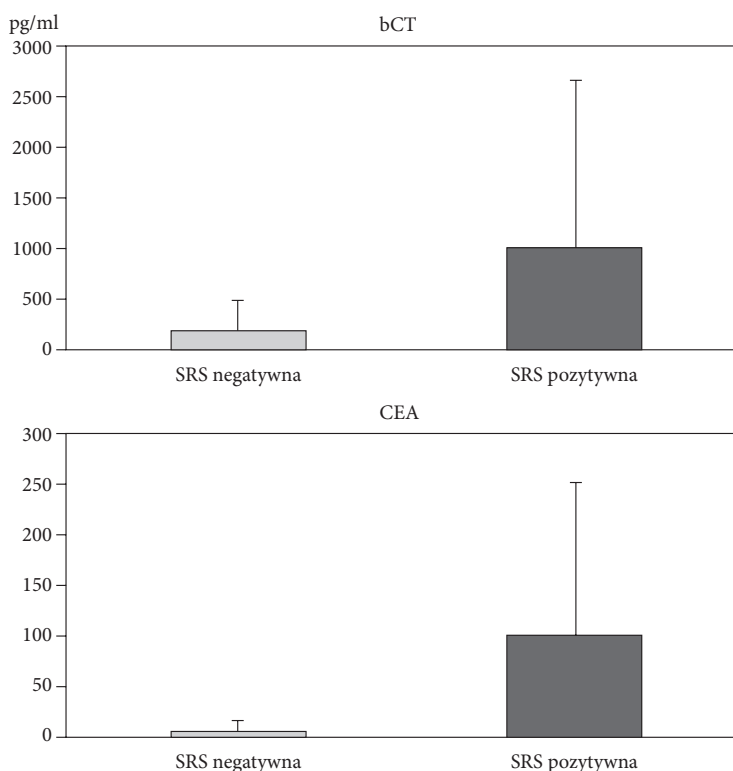
\* p = 0,0022.

\*\* p = 0,0005

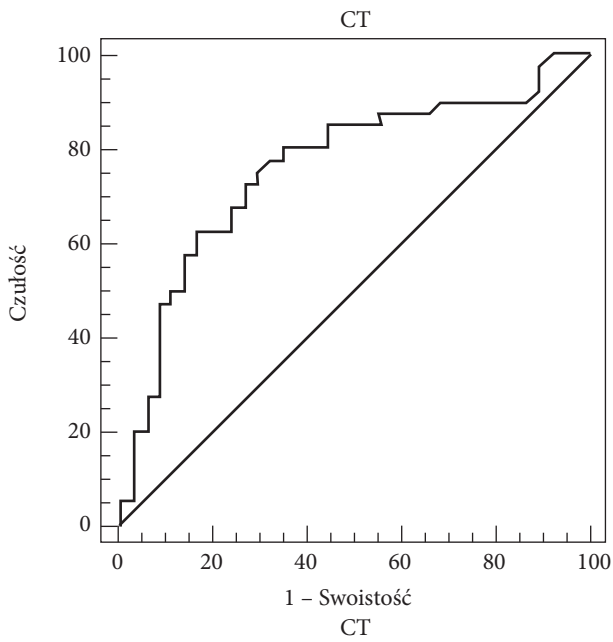
W celu określenia dolnej granicy stężenia bCT oraz CEA przy którym SRS daje maksymalny poziom czułości i swoistości, wykreślono krzywe ROC dla tych stężeń. Największe pole pod krzywą (AUC) uzyskano dla stężenia bCT = 210 pg/ml (ryc. 22). Identyczny wynik (bCT = 210 pg/ml) uzyskano stosując krzywą ROC tylko dla badań z grupy B (ryc. 23).

W 27 przypadkach (90,0%) CEA było wyższe od 10 ng/ml. W przypadku CEA najwyższe stężenie dla negatywnego wyniku SRS stwierdzono również u chorej #95 – wynosiło ono 45 ng/ml.

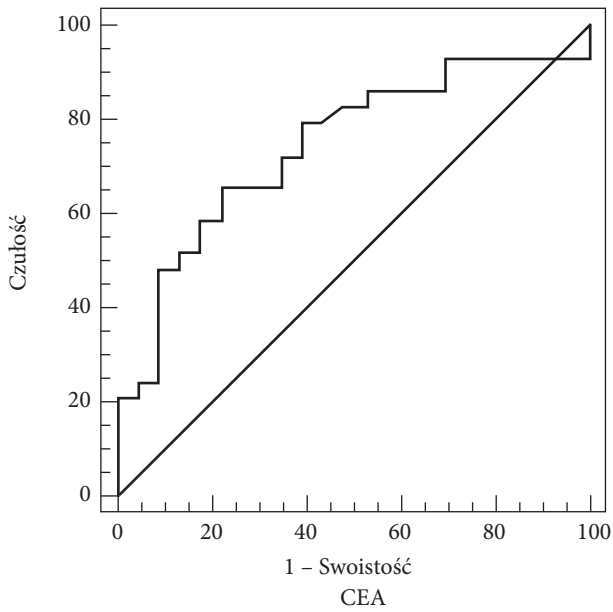
Metoda krzywych ROC wykazała, że minimalne stężenie CEA, powyżej którego uzyskuje się najwyższą swoistość i czułość metody SRS, wynosi 9 ng/ml (krzywa opracowana dla całej populacji chorych z RRT, ryc. 24) lub 8 pg/ml (krzywa opracowana dla grupy B, ryc. 25).



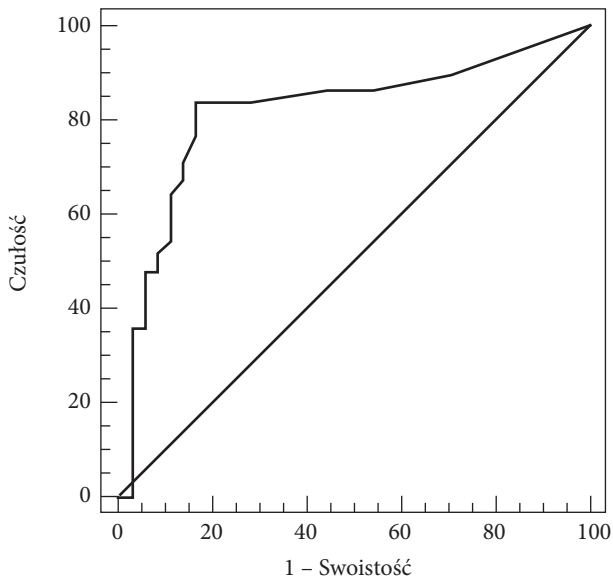
**Ryc. 21.** Średnie stężenie bCT i CEA w grupie B w zależności od wyniku scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC



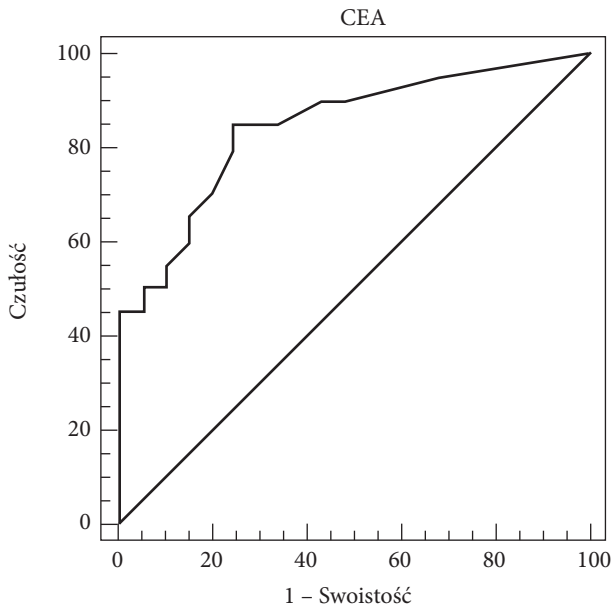
**Ryc. 22.** Krzywa ROC dla bCT = 210 pg/ml w całej badanej populacji.



**Ryc. 23.** Krzywa ROC dla bCT = 210 pg/ml w grupie B.



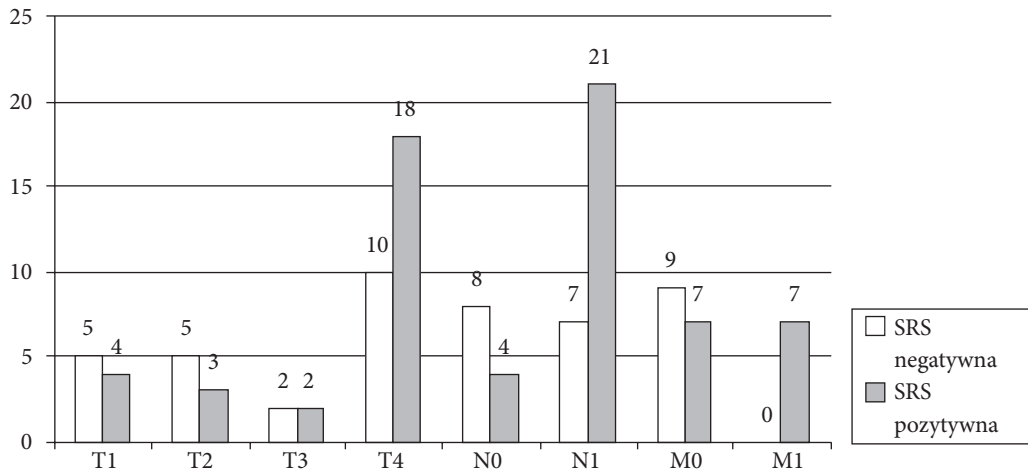
**Ryc. 24.** Krzywa ROC dla CEA = 9 ng/ml w całej badanej populacji



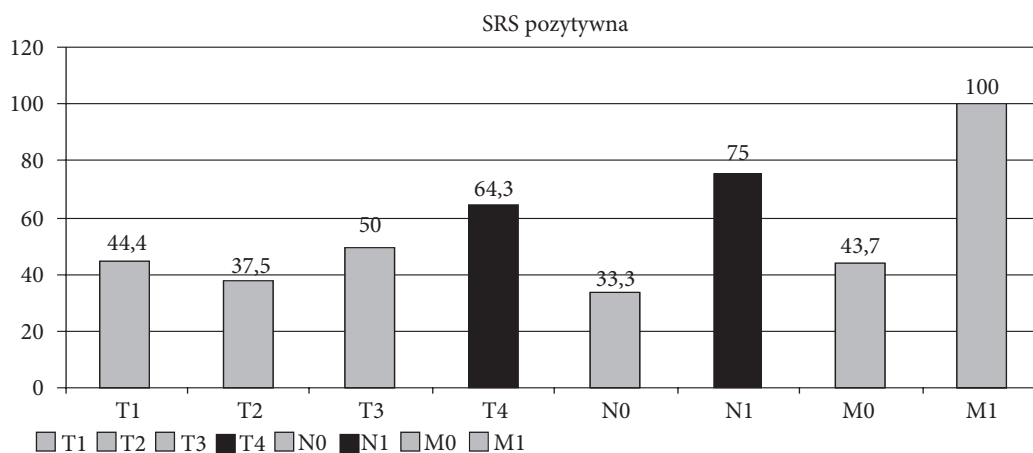
Ryc. 25. Krzywa ROC dla CEA = 8 ng/ml w grupie B

Na podstawie stężeń bCT rejestrowanych na przestrzeni 2-5 lat przed wykonaniem SRS u poszczególnych chorych z grupy B obliczono czas podwojenia stężenia CT (CT-DT). W podgrupie chorych z negatywnym wynikiem SRS średnia CT-DT wynosiła  $34,0 \pm 59,3$  mies., natomiast w podgrupie z pozytywnym wynikiem SRS –  $13,7 \pm 29,1$  mies. Ze względu na szeroki zakres wyników (od  $-27,5$  do  $151,7$  mies.) różnice te nie były statystycznie istotne.

Porównano wyniki SRS w zależności od stopnia zaawansowania w ocenie histopatologicznej w klasyfikacji TNM. Wyniki tego porównania przedstawiono graficznie na ryc. 26 i 27. Liczba dodatnich wyników SRS była znacznie wyższa u chorych z cechą pT4 oraz wśród chorych z cechą pN1. Dla pozostałych kategoriach: pT1, pT2, pT3, pN0, pM0 i pM1 nie uzyskano znamiennej różnicy.



Ryc. 26. Liczba dodatnich i ujemnych wyników SRS u chorych z RRT w zależności od stopnia zaawansowania histopatologicznego. Odrębnym kolorem zaznaczono dane różniące się w sposób statystycznie istotny (T4, N1)



**Ryc. 27.** Odsetek dodatnich i ujemnych wyników SRS u chorych z RRT w zależności od stopnia zaawansowania histopatologicznego. Na wykresie przedstawiono tylko wartości liczbowe odpowiadające procentowemu udziałowi pozytywnych wyników SRS wśród chorych z daną cechą klasyfikacji TNM. Odrębnym kolorem zaznaczono dane różniące się w sposób statystycznie istotny (T4, N1).

- T1 p = 0,6407  
 - T2 p = 0,3173  
 - T3 p = 1,000  
 - T4 p = 0,0300

- N0 p = 0,1059  
 - N1 p = 0,0002  
 - M0 p = 0,4621  
 - M1 p = 1,000

## Grupa A

W grupie 14 chorych, u których SRS wykonano bezpośrednio po rozpoznaniu RRT, przed rozpoczęciem leczenia uzyskano 10 wyników pozytywnych (71,4%) i 4 wyniki negatywne (28,6%).

Ogniskowy wychwyty znacznika w tarczycy stwierdzono u 9 chorych (64,3%). Ogniska te pokrywały się z guzem RRT. W 2 przypadkach obok wyraźnego gromadzenia znacznika w guzie tarczycy stwierdzono też słaby, równomierny wychwyty w drugim płacie tarczycy. Badaniem USG wykluczono obecność innych ognisk w przeciwległym płacie, potwierdzając fizjologiczny wychwyty  $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$  w prawidłowej tkance tarczycowej.

Gromadzenie znacznika w szyi poza tarczycą (w regionalnych węzłach chłonnych) uwidoczniło u 4 pacjentów ze stosunkowo wysokimi stężeniami bCT (> 900 pg/ml). U 2 z nich (#53, 55) obserwowano dodatkowo ogniska w rzucie śródpiersia, odpowiadające przerzutom do węzłów chłonnych śródpiersiowych. Przerzuty do węzłów chłonnych zostały potwierdzone w badaniu histopatologicznym lub w badaniach obrazowych (USG szyi, TK klatki piersiowej). Standardowo przedoperacyjne USG szyi nie wykazało cech przerzutów do węzłów chłonnych u pacjentów, u których nie uwidoczniło wychwyty znacznika w węzłach chłonnych. Jednakże badanie histopatologiczne wykazało obecność komórek nowotworowych w węzłach chłonnych szyi u trzech chorych z prawidłowym obrazem węzłów chłonnych szyi w SRS i USG (#50, 52, 57).

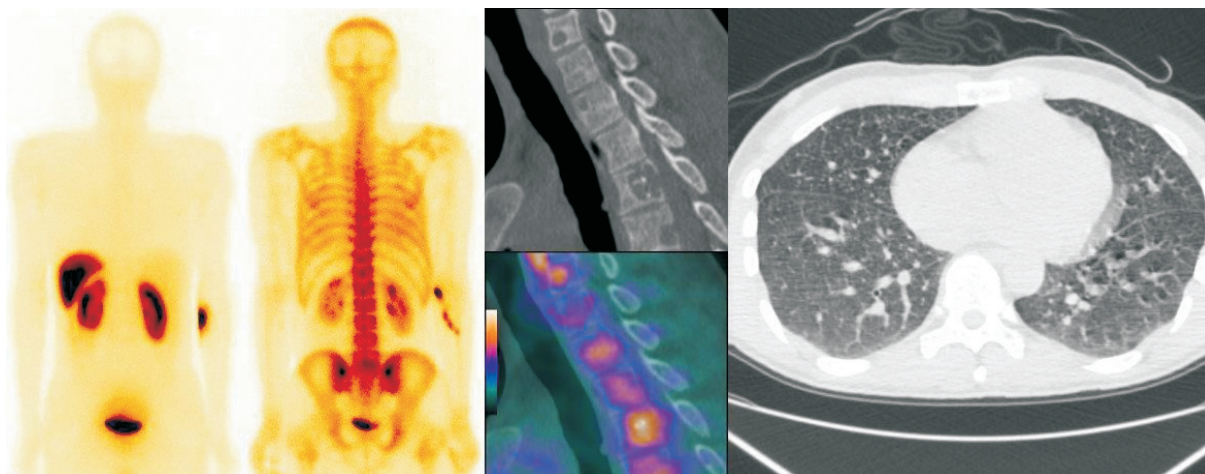
Wychwyty znacznika w ogniskach odpowiadających przerzutom odległym uwidoczniło u jednego chorego (#53). Ogniska te były zlokalizowane w wątrobie i zostały potwierdzone przy pomocy USG i TK.

U dwóch chorych z grupy A rozpoznano przerzuty odległe niewidoczne w SRS:

- u chorego #54 przerzuty do płuc średnicy do 5 mm uwidoczniło w TK klatki piersiowej
- u chorego #57 w badaniach CT i PET/TK uwidoczniło drobno guzkowe ogniska przerzutowe w płucach oraz ogniska osteolityczne w kościach.

Negatywny wynik SRS uzyskano u czterech chorych (dwóch braci oraz ojciec i syn) z zespołem MEN2a:

- u dwóch braci w wieku 14 i 17 lat (#44, 46), a także u drugiego 17-letniego chorego (#48) w USG rozpoznano drobne wieloogniskowe zmiany, które w ocenie histopatologicznej były ogniskami RRT. Stężenie bCT u tych pacjentów wynosiło odpowiednio: 24, 25 i 44 pg/ml.
- opisywany powyżej chory #57 (ojciec pacjenta #48) miał negatywny wynik SRS pomimo bardzo wysokiego stężenia bCT; nie stwierdzono u niego wychwyty  $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$  w guzie pierwotnym ani w przerzutach odległych (ryc. 28).



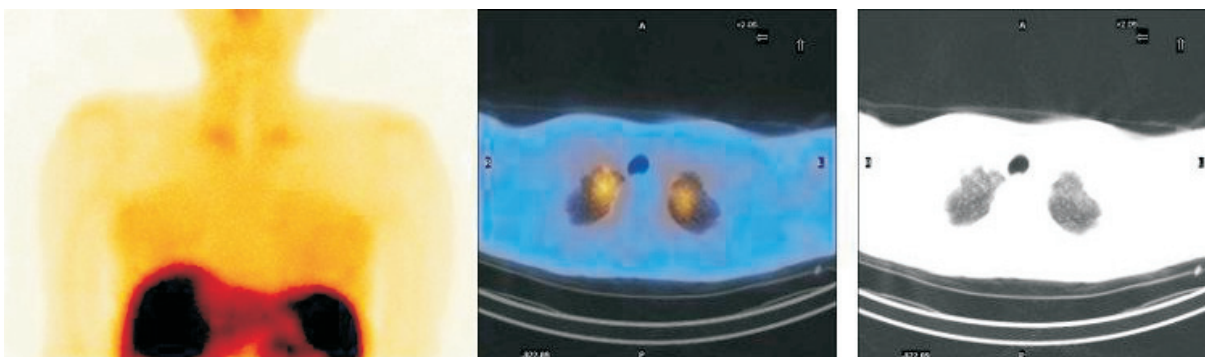
**Ryc. 28.** 37. mężczyzna z RRT. Od lewej: ujemny wynik SRS, ujemny wynik scyntygrafii kości, dodatni wynik PET/TK, wykazujący osteolityczne przerzuty do kości i drobne przerzuty do płuc

## Grupa B

W grupie B badanie scyntygraficzne wykonywano w okresie od 0,6 do 13 lat od zabiegu; średnio  $4,20 \pm 3,08$  lat po zabiegu. W większości przypadków okres od tyroidektomii do zakwalifikowania do badania mieścił się w granicach 2–5 lat; jedynie u czterech pacjentów był on nieco krótszy od roku, a u dwóch chorych był dłuższy od 10 lat.

W 19 spośród 54 SRS (35,2%) nie wykazano ognisk patologicznego gromadzenia znacznika, które zakwalifikowano jako wyniki fałszywie negatywne. W pozostałych 35 badaniach (64,8%) uwidoczniono ogniska patologicznego wychwytu  $^{99m}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$  (wyniki pozytywne).

Bliższa analiza wyników pozytywnych w konfrontacji z danymi klinicznymi i przy pomocy techniki SPECT/TK pozwoliła wyodrębnić 4 przypadki, w których wychwyt znacznika był związany ze zmianami po radioterapii. Były to rozlane obszary zwiększonego gromadzenia znacznika w obszarze poddanym radioterapii, czyli w okolicy szyi i przyśródpiersiowych okolicach płuc (ryc. 29). Ponadto w jednym przypadku uwidoczniono obszary wychwytu znacznika w piersi i w okolicy migdałka podniebiennego o niejasnej etiologii. Do tej pory nie uzyskano wyników weryfikacji tych zmian. W sumie 5 wyników zostało uznanych za fałszywie dodatni. Pozostałe 29 badań (53,7%) dało wynik prawdziwie dodatni.



**Ryc. 29.** Symetryczny wychwyt znacznika w szczytach płuc, odpowiadający zmianom poradiacyjnym u 28-letniej pacjentki (#68). Od lewej: obraz planarny SRS, obraz fuzji SPECT/TK i obraz TK

## Wznowa miejscowa

Obecność ognisk patologicznych w obrębie szyi stwierdzono w 16 badaniach (29,6%), w tym u 3 chorych (5,6%) zmiana zlokalizowana była w łożu tarczycy i została uznana jako wznowa miejscowa.

W dwóch przypadkach (#92, 96) ognisko w łożu tarczycy było jedynym ogniskiem patologicznym.

Natomiast u chorego z rozsiewem choroby stwierdzonym scyntygraficznie już przed zabiegiem operacyjnym (p. wyżej, #53) SRS wykonana ponownie 3 miesiące po zabiegu wykazała nadal ogniska w tarczycy (o mniejszej intensywności wychwytu niż poprzednio), w węzłach chłonnych szyi (mniej licznych niż wyjściowo) i śródpiersia oraz w wątrobie. Inne badania obrazowe potwierdziły obecność patologicznych węzłów chłonnych szyi, śródpiersia oraz ognisk przerzutowych w wątrobie. Leczenie operacyjne u tego chorego miało znaczenie cytoredukcyjne. Odnotowano spadek sCT z 930 do 450 ng/dl.

W badanej grupie nie obserwowano chorych, u których wznowa w łożu tarczycy byłaby niewidoczna w scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -/HYNIC-TOC – nie było wyników fałszywie dodatnich.

## Przerzuty do węzłów chłonnych

W 14 badaniach SRS (25,9%) stwierdzono obecność ognisk patologicznych w szyi poza łożą tarczycy: w okolicy podżuchwowej (5), pod mięśniami mostkowo-obojęczykowo-sutkowymi (6) lub w okolicy nadobojczykowej (7). Na podstawie oceny morfologicznej w USG, a także BCI ogniska zinterpretowano jako przerzutowe węzły chłonne szyjne. Maksymalne wymiary tych węzłów wynosiły od 8 do 20 mm. U jednego z tych chorych (#53) uwidocznił się wychwyty znacznika zarówno w łożu tarczycy, jak i w węzłach chłonnych szyi III i V piętra.

W ciągu 1-6 miesięcy po badaniu u 7 chorych wykonano limfadenektomię szyjną, która potwierdziła przerzutowy charakter uwidoczniionych w SRS węzłów chłonnych.

Patologiczny wychwyty znacznika w śródpiersiu stwierdzono w 15 badaniach SRS (27,8%). Obecność przerzutowych węzłów chłonnych w śródpiersiu potwierdzono w 13 przypadkach: przy pomocy TK (12 przypadków), scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA (2) lub PET (1). W jednym z tych przypadków dodatniemu wynikowi DMSA towarzyszył negatywny wynik PET, a w innym przypadku aktywnym metabolicznie węzłem chłonnym śródpiersia w badaniu PET odpowiadał negatywny wynik DMSA.

U jednej chorej (#76) przerzutowe węzły chłonne śródpiersia wykryte w TK nie wykazywały gromadzenia znacznika (wynik fałszywie ujemny).

Ogółem gromadzenie znacznika w węzłach chłonnych stwierdzono w 23 przypadkach (42,6%): w 14 w okolicy szyi, w 15 w okolicy śródpiersia, w 6 w obu tych okolicach. W 2 przypadkach wysuniętego na podstawie SRS podejrzenia przerzutów do węzłów chłonnych nie udało się potwierdzić przy pomocy innych metod diagnostycznych (wyniki fałszywie dodatnie). Nie stwierdzono przypadków, w których przerzutowe węzły chłonne nie byłyby uwidocznione w scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC.

Wartość scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych w ujęciu statystycznym zestawiono w tabeli 15.

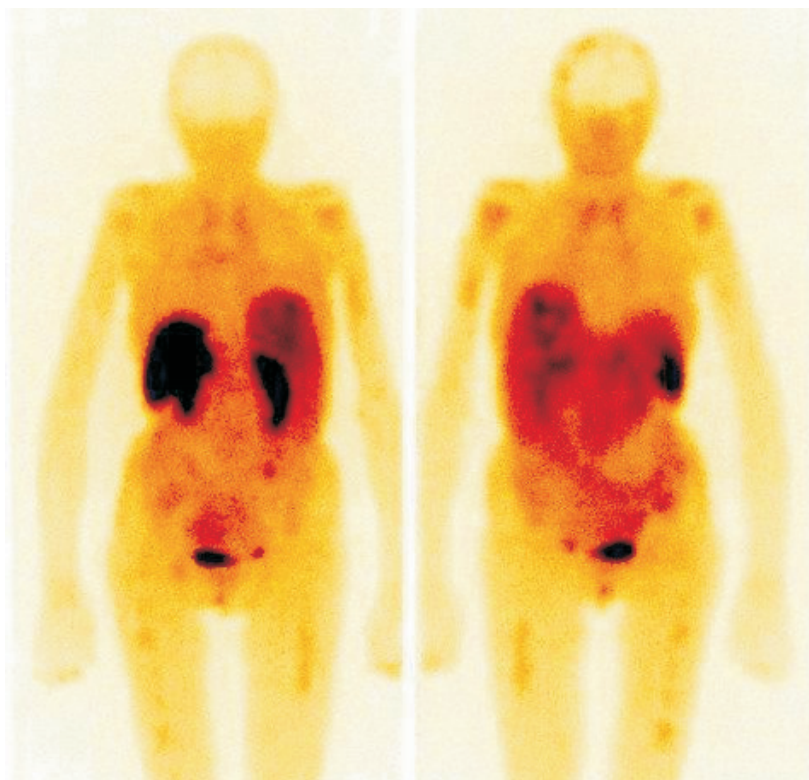
## Przerzuty odległe

Ogniskowy wychwyty znacznika odpowiadający przerzutom do kości stwierdzono w 9 badaniach SRS (16,7%) wykonanych u 6 pacjentów (12,8%) (ryc. 30). Ponadto u jednego z tych chorych (#72) uwidocznił się również przerzuty do płuc.

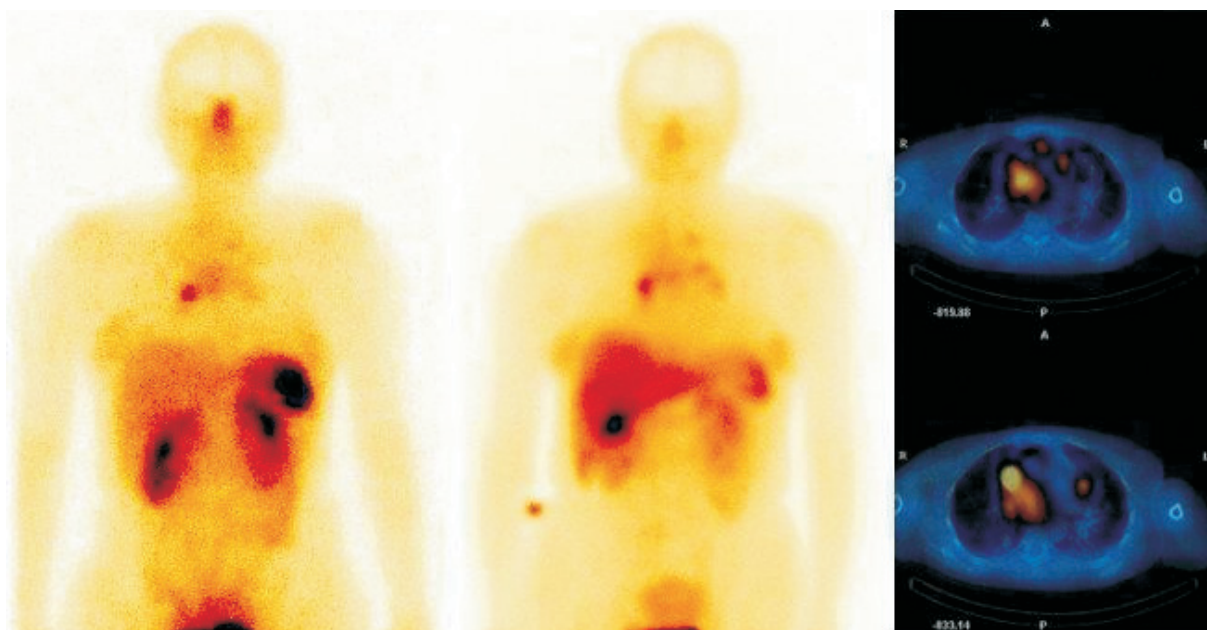
Przerzuty do płuc zobrazowane innymi metodami (TK) nie były wykryte przy użyciu SRS u 4 chorych (68, 71, 87, 94). Były to przerzuty w postaci guzków średnicy 2–8 mm.

Wynik SRS był również fałszywie ujemny w przypadku przerzutów do wątroby (2 pacjentów; #88, 95) i kości (jeden pacjent #73).

Podsumowując, w SRS wykryto ogniska przerzutowe u 6 chorych, a u 7 chorych nie zostały one uwidocznione.



**Ryc. 30.** SRS w projekcji przedniej i tylnej u 63-letniej pacjentki (#88) z licznymi przerzutami do kości



**Ryc. 31.** Pacjentka 38-letnia poddana terapii izotopowej PRRT (#97). SRS wykonana przed PRRT (z lewej) i po PRRT (środek) nie różniła się w sposób istotny. Obraz SPECT/TK (z prawej) pokazuje rozmieszczenie znacznika w węzłach chłonnych śródpiersia i wewnątrz płuca prawego

U 3 chorych (#61, 62, 68) w tej grupie badanie wykonano więcej niż jednokrotnie z powodu negatywnego wyniku pierwszego badania przy utrzymujących się wysokich stężeniach CT; powtórzenie badania nie przyniosło oczekiwanego rezultatu i ognisk patologicznych nie uwidoczniono.

U jednej chorej (#97) wykonano 3 badania kontrolne w celu oceny skuteczności zastosowanego leczenia izotopowego. Kolejne scyntygrafie uwidocznily te same zmiany, dokumentując utrzymywanie się aktywności choroby oraz ekspresji receptorów sstr w trakcie terapii znakowanym itrem-90 analogiem SS (90Y-DOXA-TATE) (ryc. 31).

## Grupa C

W grupie C badanie scyntygraficzne wykonywano w okresie od 0,6 do 13 lat od zabiegu; średnio  $4,20 \pm 3,08$  lat po zabiegu. Wynik SRS był pozytywny w dwóch przypadkach (15,4%): u jednej chorej (#105) obserwowano gromadzenie znacznika w łoży tarczycy, a u jednego w rzucie jednego ze stawów mostkowo-obojczykowych. Dokładna analiza USG wykluczyła obecność wznowy lub węzłów chłonnych we wskazanych okolicach. Dlatego te 2 badania zakwalifikowano jako fałszywie dodatnie.

U pozostałych chorych nie stwierdzono ognisk patologicznego wychwytu znacznika w obrazach SRS.

## Statystyka ogólna

Omówione powyżej liczby wyników dodatnich i ujemnych w poszczególnych grupach oraz w zależności od lokalizacji zmian zestawiono w tabeli 15. W tabeli tej w kolumnach 1–4 wyniki SRS klasyfikowano jako dodatnie lub ujemne w sposób ogólny dla całego badania (niezależnie od lokalizacji zmian). Natomiast w kolumnach 5–8 wyniki SRS klasyfikowano jako dodatnie lub ujemne tylko pod kątem zmian o konkretnej lokalizacji. Na przykład badanie u chorej #92 ze wznową w łoży tarczycy sklasyfikowano jako prawdziwie dodatnie w kolumnie 1, 3 i 5, a prawdziwie ujemne w kolumnach 6–8, gdyż u chorej nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych i przerzutów odległych.

**Tabela 15.** Wartość diagnostyczna scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC – podsumowanie

	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
	Ogółem	Grupa A	Grupa B	Grupa C	Guz tarczycy lub wznowa w łoży tarczycy	Węzły chłonne	Przerzuty do płuc	Przerzuty do kości
n	81	14	54	13	16	22	6	8
Prawdziwie dodatnie	40	10	30	0	12	21	1	6
Prawdziwie ujemne	11	0	0	11	64	56	75	73
Fałszywie dodatnie	7	0	5	2	1	3	0	0
Fałszywie ujemne	23	4	19	0	4	1	5	2
PPV	85,11%	-	85,71%	-	92,31%	87,50%	100,00%	100,00%
NPV	32,35%	-	0,00%	-	94,12%	98,25%	93,75%	97,33%
Czułość	63,45%	-	61,22%	-	75,00%	95,45%	16,66%	75,00%
Swoistość	61,11%	-	0,00%	-	98,96%	94,61%	100,00%	100,00%

Biorąc pod uwagę całą populację badaną, czułość scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce RRT wynosiła 63,45%, a swoistość – 61,11%.

## Porównanie z innymi badaniami

### $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotyd

U 6 chorych przed badaniem z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wykonano scyntygrafię z użyciem klasycznego analogu somatostatyny  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu (OctreoScan). W 4 przypadkach obydwie metody scyntygraficzne wykazały zgodność. W jednym przypadku (#61) badanie z użyciem  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu uwidoczniło



ogniska w śródpiersiu, których nie zobrazowano przy pomocy SRS, a u innej pacjentki (#69) wystąpiła sytuacja odwrotna. Porównanie uzyskanych wyników przedstawia tabela 16. Mała liczba wykonanych badań z <sup>111</sup>In-DTPA-oktreotydem nie pozwoliła na wykonanie analizy statystycznej.

**Tabela 16.** Porównanie scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC (SRS) i <sup>111</sup>In-DTPA-oktreotydu

Nr	Płeć	Wiek	Grupa	SRS	<sup>111</sup> In-DTPA-oktreotydy
45	M	30	A	guz tarczycy	guz tarczycy
61	M	48	B	negatywna	węzły chłonne śródpiersia
69	K	49	B	węzły chłonne śródpiersia	negatywna
86	K	22	B	węzły chłonne nadobojczykowe	węzły chłonne nadobojczykowe
92	K	56	B	wznowa miejscowa	wznowa miejscowa
103	K	54	C	negatywna	negatywna

## <sup>131</sup>I-MIBG

Scyntyografię z użyciem <sup>131</sup>I-MIBG wykonano u 11 chorych. W 7 przypadkach (63,6%) wynik badania był negatywny. U czterech z nich (36,4%) również SRS była negatywna. Wśród tych pacjentów najwyższe CT wynosiło 249 pg/ml, a najwyższe CEA – 8 ng/ml.

Spośród czterech wyników dodatnich:

- w jednym przypadku wyniki obu badań były dodatnie i zbliżone (#92).
- w jednym przypadku scyntygrafia z użyciem <sup>131</sup>I-MIBG była pozytywna przy negatywnym wyniku SRS (#93).
- w dwóch przypadkach wyniki obu badań były dodatnie, ale w SRS wykazano więcej lokalizacji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 17.

**Tabela 17.** Porównanie scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC (SRS) i <sup>131</sup>I-MIBG

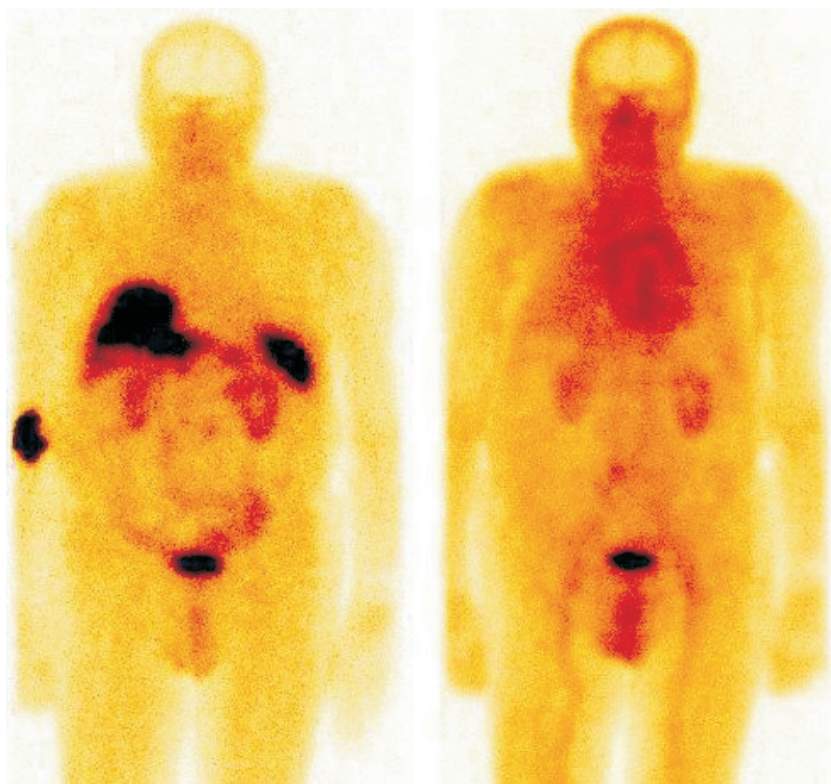
Nr	Płeć	Wiek	Grupa	SRS	<sup>131</sup> I-MIBG
54	M	69	A	węzły chłonne szyi	negatywna
62	M	53	B	negatywna	negatywna
67	M	42	B	negatywna	negatywna
72	M	83	B	węzły chłonne śródpiersia, przerzuty do płuc i kości	negatywna
76	K	56	B	negatywna	negatywna
81	M	79	B	negatywna	negatywna
86	K	22	B	węzły chłonne nadobojczykowe	negatywna
88	K	63	B	węzły chłonne śródpiersia, przerzuty do kości	przerzuty do kości
92	K	56	B	wznowa miejscowa	wznowa miejscowa
93	K	38	B	negatywna	wznowa miejscowa
97	K	38	B	węzły chłonne śródpiersia, przerzuty do kości	przerzuty do kości

## <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA

Scyntyografię z użyciem <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA wykonano u 26 chorych, w tym u 3 chorych z grupy C.

W 14 przypadkach (53,8%) wynik badania <sup>99m</sup>Tc(V)-DMSA był negatywny. Po odjęciu 3 przypadków prawidłowo negatywnych (z grupy C) 11 z 23 badań (47,8%) było fałszywie negatywnych. W tej samej podgrupie 23 chorych 7 SRS dała wynik negatywny – odsetek wyników fałszywie ujemnych wynosił 30,4%.

U 8 chorych oba badania wypadły negatywnie, a u 10 chorych oba badania były pozytywne, przy czym w 3 przypadkach badań dodatnich obraz różnił się w sposób istotny.



**Ryc. 32.** SRS i scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -DMSA u pacjenta #81. Oba badania wypadły negatywnie. TK wykazała drobne przerzuty do płuc.

U 6 chorych z pozytywnym wynikiem SRS (zmiany węzłowe), SRS była negatywna, a w 2 przypadkach negatywnego SRS, scyntygrafia z  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA uwidoczniła ogniska patologiczne: przerzutowe węzły chłonne (2 chorych) i przerzuty do płuc (1 chory). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 18.

**Tabela 18.** Porównanie scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (SRS) i  $^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA

Nr	Płeć	Wiek	Grupa	SRS	$^{99m}\text{Tc}$ (V)-DMSA
45	M	30	A	guz tarczycy	guz tarczycy
50	K	31	A	guz tarczycy	guz tarczycy
55	M	60	A	guz tarczycy, węzły chłonne szyi i śródpiersia	guz tarczycy, węzły chłonne szyi i śródpiersia
56	M	52	A	guz tarczycy, węzły chłonne szyi	negatywna
61	M	48	B	negatywna	węzły chłonne śródpiersia
62	M	53	B	negatywna	negatywna
63	M	79	B	węzły chłonne nadobojczykowe	negatywna
66	K	54	B	negatywna	negatywna
69	K	49	B	węzły chłonne śródpiersia	węzły chłonne śródpiersia
71	K	41	B	węzły chłonne szyi	negatywna
72	M	83	B	węzły chłonne śródpiersia, przerzuty do płuc	przerzuty do płuc i do kości
74	K	52	B	węzły chłonne nadobojczykowe	negatywna
75	K	69	B	węzły chłonne śródpiersia	węzły nadobojczykowe i śródpiersia
76	K	56	B	negatywna	negatywna
77	K	46	B	negatywna	negatywna
81	M	79	B	negatywna	węzły chłonne szyi, przerzuty do płuc
86	K	22	B	węzły chłonne nadobojczykowe	negatywna
88	K	63	B	węzły chłonne nadobojczykowe	przerzuty do kości
89	M	36	B	węzły chłonne śródpiersia	węzły chłonne śródpiersia
92	K	56	B	wznowa miejscowa	wznowa miejscowa
93	K	38	B	negatywna	negatywna

Nr	Płeć	Wiek	Grupa	SRS	<sup>99m</sup> Tc(V)-DMSA
94	K	64	B	przerzuty do kości	przerzuty do kości
98	M	79	B	węzły chłonne śródpiersia	negatywna
101	K	14	C	negatywna	negatywna
103	K	54	C	negatywna	negatywna
113	K	32	C	negatywna	negatywna

## PET z użyciem <sup>18</sup>F-FDG

PET z użyciem <sup>18</sup>F-FDG wykonano u 21 chorych. W 13 przypadkach (61,9%) tomografia PET była negatywna. W tej samej podgrupie 21 chorych 11 SRS dało wynik negatywny – odsetek wyników fałszywie ujemnych wynosił 52,4%.

U 8 chorych oba badania wypadły negatywnie, a u 5 chorych oba badania były pozytywne, przy czym w 2 przypadkach badań dodatnich obrazy różniły się w sposób istotny, tzn. PET wykazała więcej zmian niż SRS, w tym przerzuty do kości (#72).

U 3 chorych z pozytywnym wynikiem PET (wznowa miejscowa, przerzuty do węzłów chłonnych, przerzuty do kości), SRS była negatywna.

Odwrotna sytuacja: negatywna PET – pozytywna SRS wystąpiła w 5 przypadkach: w 4 z nich SRS uwidoczniła wychwyty znacznika w węzłach chłonnych.

W jednym przypadku (#83) SRS techniką SPECT/TK wykazała patologiczne ogniska w piersi i w okolicy migdałka podniebiennego. Ze względu na lokalizację zalecono weryfikację tego wyniku innymi metodami. Z powodu braku kontaktu z chorą nie udało się uzyskać informacji o efektach tej weryfikacji (chora przebywa za granicą). W statystyce wynik ten uznano jako fałszywie dodatni.

U jednej chorej (#76) z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia zarówno SRS, jak i PET wypadły negatywnie. Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia rozpoznano na podstawie obrazu TK, stanowiącego składnik badania PET/TK. Ponieważ węzły te nie wykazywały zwiększonego metabolizmu <sup>18</sup>F-FDG, wynik PET uznano za fałszywie ujemny.

W przypadku chorego #91 RRT został rozpoznany dzięki badaniu PET, które zostało wykonane z powodu przerzutów do węzłów chłonnych szyi o nieznanym punkcie wyjścia. PET z użyciem <sup>18</sup>F-FDG uwidocznił ognisko zwiększonego metabolizmu w obrębie tarczycy.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli 19.

Porównanie wartości diagnostycznej SRS i innych metod radioizotopowych przedstawiono w tabeli 20. Z uwagi na brak wyników fałszywie dodatnich w odpowiednich podgrupach obliczenie czułości i swoistości dla scyntygrafii z użyciem <sup>131</sup>I-MIBG oraz PET z użyciem <sup>18</sup>F-FDG nie było możliwe.

**Tabela 19.** Porównanie scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-TOC (SRS) i <sup>18</sup>F-FDG

Nr	płeć	wiek	grupa	SRS	<sup>18</sup> F-FDG
50	K	31	B	negatywna	negatywna
56	M	52	B	węzły chłonne szyi	negatywna
57	M	37	A	negatywna	przerzuty do płuc i do kości
58	K	47	B	węzły chłonne nadobojczykowe	negatywna
61	M	48	B	negatywna	negatywna
62	M	53	B	negatywna	negatywna
64	M	79	B	węzły chłonne nadobojczykowe	wznowa miejscowa, węzły chłonne nadobojczykowe
67	M	42	B	negatywna	negatywna
69	K	49	B	węzły chłonne śródpiersia	negatywna
72	M	83	B	przerzuty do płuc	przerzuty do płuc i do kości
73	K	76	B	negatywna	węzły chłonne śródpiersia
76	K	56	B	negatywna	negatywna (węzły chłonne śródpiersia w CT)
77	K	46	B	negatywna	negatywna

Nr	pleć	wiek	grupa	SRS	<sup>18</sup> F-FDG
83	K	22	B	pierś, migdałek podniebienny (brak weryfikacji)	negatywna
85	K	41	B	negatywna	negatywna
86	K	22	B	węzły chłonne nadobojczykowe	negatywna
87	M	73	B	negatywna	negatywna
89	M	36	B	węzły chłonne śródpiersia	węzły chłonne śródpiersia
91	M	44	B	węzły chłonne szyi i śródpiersia	węzły chłonne szyi i śródpiersia
93	K	38	B	negatywna	wznowa miejscowa
97	K	38	B	węzły chłonne śródpiersia, przerzuty do kości	węzły chłonne śródpiersia, przerzuty do kości

**Tabela 20.** Porównanie metod izotopowych stosowanych w diagnostyce RRT w podgrupach

	SRS	<sup>111</sup> In-DTPA-Oktreotyd	SRS	<sup>131</sup> I-MIBG	SRS	<sup>99m</sup> Tc-DMSA	SRS	<sup>18</sup> F-FDG
n	6	6	11	11	26	26	21	21
Prawdziwie dodatnie	4	4	6	4	16	12	9	8
Prawdziwie ujemne	1	1	0	0	3	3	0	0
Fałszywie dodatnie	0	0	0	0	0	0	1	0
Fałszywie ujemne	1	1	5	7	7	11	11	13
PPV	100,00%	100,00%	-	-	100,00%	100,00%	90,00%	-
NPV	50,00%	50,00%	-	-	30,00%	21,43%	0,00%	-
Czułość	80,00%	80,00%	-	-	69,57%	52,17%	45,00%	-
Swoistość	100,00%	100,00%	-	-	100,00%	100,00%	0,00%	-

## Wpływ na postępowanie

W 13 przypadkach (21,3% chorych z grup A i B) badanie SRS uwidocznilo nieznanne dotąd ogniska RRT: głównie ogniska wznowy miejscowej lub przerzutowych węzłów chłonnych. Wykrycie tych zmian miało wpływ na decyzje o leczeniu operacyjnym lub radioterapią.

Po rozpoznaniu przerzutów do węzłów chłonnych szyi kierowano chorych na leczenie operacyjne. U 10 pacjentów wykonano limfadenektomię szyjną. Czterech chorych zdyskwalifikowanych z zabiegu skierowano na radioterapię.

U 15 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia zastosowano radioterapię.

U chorej z przerzutami RRT do wątroby (#95) zastosowano termoablację przerzutów.

W ostatnich dwóch latach 6 pacjentów (#55, 57, 71, 92, 95, 97) z zaawansowanym RRT zakwalifikowano do prób klinicznych z inhibitorem kinazy tyrozynowej. Badanie kliniczne jest w toku.

Terapię izotopową z analogami somatostatyny (PRRT) zastosowano u jednej pacjentki – u 38-letniej chorej (#97) z licznymi przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia, płuc i do kości. SRS była badaniem kwalifikującym do tego leczenia. Po czterech kursach PRRT nie zaobserwowano spadku bCT, a obraz kontrolnej SRS był identyczny jak przed terapią – rozpoznano stabilizację choroby (SD). Następnie chorą zakwalifikowano do próby klinicznej terapii inhibitorem kinazy tyrozynowej.

Chorzy, u których zarówno SRS jak i inne badania obrazowe nie wykazały zmian stanowiących wskazanie do interwencji chirurgicznej lub radioterapii stosowana jest regularna obserwacja z oznaczaniem bCT, CEA. Okresowo wykonywany jest również test stymulacji pentagastryną. W większości przypadków stężenie markerów utrzymuje się na umiarkowanie podwyższonym poziomie przez wiele lat.

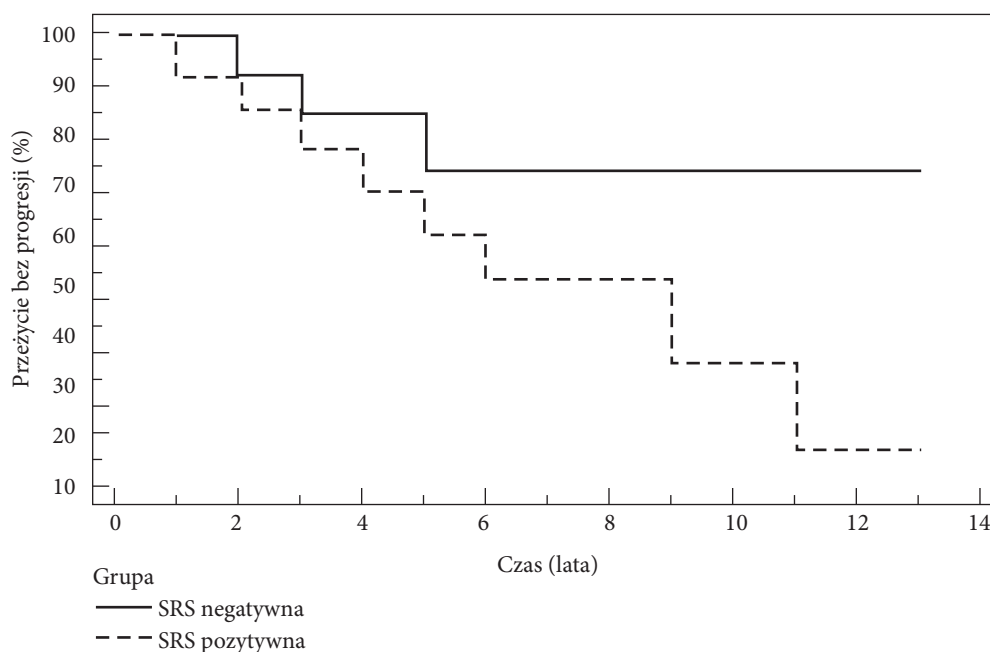
## Znaczenie rokownicze

W czasie obserwacji chorych po SRS zarejestrowano 3 zgony: pacjent #62 zmarł z powodu powikłań zawału serca, pacjent #72 zmarł w wieku 84 lat z powodu współistniejącego raka prostaty. Tylko u jednego chorego (43-letni pacjent z zespołem MEN2a, #90) przyczyna zgonu była ściśle związana z progresją RRT.

Niska liczba zgonów nie pozwoliła na wykreślenie krzywych przeżycia, jak w przypadku chorych z ZRT. Możliwe było jednak wykonanie krzywej przeżycia bez progresji w zależności od wyniku SRS (ryc. 35).

Spośród 40 chorych u których możliwa była ocena dalszego przebiegu choroby, progresję obserwowano u 14 chorych (35,0%), a brak progresji (remisję lub stabilizację) u 26 chorych (65%). Prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji (*progression-free survival*) w czasie od rozpoznania RRT w zależności od wyniku SRS przedstawiono na ryc. 33. Różnice w obu grupach nie były statystycznie istotne ( $p = 0,104$ ).

W podgrupie 14 chorych z progresją stężenie bCT było wyższe niż wśród pozostałych chorych ( $463 \pm 873$  ng/ml vs.  $163 \pm 305$  pg/ml,  $p = 0,021$ ). Statystycznie istotną różnicę stwierdzono również w odniesieniu do stężenia CEA ( $230 \pm 429$  ng/ml vs.  $17 \pm 42$  ng/ml,  $p = 0,0048$ ).



Ryc. 33. Krzywa przeżycia bez progresji w zależności od wyniku SRS. Czas liczony od chwili rozpoznania RRT

## Zróznicowany rak tarczycy

Standardowe leczenie chorych z ZRT obejmuje całkowitą tyreoidektomię i ablację pozostałości tkanki tarczycowej lub nowotworowej przy pomocy RIT. Długoterminowa prognoza po zastosowaniu kombinacji leczenia chirurgicznego i RIT jest na ogół dobra, chociaż u około 20% chorych możliwa jest wznowa, niekiedy wiele lat po początkowym leczeniu [168].

Obserwacja chorych po leczeniu polega na monitorowaniu stężenia Tg, oceny okolicy szyi przy pomocy USG i na okresowo wykonywanych WBS w warunkach endogennej stymulacji TSH lub po podaniu rhTSH. W przypadku wystąpienia wznowy miejscowej lub przerzutów powtarzana jest terapia izotopowa (RIT). W niektórych przypadkach leczenie to nie jest skuteczne z powodu zaniku wychwytu jodu w komórkach ZRT. Co więcej, utrata zdolności do wychwytu jodu kojarzy się z bardziej agresywnym przebiegiem [169].

Znanym zjawiskiem jest też stosunkowo częsty brak jodochwytności w komórkach raka oksyfilnego już w chwili rozpoznania. Rak oksyfilny jest podtypem raka pęcherzykowego, występującym w literaturze również pod nazwą raka z komórek Hürthle'a. Ze względu na odmienne zachowanie tego podtypu w kontekście diagnostyki izotopowej pacjenci z rakiem oksyfilnym zostali w niniejszej pracy wyodrębnieni.

## Badana populacja

Zgodnie z założeniami pracy, kryterium kwalifikacji do scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC był ujemny wynik WBS pomimo podwyższonych stężeń Tg w warunkach stymulacji. Wykonywanie tego badania u pacjentów z obecnością ognisk jodochwytnych w WBS uznaliśmy za zbędne, ponieważ dodatnia scyntygrafia z użyciem  $^{131}\text{I}$  przy podwyższonych stężeniach Tg praktycznie zawsze stanowi wystarczający element kwalifikujący do RIT, a jest to najskuteczniejsza metoda uzupełniającego leczenia ZRT. Wykonanie dodatkowego badania opartego o źródło promieniowania jonizującego stanowiłoby niepotrzebne (choćby stosunkowo niewielkie) obciążenie radiacyjne chorego i jako takie nie jest uzasadnione etycznie i ekonomicznie.

Zakwalifikowani do badania SRS pacjenci stanowią odsetkowo niewielką, wyselekcjonowaną grupę chorych o stosunkowo najcięższym przebiegu ZRT. W badanej grupie znalazło się 43 chorych spośród około 1200 pacjentów z ZRT, pozostających pod opieką Kliniki Endokrynologii i Przemiany Materii UMP w latach 2005-2009 (około 3,5% pacjentów). Chorzy ci w zdecydowanej większości pozostają pod opieką naszego ośrodka od wielu lat, otrzymując wielokrotnie ablacyjne dawki radiojodu w odstępach 6–12-miesięcznych. Dotychczasowe standardowe leczenie nie doprowadziło do całkowitej remisji w sensie normalizacji stężeń Tg. U wielu z nich wykonywano również dodatkowe zabiegi chirurgiczne: resekcje wznowy miejscowej, limfadenektomie szyjne.

Analizując retrospektywnie historie choroby w tej grupie pacjentów, dostrzec można stosunkowo dobry efekt pierwszych terapii izotopowych, które prowadziły do wyraźnego spadku stężenia Tg. Skuteczność terapii izotopowej miała w tym okresie związek z dość wysoką jodochwytnością, którą udokumentowano za pomocą dodatknych wyników poterapeutycznego WBS (pomiar jodochwytności w obrębie szyi u chorych z ZRT został przez nas zarzucony z powodu niskiej czułości diagnostycznej i niskiej powtarzalności). W dalszym przebiegu uwidacznia się stopniowy spadek skuteczności kolejnych dawek RIT. W ocenie laboratoryjnej manifestuje się to utrzymywaniem podwyższonego stężenia Tg podczas kolejnych stymulacji na zbliżonym poziomie lub nawet jego wzrostem.

W obrazie scyntygraficznym obserwuje się natomiast paradoksalną normalizację obrazów WBS. WBS wykonywana zarówno przed leczeniem (diagnostyczna), jak i kilka dni po RIT (poterapeutyczna) nie wykazują ognisk patologicznego gromadzenia  $^{131}\text{I}$ .

Zjawisko to jest znane od lat. Przyczyną jest odróżnicowanie komórek ZRT pod wpływem ekspozycji na promieniowanie, polegające na mutacji genu symportera sodowo-jodkowego oraz zwiększeniu potencjału proliferacyjnego [55, 56]. W efekcie dochodzi do akceleracji rozwoju choroby nowotworowej, występowania nieobecnych

dotąd przerzutów odległych, pomimo że przez wiele lat (nieraz ponad 10 lat) była ona w stadium częściowej remisji z dużą szansą osiągnięcia remisji całkowitej.

Onkogenne mutacje genów z rodziny BRAF i RAS oraz rearanżacje onkogenu RET odrywają istotną rolę w transformacji nowotworowej komórek tarczycy. Przyczyniają się one do częściowego lub całkowitego odróżnienia ZRT. Jak wykazały badania *in vitro*, aktywacja wymienionych onkogenów zmniejsza poziom mRNA kodującego NIS [170]. Co więcej, mutacja BRAF nie tylko zmniejsza ekspresję białka NIS w komórkach, ale również upośledza retencję NIS w błonie komórkowej, co jest niezbędne dla utrzymania zdolności do wychwytu jodu. Zjawisko to znalazło odzwierciedlenie w klinice – u nosicieli mutacji BRAF w dużym odsetku występują wznovy ZRT, które nie wykazują zdolności do kumulacji jodu i pogarszają rokowania [171]. W naszej pracy nie przeprowadzono analizy onkogenów, ale można przypuszczać, że mutacje BRAF i RAS występowały w dużej części badanej populacji.

Spośród 43 chorych zakwalifikowanych do badania SRS, większość stanowiły przypadki raka brodawkowatego (58,1%), natomiast w pozostałych przypadkach rozpoznawano raka pęcherzykowego (25,6%) lub oksyfilnego (16,3%). Wprawdzie ranking poszczególnych typów ZRT odzwierciedla częstość występowania poszczególnych typów ZRT w populacji polskiej, jednak zgodnie z przewidywaniem proporcje nie są identyczne. W badanej grupie w porównaniu do danych zebranych w rejestrze naszego ośrodka, a także w porównaniu do innych danych epidemiologicznych uwidacznia się tendencja do nadmiernej reprezentacji raka pęcherzykowego, a zwłaszcza raka oksyfilnego [172]. Zjawisko to jest odzwierciedleniem przebiegu poszczególnych typów ZRT. Rak oksyfilny i pęcherzykowy częściej daje wznovy i przerzuty niż rak brodawkowaty, co wiąże się z gorszym rokowaniem w tych typach nowotworów [173].

W czasie wykonywania badania średni wiek chorych z rakiem brodawkowatym było o około 12 lat niższy niż chorych z rakiem pęcherzykowym i o około 3 lata niższy niż w raku oksyfilnym. Jest to zgodne z tendencjami epidemiologicznymi. Wg Schlumbergera i Paciniego szczyt zachorowań na raka brodawkowatego przypada na okres od 30 do 50 roku życia, a na raka pęcherzykowego – po 50 roku życia [45]. Również w bazie 765 pacjentów leczonych w naszym ośrodku widoczna jest różnica wieku, chociaż nie jest ona tak duża: średni wiek rozpoznania ZRT dla raka brodawkowatego wynosił 45,6 lat, a dla raka pęcherzykowego 49,4 lat.

Pierwotny stopień zaawansowania guza ustalany po tyreoidektomii wykazał dość wysoki udział guzów dużych: u 57,7% pacjentów średnica guza przekraczała 4 cm (stadia T3-T4), ponadto w 50,0% przypadkach guz naciekał okoliczne tkanki (stadium T4). Guzy do 1 cm (stadium T1 w klasyfikacji TNM z 2002 roku) stanowiły tylko 15,3%. Wprawdzie we wszystkich badanych przypadkach dostępne były opisy badań histopatologicznych, jednakże w 20 przypadkach nie zawierały one oceny w klasyfikacji TNM, ani szczegółowych informacji o wielkości guza. Dotyczy to szczególnie chorych operowanych w latach 1990-2000 w małych ośrodkach – szpitalach powiatowych. W latach dziewięćdziesiątych do leczenia chirurgicznego kwalifikowano w Polsce głównie duże guzy tarczycy. Należy zatem przypuszczać, że udział guzów o wysokim stopniu zaawansowania w klasyfikacji TNM byłby jeszcze wyższy, gdybyśmy dysponowali pełnymi danymi. Jak wynika z doświadczeń naszego zespołu, poprawa dostępności USG tarczycy i biopsji cienkoigłowej, a także wzrost świadomości wśród lekarzy podstawowej opieki w ostatnich 10 latach w Wielkopolsce, sprawiły, że ostatnio zwiększył się udział raków tarczycy operowanych już we wczesnym stadium (T1). Podobną tendencję stwierdzono też w ośrodku gliwickim [172].

## Scyntygrafia receptorowa

Receptory somatostatynowe (SSTR), pośredniczące w antyproliferacyjnym efekcie działania somatostatyny, obecne są zarówno w zdrowych komórkach, jak i w komórkach niektórych nowotworów – szczególnie pochodzenia neuroendokrynnego [7]. Nadekspresja SSTR w tych guzach daje możliwość zastosowania znakowanych peptydów, które swoiście wiążą się z receptorami, do celów diagnostycznych

Opracowany na Uniwersytecie w Innsbrucku analog SS znakowany izotopem  $^{99m}\text{Tc}$  [23, 24]  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w latach 2003–2008 został wprowadzony do szerokiego stosowania w wielu laboratoriach na świecie. Producentem preparatu  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC jest Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM w Świerku. Dzięki temu ośrodki polskie, w tym Klinika Endokrynologii Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu mogły jako jedne z pierwszych ocenić wartość diagnostyczną preparatu w różnych wskazaniach.

Większość prac dotyczących tego analogu koncentruje się na badaniu jego znaczenia w diagnostyce guzów neuroendokrynnych. W pracy Gabriela i wsp. oceniano znaczenie SRS z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce guzów NET. W grupie 88 chorych z różnymi guzami z wyjątkiem *insulinoma*, wykorzystując akwizycję

SPECT, uzyskano czułość 81% i swoistość 94% [174]. Wysoką przydatność tej metody w ocenie zaawansowania oraz detekcji wznowy guzów NET potwierdzili ostatnio autorzy z Lublina [175]. Natomiast autorzy z ośrodka krakowskiego przebadali inny analog  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TATE, uzyskując również bardzo wysoką dokładność diagnostyczną. W podgrupie 46 pacjentów z rakowiakiem stwierdzili oni 100% czułość i 94-100% swoistość w detekcji guza pierwotnego i przerzutów [28].

Grupa badaczy z Łodzi zwróciła uwagę na skuteczność diagnostyki scyntygraficznej z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w pojedynczych guzkach płuca [176, 177].

W ośrodku poznańskim, w latach 2003-2009 wykonano około 300 badań scyntygraficznych z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC. Dużą część wskazań stanowiły guzy NET. Drugą grupą wskazań stanowiły nowotwory tarczycy: rak rdzeniasty oraz zróżnicowany rak tarczycy. Badania nie były wykonywane standardowo u wszystkich chorych lecz w wyselekcjonowanej grupie pacjentów, u których diagnostyka standardowymi metodami nie dawała jednoznacznych rezultatów. Wśród chorych z ZRT istotnym problemem diagnostycznym jest detekcja ognisk ZRT przy ujemnym wyniku WBS i utrzymujących się podwyższonych stężeniach Tg. Nasze badania potwierdziły, że jedną z możliwości oferuje scyntygrafia peptydowo-receptorowa z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC. Scyntygrafia ta pozwoliła na uwidocznienie ognisk ZRT u 68,6% chorych.

Jedynym znanym doniesieniem na temat zastosowania  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce ZRT jest praca autorów z Innsbrucku, którzy jako twórcy tego radiofarmaceutyku mają największe doświadczenie w tym zakresie. Gabriel i wsp. porównali skuteczność PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG i  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w wykrywaniu niejodochwytnych ognisk ZRT i wykazali wysoką czułość metody scyntygraficznej, która jednak okazała się niższa niż czułość badania PET (odpowiednio 66% i 87,5%) [63].

Natomiast w ośrodku wiedeńskim Rodrigues i wsp. oceniali inny analog SS,  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotyd (ang. *depreotide*), który zastosowali w grupie 10 chorych z niejodochwytną postacią ZRT. Dodatni wynik scyntygrafii uzyskano aż w 9 przypadkach [89]. Pomimo zachęcających rezultatów praca ta nie znalazła dotąd kontynuacji – nie opublikowano dotąd wyników opartych na pełnej analizie statystycznej.

Uzyskane w niniejszej pracy wyniki warto również porównać z publikowanymi dość licznie w latach 1996-2003 ocenami powszechnie dotąd stosowanego oktreatydu znakowanego indem-111 ( $^{111}\text{In}$ ), który uchodził przez wiele lat za złoty standard w ocenie ekspresji receptorów SS różnych guzów. Wyniki scyntygrafii z użyciem  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreatydu (OctreoScan) w grupie chorych z ZRT były bardzo zróżnicowane. Część autorów uzyskała wysoki odsetek dodatnich wyników (72–100%) [82, 83, 178-180]. Inni autorzy dużo gorzej oceniali przydatność tego radiofarmaceutyku (dodatnie wyniki stwierdzano u 20–51% pacjentów), a jego czułość w ocenie ZRT wyraźnie ustępowała czułości radiografii i TK lub PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG [84-86]. Na tak dużą rozpiętość wyników wpłynęła m.in. zróżnicowana, często niska liczebność grup (w cytowanych publikacjach do badań kwalifikowano od 8 [83] do 43 osób [86]), różny stopień zaawansowania ZRT i związane z nim stężenia Tg, a także różnice w protokole rejestracji obrazów i stosowanego sprzętu (gammakamery). Różnice te nie pozwalają też na jednoznaczne porównanie analogów SS znakowanych  $^{111}\text{In}$  i  $^{99m}\text{Tc}$ . W ocenie autora najbardziej zbliżoną pod względem demograficznym publikacją jest praca autorów z Lyonu. Giammarile i wsp. wykonali badanie z użyciem  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreatydu w grupie 43 chorych z ZRT i podwyższonym stężeniem Tg przy bardzo zbliżonych do naszych proporcjach rozpoznania histopatologicznych (20 chorych z rakiem brodawkowatym, 9 z pęcherzykowym i 8 z oksyfilnym). Autorzy ci uzyskali 22 wyniki pozytywne (51%), a więc mniej niż w naszym badaniu z wykorzystaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC [86].

Wprawdzie porównanie dwóch metod scyntygraficznych w dwóch różnych grupach chorych nie uprawnia do wyciągania jednoznacznych wniosków, ale w tym przypadku przewaga analogu SS znakowanego  $^{99m}\text{Tc}$  nad znakowanym  $^{111}\text{In}$  daje się łatwo uzasadnić. Wynika ona głównie z różnicy właściwości fizycznych promieniowania gamma emitowanego przez oba izotopy oraz z różnicy stosowanych aktywności. Z powodu dłuższego okresu półtrwania (67 h) i wyższej energii promieniowania gamma izotopu  $^{111}\text{In}$ , jego stosowanie *in vivo* prowadzi do wielokrotnie wyższej dawki pochłoniętej niż w przypadku  $^{99m}\text{Tc}$ . [20]. Dlatego też zaleca się stosowanie  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreatydu w niższych aktywnościach (około 5 mCi) niż  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (około 20 mCi), co również przyczynia się do gorszych parametrów obrazu uzyskanych przy pomocy OctreoScanu.

W dostępnym piśmiennictwie nie porównywano bezpośrednio tych dwóch technik scyntygraficznych u chorych z ZRT. Nie było to też celem naszej pracy. Co więcej, porównanie takie byłoby trudne z uwagi na niską w naszych warunkach dostępność i wysoki koszt OctreoScanu. Dysponujemy jednak wiarygodnymi analizami porównawczymi wykonanymi u pacjentów z guzami NET. Porównanie obrazów scyntygraficznych wykonanych z użyciem  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreatydu i  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC u tych samych pacjentów wykazało przewagę analogu znakowanego technetem pod względem liczby wykrytych ognisk patologicznych oraz stosunku guz:tło [23-25].

Autorzy zwrócili uwagę, że jedyną wadą badania z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC jest nieco wyższy odsetek wyników fałszywie dodatnich, spowodowanych przez fizjologiczny wychwyty znacznika w jelitach. Ograniczenie to można – ich zdaniem – zminimalizować poprzez wykonanie dwóch akwizycji, np. 2 i 4 h po podaniu znacznika [25].



Uwzględniając te doświadczenia, w naszej Klinice zawsze wykonywaliśmy rutynowo dwie akwizycje: po 2 i po 4 h (do 2006 r.) lub po 3 i po 24 h (od 2007 r.). Ponadto, badanie planarne jest w każdym przypadku uzupełniane o badanie tomograficzne techniką SPECT (do 2007 r.) lub SPECT/TK (od 2008 r.). Co więcej, w naszej ocenie problem fizjologicznej aktywności jelitowej w sposób marginalny dotyczy grupy pacjentów z ZRT, gdyż większość ognisk przerzutowych ZRT lokalizuje się w obrębie szyi i klatki piersiowej, a wyjątkowo poniżej poziomu przepony (przerzuty do kości).

Na wynik SRS w naszym badaniu nie miał wpływu wiek chorego, czas od rozpoznania choroby ani skumulowana aktywność radiojodu. W podgrupie 29 chorych z dodatnim wynikiem scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC stwierdzano natomiast wyższe stężenia Tg w warunkach stymulacji (tabela 3).

U chorych z Tg < 10 ng/ml dodatni wynik SRS występował bardzo rzadko (11%). Podobne wyniki uzyskano dla badania PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG: dodatni wynik uzyskano w 11-13% badanych z ZRT i Tg < 10 ng/ml [58]. Jednakże udoskonalenie skanerów PET oraz wprowadzenie techniki obrazowania hybrydowego PET/TK wpłynęło na poprawę tych parametrów. W pracy opublikowanej przez zespół z Neapolu wynik PET/TK był dodatni w 53% chorych z Tg < 10 ng/ml [69].

Dzięki przeprowadzonej analizie krzywych ROC ustalono, że punkt odcięcia stężenia Tg, dla którego uzyskuje się najwyższe parametry dokładności diagnostycznej, wynosi 120 ng/ml.

## Wznowa miejscowa

W opinii Schlumbergera i Paciniego, miejscowe i regionalne wznowy ZRT występują dwukrotnie częściej niż przerzuty odległe i dotyczą 5-20% chorych. Zwykle wznowy te występują w pierwszych 2-3 latach po leczeniu operacyjnym, ale mogą sporadycznie wystąpić nawet po 10 latach [45].

W naszej grupie wznowę w łożu tarczycy wykryto przy pomocy SRS u 8 chorych. Jak wynika z historii analizowanych przypadków, wznowę miejscową rozpoznano w tej grupie średnio 7 lat po postawieniu rozpoznania histopatologicznego (tabela 1). Opisywane w literaturze wcześniejsze wznowy nie zostały ujęte w niniejszej pracy, gdyż są one zwykle z powodzeniem leczone za pomocą RIT i nie wymagają diagnostyki obrazowej wykraczającej poza rutynowe USG i WBS.

W porównaniu do chorych z przerzutami do węzłów chłonnych i z przerzutami odległymi, stężenie Tg przy wznowie miejscowej było wyraźnie niższe (średnia 37,4 ng/dl, dla różnych typów przerzutów: od 86,6 do 227,0 ng/dl). Wynika to z pewnością z faktu, że wznowa miejscowa stanowi zwykle niewielkie ognisko nowotworowe, gdyż każda większa zmiana jest wcześniej wykrywana przy rutynowej ocenie klinicznej, nawet w warunkach ambulatoryjnych i niezwłocznie poddawana leczeniu chirurgicznemu lub izotopowemu.

Analiza demograficzna chorych ze wznową miejscową wykazała, że średnia wieku chorych ze wznową miejscową była niższa niż chorych z przerzutami odległymi. Wynik taki jest zgodny z obserwacjami autorów francuskich, według których pacjenci poniżej 45 r.ż. mają wyższe ryzyko wznowy miejscowej, natomiast chorzy starsi są obciążeni wyższym ryzykiem przerzutów odległych i gorszym rokowaniem [45, 181].

## Przerzuty do węzłów chłonnych

Przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych stanowią częstą przyczynę podwyższonego stężenia Tg w ZRT po leczeniu operacyjnym i ablacyjnej RIT. Są one wykrywane w większości przy pomocy USG, które jest wykonywane zgodnie z rekomendacjami, przy każdej diagnostyce izotopowej, a także podczas ambulatoryjnego monitorowania przebiegu ZRT. Przerzutowe węzły chłonne są typowo okrągłe, przekraczają 10 mm, mają znacznie obniżoną echogeniczność i tendencję do tworzenia pakietów [44, 48]. Niekiedy przerzuty do węzłów chłonnych szyi pozostają nieuchwytnie w USG. Dotyczy to przerzutów do niepowiększonych węzłów chłonnych lub w sytuacji, gdy procesowi przerzutowemu towarzyszy limfadenopatia szyjna z przyczyn nienowotworowych (np. przebyta infekcja dróg oddechowych).

W badanej grupie u wszystkich chorych z ogniskami wychwyty znacznika sugerującymi obecność przerzutów do węzłów chłonnych szyjnych uzyskano potwierdzenie tego podejrzenia przy pomocy USG oraz BCI.

Pomimo wysokiej skuteczności scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, należy zdać sobie sprawę z ograniczeń metody wynikających z ograniczonej rozdzielczości techniki scyntygraficznej. Z uwagi na zjawisko rozproszenia promieniowania i niedoskonałości techniki rejestracji promieniowania gamma, przestrzenna zdolność rozdzielcza scyntygrafii planarnej wynosi kilka – kilkanaście mm w zależności od odległości ogniska od detektora gammakamery [182]. Dzięki zastosowaniu techniki SPECT możliwe jest obniżenie zdolności rozdzielczej do około 10 mm, a więc do granicy wymiarów, powyżej której węzeł chłonny jest uznawany za podejrzany [48, 182]. Z tych technicznych powodów metoda scyntygraficzna oparta na izotopie  $^{99m}\text{Tc}$  nie może poprawić wykrywalności przerzutowych węzłów chłonnych o wymiarach poniżej 10 mm, chociaż należy podkreślić, że parametry rozdzielczości dla tego radionuklidu są znacznie lepsze niż dla emitującego promieniowanie gamma o wysokiej energii izotopu  $^{131}\text{I}$ . Rola techniki scyntygraficznej w ocenie węzłów chłonnych szyi sprowadza się zatem raczej do diagnostyki różnicowej limfadenopatii szyjnej (węzły przerzutowe vs. odczynowe) i do wskazania węzłów wymagających resekcji. Drobniejsze węzły przerzutowe mogą być wykrywane przy pomocy badania PET/TK, które charakteryzuje się zdolnością rozdzielczą w granicach 5–8 mm [183]. Należy jednak pamiętać, że w ocenie limfadenopatii szyjnej ogromne znaczenie ma prosta i najtańsza technika USG, o ile oparta jest ona o doświadczenie wykonującego USG lekarza i całego ośrodka specjalistycznego.

W tym miejscu należy podkreślić rolę zintegrowanego badania przy użyciu gammakamery SPECT/TK. U jednej z pacjentek w badaniu planarnym uwidoczniono ognisko wychwytu znacznika powyżej łoża tarczycy, które przy takim obrazie zinterpretowane byłoby jako zmiana przerzutowa. Zastosowana w uzupełnieniu technika SPECT/TK wykazała, że ognisko to jest zlokalizowane w ścianie gardła i krtani i odpowiada nieradykalnie usuniętemu naciekowi.

Patologiczny wychwyty analogu SS w śródpiersiu stwierdzono w 13 przypadkach, z których 4 okazały się nie związane z procesem przerzutowym. Wysoki udział wyników fałszywie dodatnich spowodował obniżenie swoistości badania w ocenie śródpiersia. U trzech pacjentek w wieku 18, 27 i 36 lat stwierdzono wychwyty znacznika w grasicy. Doniesienia dotyczące wyniku badań z użyciem OctreoScanu, jak i prace *in vitro* potwierdzają obecność sstr zarówno w komórkach grasicy, jak i guzów grasicy [184, 185]. Wychwyty znacznika w grasicy u pacjentki w wieku 36 lat (#20) przy podwyższonym stężeniu Tg musiał budzić podejrzenie nacieku ZRT w śródpiersiu przednim lub nowotworu grasicy i wymagał weryfikacji histopatologicznej, znane są bowiem przypadki przerzutów ZRT do grasicy [186]. U chorej tej usunięto grasicę – wykluczono obecność komórek nowotworowych w grasicy, rozpoznając jej przerost. U pozostałych chorych (#10, 15) w badaniu TK stwierdzono prawidłową morfologię grasicy i na podstawie dalszej obserwacji wykluczono proces rozrostowy w grasicy. W związku z tym powyższe trzy wyniki sklasyfikowano jako fałszywie dodatnie.

Powyższe przykłady doskonale ilustrują znaczenie zintegrowanych technik obrazowania dla swoistości metody scyntygraficznej. Dane z piśmiennictwa, jak również nasze doświadczenia ze scyntyografią z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, stosowanej nie tylko w nowotworach tarczycy, ale przede wszystkim w guzach NET, wskazują, że technika SPECT/TK powinna być stosowana standardowo we wszystkich tego typu badaniach. [19, 174, 187].

W 60-80% przypadków przerzutowe węzły chłonne wykazują wychwyty  $^{131}\text{I}$ . U pozostałych chorych wykrycie przerzutów do węzłów możliwe jest przy pomocy PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG [188]. Wśród naszych pacjentów badanie PET/TK było wykonywane tylko w niektórych przypadkach, gdyż w okresie zbierania materiału badawczego (czyli do roku 2008) dostępność tej metody w naszym ośrodku była ograniczona. Nie mamy więc możliwości statystycznego porównania SRS z PET/TK.

Grupa 19 chorych z przerzutami do węzłów chłonnych szyi i śródpiersia charakteryzowała się nieco wyższym średnim wiekiem niż całej grupy badanej (65,5 vs. 58,0 lat) i wyższymi stężeniami Tg niż grupa chorych ze wznową miejscową (112 vs. 37 ng/ml). W grupie tej dominował typ brodawkowaty raka tarczycy, stanowiący 63% wszystkich przypadków. Jest to zjawisko zgodne z obserwacjami patomorfologicznymi, według których rak brodawkowaty szerzy się przez inwazję układu chłonnego [189].

## Przerzuty odległe

Przerzuty odległe stanowią główną przyczynę zgonów chorych z ZRT. Mogą one występować już w chwili rozpoznania ZRT, częściej natomiast pojawiają się w okresie 3-4 lat od rozpoczęcia leczenia. Wczesne wykrycie tych zmian daje szansę na skuteczne leczenie i nie wyklucza całkowitego wyleczenia [190]. Problem przerzutów odległych dotyczy stosunkowo niewielkiej grupy chorych. W materiale naszej Kliniki przerzuty odległe w momencie rozpoznania stwierdzono u mniej niż 1% chorych. Odsetek ten wzrasta w późniejszych etapach leczenia wraz z po-

jawieniem się ognisk w płucach lub kościach. Wśród chorych zakwalifikowanych do niniejszego badania przerzuty odległe stwierdzono u 58% chorych. Podobnie jak w innych ośrodkach, dominującą lokalizacją przerzutów były płuca (76%), drugą lokalizacją był kościec (24%). W jednym przypadku raka pęcherzykowego (#29) stwierdzono występowanie przerzutów zarówno w płucach, jak i w kościach (czaszka). U jednej stwierdzono ponadto przerzut do ośrodkowego układu nerwowego. W opublikowanych wieloletnich danych ośrodka w Pizie przerzuty do płuc stwierdzano w 57%, a 24% – do kości [98].

Hematogeny sposób szerzenia się raka pęcherzykowego znalazł odzwierciedlenie w proporcjach rozpoznania: spośród 11 chorych z rakiem pęcherzykowym przerzuty odległe rozpoznano u 9 (81,8%). Rak oksyfilny spowodował przerzuty u 3 z 7 chorych (42,9%), a rak brodawkowaty 12 z 25 (48,0%). Występowanie przerzutów odległych w przypadku raka brodawkowego tłumaczy się rozsiewem po przekroczeniu bariery, jakim jest układ chłonny. Współwystępowanie przerzutów do węzłów chłonnych szyi lub śródpiersia z przerzutami odległymi udokumentowano u 5 chorych.

W niniejszej pracy, u 12 z 19 chorych z potwierdzonymi radiologicznie przerzutami do płuc wykazano gromadzenie analogu SS, u większości chorych w mnogich ogniskach. Porównanie z obrazem TK wykazało jednak, że u 7 chorych z przerzutami o średnicy poniżej 1 cm wychwyty znacznika nie obserwuje się. Badania te sklasyfikowano jako fałszywie ujemne. Brak gromadzenia  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC na obrazach scyntygraficznych nie pozwala oczywiście wyciągnąć wniosku, że drobne przerzuty nie wykazują ekspresji receptorów SS. Fałszywie ujemny wynik badania wiąże się z pewnością z omówionym wcześniej problemem rozdzielczości techniki SPECT. Co więcej, w przypadku zmian zlokalizowanych w klatce piersiowej dodatkowym problemem, obniżającym czułość metody jest ruchomość oddechowa klatki piersiowej. Badanie scyntygraficzne (zarówno planarne, jak SPECT) rejestruje się przez 10–30 minut. W tym czasie pacjent wykonuje normalne ruchy oddechowe, które powodują przesuwanie się zmian w płucach nawet o kilka centymetrów. W rezultacie dochodzi do rozmieszczenia zarejestrowanej aktywności na obszarze znacznie większym od ogniska i do spadku wskaźnika guz:tło. Problem ten dotyczy szczególnie obwodowych i dolnych partii płuc i jest znany zwłaszcza w aspekcie diagnostyki guzków płuca metodą PET/TK. W ostatnich latach zaistniała możliwość ominięcia tej przeszkody przez stosowanie bramki oddechowej instalowanej przy skanerze PET/TK [191, 192]. Pierwsze publikowane doświadczenia z bramkowaniem oddechowym przy gammakamerze SPECT/TK dotyczą jedynie badań kardiologicznych [193].

Pomimo tych ograniczeń, najważniejszym w opinii autora wynikiem przeprowadzonych badań jest wykazanie ekspresji receptorów SS u wszystkich badanych z przerzutami przekraczającymi 1 cm średnicy, co ma znaczenie przy ewentualnej kwalifikacji do leczenia analogami SS.

Analizując wyniki stężeń Tg u pacjentów z przerzutami do płuc, zwraca uwagę wyraźna różnica pomiędzy podgrupami chorych z dodatnim i z ujemnym wynikiem SRS (tabela 3). W przypadku dodatniego wyniku badania stężenie Tg było wyższe (średnia 149 ng/ml vs. 28 ng/dl). Stężenie Tg w dużym stopniu zależy od objętości tkanki nowotworowej. Autorzy francuscy szacują, że 1 g tkanki nowotworowej zwiększa stężenie Tg w warunkach supresji o 0,5–1,0 ng/ml, a wartość ta wzrasta 5–10-krotnie po odstawieniu L-tyroksyny [45, 194]. Ten logiczny związek pomiędzy masą nowotworu a stężeniem jego markera w surowicy wyjaśnia obserwowaną w naszym badaniu różnicę stężeń Tg. Gdybyśmy dla przykładu obliczyli objętość kulistego guza przerzutowego średnicy 2 cm i guzka przerzutowego średnicy 4 mm (5-krotna różnica średnicy), to okaże się, że objętość większego guza jest 125-krotnie ( $5^3 = 125$ ) wyższa od objętości małego guzka. Zakładając teoretycznie (co jest dużym przybliżeniem), że każdy ml tkanki nowotworowej wydziela tę samą ilość Tg w danych warunkach biologicznych, to stężenie Tg u chorego z 25 guzkami płuc średnicy 4 mm byłoby nadal 5-krotnie niższe niż stężenie Tg u pacjenta z pojedynczym przerzutem średnicy 2 cm. Wśród badanych przez nas chorych są przykłady drobnych przerzutów do płuc, przy których stężenie Tg w warunkach stymulacji wynosiło 2–4 ng/ml, a więc nieznacznie powyżej przyjętych wartości prawidłowych (chorzy #2,4,5). Jako, że małe guzki w płucach nie ujawniają się ani w WBS ani w SRS z powodu ograniczeń metody, należy pamiętać o regularnej ocenie radiologicznej płuc chorych z ZRT. Zalecenia takie są oczywiście ujęte w rekomendacjach towarzystw naukowych [44, 47, 195].

Wśród nielicznych chorych z przerzutami do kości, stwierdzono dość dużą zgodność SRS ze scyntygrafią kości. Ogniska zwiększonej przebudowy kostnej zarejestrowane w scyntygrafii kości pokrywały się z ogniskami widocznymi w scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC. Wyjątek stanowiła jedna pacjentka, u której pomimo dodatniego wyniku scyntygrafii kości oraz MR, SRS wypadła negatywnie. Przyczyna tego zjawiska nie jest jasna. Podobny pojedynczy przypadek ujemnego wyniku SRS w przypadku przerzutów do kości znalazł się w grupie chorych z ZRT w pracy Gabriela i wsp. [63]. Natomiast w analizie wykonanej przy pomocy  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu (OctreoScan) wychwyty znacznika zaobserwowano tylko u jednego z 4 chorych z ZRT, u których występowały przerzuty do kości [86]. Wyniki te zdają się potwierdzać wyższość metody z użyciem analogu SS znakowanego  $^{99m}\text{Tc}$ .

Chorzy z przerzutami do kości mieli najwyższe stężenie Tg ze wszystkich podgrup (średnio 227 ng/ml) i stanowili podgrupę o najwyższej medianie wieku (choć różnice nie są statystycznie znamienne z uwagi na małą liczebność podgrupy przerzutów do kości). W innym opracowaniu tendencję do wysokiego stężenia Tg obserwowano

też wśród chorych z jodochwytnymi przerzutami do kości [196]. Niektórzy autorzy podkreślają, że wyższe ryzyko przerzutów do kości wiąże się z rozpoznaniem raka pęcherzykowego [197-199]. Prawdopodobnie tę dostrzegamy również w naszej grupie badanej: wśród 6 chorych z przerzutami do kości aż 4 to pacjenci z rakiem pęcherzykowym, chociaż udział tego rozpoznania w całej grupie był mniejszy niż raka brodawkowatego.

U trzech pacjentów w naszej grupie wykryto ogniska zwiększonego gromadzenia znacznika zlokalizowane wewnątrzczaszkowo. Uzupełnienie diagnostyki o scyntyografię kości oraz MR głowy wykazało: obecność przerzutów do kości czaszki u dwóch pacjentek (#29, 43), pojedynczy przerzut do mózdzku (#23) i oponiak (#25).

Przerzuty do mózgu w przebiegu ZRT są niezwykle rzadkie [200]. W jednym z amerykańskich ośrodków specjalistycznych w ciągu ponad 50-letniej obserwacji zarejestrowano 32 przypadki przerzutów ZRT do mózgu, [201]. Natomiast przerzuty do mózdzku to objaw jeszcze radszy; w międzynarodowej literaturze opisano kilkanaście przypadków przerzutów do mózdzku [202, 203]. Wykryty przez nas w badaniu z użyciem SRS przerzut do mózdzku jest kolejnym przypadkiem kazuistycznym. W związku z tym, że nie było to jedyne ognisko przerzutowe, a pacjentka była w złym stanie ogólnym, zmiany nie operowano i nie uzyskano potwierdzenia histopatologicznego. Podobnie jak pozostałe ogniska przerzutowe u tej pacjentki, przerzut do ośrodkowego układu nerwowego nie wykazywał wychwytu <sup>131</sup>I. Trudności w wykryciu przerzutów wewnątrzczaszkowych ZRT przy pomocy WBS były już opisywane [204, 205]. Biorąc pod uwagę te doświadczenia, należy przypuszczać, że wśród chorych z ZRT leczonych standardowo przy pomocy RIT mogą sporadycznie występować nie rozpoznane, nieme klinicznie przerzuty do mózgu, które nie ujawniają się w obrazach WBS. Wyjątkowa rzadkość tych przerzutów sprawia, że nie ma potrzeby rozszerzania rutynowej diagnostyki o ocenę ośrodkowego układu nerwowego (np. MR).

Ekspresja receptorów SS w komórkach oponiaka została opisana już 25 lat temu przez C. Reubiego. Wykazał on wysoką gęstość tych receptorów, zwłaszcza typu 2 (sstr2) w niemal 100% guzów typu *meningioma* [206]. Zjawisko to znalazło ostatnio zastosowanie w leczeniu nawrotowych postaci oponiaka przy pomocy terapii izotopowej analogami SS znakowanymi itrem-90 oraz do planowania radioterapii oponiaków przy użyciu PET/CT z analogiem SS znakowanym galem-68 [164, 207]. Przebieg oponiaka u chorej z naszej grupy był bezobjawowy. Zmiana została wykryta przypadkowo.

Ogółem wśród 43 poddanych badaniu chorych z ZRT scyntygrafia z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC wykryła dwa tzw. guzy synchroniczne: oponiaka i raka płuca. W piśmiennictwie nie znaleziono danych na temat guzów synchronicznych wykrywanych w SRS. W przypadku badań PET/TK z użyciem <sup>18</sup>F-FDG guzy synchroniczne wykrywa się w 8-10% badań u chorych z rakiem płaskonabłonkowym narządów głowy i szyi [208, 209].

## Wpływ na postępowanie

Postępowanie z chorymi z ZRT i obecnością ognisk nie wykazujących wychwytu <sup>131</sup>I stanowi duży problem z dwóch powodów:

- praktycznego zamknięcia możliwości stosowania najskuteczniejszego i stosunkowo dobrze tolerowanego RIT; odróżnicowanie guza wiąże się z gorszym rokowaniem, głównie z powodu braku możliwości leczenia radiojodem. Ocenia się, że 5-letnie przeżycie u chorych z przerzutami ZRT do płuc wynosi około 60% w przypadku zachowania zdolności do wychwytu <sup>131</sup>I i tylko 30% przy jej braku. [169, 210, 211].
- braku skutecznej alternatywy terapeutycznej, która zapewniłaby zahamowanie rozwoju procesu nowotworowego.

Stosowane klasycznie w onkologii metody: chirurgiczna, radioterapia i chemioterapia często mają w takich przypadkach wiele ograniczeń. Najprostszą możliwością wydaje się leczenie chirurgiczne, jednakże wobec zwykle rozsianego charakteru procesu nowotworowego ta możliwość nie może być brana pod uwagę. Niekiedy stosowana jest radioterapia, ale ta możliwość również ogranicza się do zlokalizowanego procesu (np. pojedyncze przerzuty do kości). Próby chemioterapii ZRT nie dały optymistycznych efektów [45, 49].

W badanej grupie SRS wpłynęła na zmianę postępowania w 16 przypadkach (37,2%), przy czym większość z nich (10 chorych) wpływ ten polegał na udokumentowaniu ekspresji receptorówsstr przed terapią peptydowo-receptorową (PRRT). Jest to wynik niższy niż dla PET/TK z użyciem <sup>18</sup>F-FDG, która według danych literaturowych wpływa na postępowanie w 44-61% [70, 212].

Stosunkowo dobre wyniki diagnostyki obrazowej ZRT z użyciem analogów SS znakowanych różnymi izotopami promieniotwórczymi (<sup>111</sup>In, <sup>99m</sup>Tc, <sup>68</sup>Ga) w powiązaniu z optymistycznymi wynikami leczenia izotopowego guzów NET analogami SS znakowanymi <sup>90</sup>Y lub <sup>177</sup>Lu skłoniły nas do podjęcia próby stosowania PRRT w zaawansowanych przypadkach ZRT. W tym celu spośród 43 chorych zbadanych przy użyciu <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC

wyselekcjonowano chorych, u których niemożliwe było już dalsze leczenie chirurgiczne czy radioterapia i zakwalifikowano ich do PRRT.

Analiza przebiegu i skuteczności PRRT w tej 10-osobowej grupie nie stanowiła celu tej pracy, skrótkowo przedstawiono wyniki tego leczenia. U większości chorych zanotowano progresję wyrażoną dalszym wzrostem Tg oraz powiększaniem się ognisk nowotworowych. Doświadczenie w PRRT na świecie jest coraz większe – leczenie to stosuje coraz większa liczba ośrodków, jednak większość publikowanych danych dotyczy zaawansowanych postaci NET. Informacje na temat skuteczności PRRT w raku tarczycy są skąpe. W ośrodku w Rotterdamie na 5 leczonych pacjentów z ZRT stabilizację uzyskano u 2 chorych, częściową remisję – u 2 i progresję u 1 pacjenta [213]. Wśród 100 chorych leczonych w Innsbrucku tylko 6 stanowili pacjenci z niejodochwytnymi przerzutami ZRT. Ogólnie progresję stwierdzono w 25% przypadków. Autorzy nie informują jednak, jakie wyniki uzyskano wśród chorych z ZRT [214]. Mała liczba publikacji o leczeniu chorych z ZRT przy pomocy PRRT wynika prawdopodobnie z mało obiecujących wyników pilotażowych kuracji PRRT przy jednoczesnym pojawieniu się nowych możliwości terapeutycznych weryfikowanych w szeregu badań klinicznych. Do nowych leków zaliczyć można: inhibitory kinazy tyrozynowej, inhibitory angiogenezy i leki immunomodulujące [49].

## Znaczenie rokownicze

Rokowanie w ZRT jest zasadniczo dobre. Gorsze rokowanie dotyczy jedynie wąskiej grupy pacjentów, u których występuje odróżnicowanie, które ujawnia się w postaci utraty zdolności do gromadzenia jodu. Dochodzi u nich do akceleracji choroby nowotworowej, a standardowe metody postępowania są mniej skuteczne [64]. Według danych amerykańskich, w tej grupie pacjentów prawdopodobieństwo przeżycia 2-letniego wynosi 55% a 10-letniego – 11% [215]. Obecność przerzutów odległych jest istotnym czynnikiem prognostycznym, przy czym obecność tylko przerzutów do płuc daje korzystniejsze rokowanie niż obecność przerzutów do innych narządów (przeżycie 5-letnie 69% vs. 36%) [216]. Pośród pacjentów z przerzutami odległymi wyższe prawdopodobieństwo przeżycia zaobserwowano w przypadku przerzutów jodochwytnych niż niejodochwytnych [68, 217]. Wczesne wykrycie niejodochwytnych przerzutów ZRT jest więc dlatego istotne, że daje ono możliwość identyfikacji chorych szczególnie obciążonych, u których zastosowanie odpowiednio agresywnego leczenia pozwoliłoby na zwiększenie szans przeżycia.

Na podstawie uzyskanych przez nas wyników można stwierdzić, że SRS jest jedną z metod, która pozwala na wykrycie przerzutów nie wykazujących wychwytu  $^{131}\text{I}$ , jednak ocena metodą krzywych Kaplana-Meiera nie potwierdziła jej znaczenia rokowniczego. W piśmiennictwie nie ma danych na temat wpływu scyntygrafii z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$  w ocenie rokowania w ZRT, ponieważ jest to technika relatywnie nowa. Wyniki nasze można jednak porównać z wynikami uzyskanymi przy pomocy  $^{111}\text{In-DTPA-oktreotydu}$ . W pracy autorów holenderskich, u chorych z intensywnym wychwytem  $^{111}\text{In-DTPA-oktreotydu}$  w ogniskach ZRT prawdopodobieństwo przeżycia 10-letniego wynosiło 33%, a u chorych z negatywnym wynikiem badania – 100% [81]. Grupa badana była mniej liczna niż nasza (23 chorych). Możliwe, że na tak wyraźne zróżnicowanie miała wpływ obecność w grupie chorych z dodatnim wynikiem SRS kilku pacjentów z niezwykle wysokimi stężeniami Tg (powyżej 100 000 ng/ml). Takich chorych w naszej populacji nie było.

Znaczenie SRS w ocenie rokowniczej wymaga dalszych badań z uwzględnieniem wpływu innych czynników. Wydaje się jednak, że rola SRS w tym zakresie nie powinna być tak wyraźna jak badania PET z użyciem  $^{18}\text{F-FDG}$ . Jak wynika z danych uzyskanych na podstawie badań PET w wielu nowotworach, również w ZRT, stopień metabolizmu glukozy w guzie jest funkcją jego agresywności [68]. Zależność dynamiki rozwoju ZRT od ekspresji receptorów sstr wydaje się nie być tak jednoznaczna.

## Rak rdzeniasty tarczycy

RRT należy do rzadkich nowotworów. Według danych amerykańskich stanowi on 4% wszystkich nowotworów tarczycy [46]. Stosunkowo rzadkie występowanie RRT ilustrują dane warszawskiego Centrum Onkologii, gdzie w latach 1997–2005 zarejestrowano 212 przypadków tego nowotworu [218]. W opublikowanej ostatnio metaanalizie oceniono, że utajone ogniska RRT występują w 0,14% przypadków badań pośmiertnych (dla porównania rak

brodawkowaty w aż 7,6%) [219]. Niewielka liczba przypadków RRT sprawia, że badania nad tą chorobą koncentrują się w dużych ośrodkach naukowych, a zdobyte w tych ośrodkach doświadczenia przedstawiane są w piśmiennictwie z zakresu wielu dziedzin medycyny (endokrynologii, onkologii, medycyny nuklearnej, radiologii, chirurgii i genetyki) [94]. Ponadto, nawet te niezbyt liczne populacje chorych są niejednolite ze względu na występowanie formy sporadycznej i kilku postaci dziedzicznych RRT. Kwestie epidemiologiczne i odrębność kliniczna RRT sprawiają, że w przeciwieństwie do ZRT i innych, częstszych nowotworów jak rak piersi lub płuca, w RRT nie można wskazać jednakowego standardu postępowania pooperacyjnego dla wszystkich chorych. Dotyczy to zarówno metod leczenia uzupełniającego (radio- i chemioterapia), jak i diagnostyki.

Jednym z głównych problemów diagnostycznych w ocenie chorych z RRT poddanych leczeniu chirurgicznemu jest detekcja ognisk RRT w sytuacji, gdy podwyższony poziom markerów nowotworowych (bCT, sCT i CEA) wskazuje na niepełną remisję, wznowę lub obecność przerzutów [108]. Tyreoidektomia i resekcja węzłów chłonnych szyi jest jedyną skuteczną metodą leczenia RRT. Tak zwana całkowita remisja biochemiczna, zdefiniowana jako normalizacja stężeń CT i CEA występuje u 34-44% operowanych chorych. Dla pozostałej większości pacjentów, u których stężenia markerów są nadal podwyższone, leczenie chirurgiczne pozostaje nadal najskuteczniejszą metodą leczenia [153]. Interwencja chirurgiczna ma szanse powodzenia tylko wtedy, gdy chirurg otrzyma precyzyjną informację na temat umiejscowienia ognisk wznowy lub przerzutów. Dlatego możliwie wczesne wykrycie ognisk nowotworowych jest istotne w kontekście szans na wyleczenie i rokowanie co do życia.

Stwierdzona w badaniach *in vitro* ekspresja receptorów sstr w komórkach RRT stanowi podstawę patofizjologiczną do stosowania analogów SS w diagnostyce RRT. Metodą immunohistochemiczną ekspresję przynajmniej jednego z podtypów receptorów SSTR wykazano w 85% przypadków RRT [220, 221]. W niniejszej pracy analizowano przydatność znakowanego technetem-99m analogu SS, <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce RRT.

## Badana populacja

W ciągu 5 lat wykonano 81 badań scyntygraficznych u 70 chorych z RRT. Z analizy bazy Medline wynika, że jest to największa opisana grupa chorych poddanych scyntygrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC. W pierwszym doniesieniu wstępnym Parisella i wsp. donosili o możliwej przydatności tego radiofarmaceutyku na podstawie badań wykonanych u 5 chorych z RRT [140]. Ostatnio, ten sam zespół opublikował szersze opracowanie dotyczące zastosowania <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC w detekcji ognisk guzów neuroendokrynych. Do grupy 50 chorych z NET zaliczono również 10 pacjentów z RRT [222].

W dostępnym piśmiennictwie poza rakami tarczycy analizuje się również zastosowanie tego radiofarmaceutyku w guzach NET i guzkach płuca [175-177, 223-225].

W badanej populacji 70 chorych, u 20 osób rozpoznano formę dziedziczną. Udział dziedzicznej postaci RRT jest zbliżony do statystyk znanych z piśmiennictwa [45, 226].

Badana grupa nie jest jednorodna pod względem stadium choroby, w którym przeprowadzano diagnostykę. Największą grupę stanowiło 47 chorych z pooperacyjną hiperkalcytoninemią, zaliczonych do grupy B. Byli to właśnie ci pacjenci, dla których metoda swoistego obrazowania ognisk RRT jest szczególnie potrzebna. Celem zastosowanej metody scyntygraficznej było detekcja ognisk przerzutowych przy planowanym uzupełniającym leczeniu chirurgicznym, a przy rozsianym procesie – kwalifikacja do leczenia analogami SS (znakowanymi lub tzw. zimnymi).

U 14 chorych (grupa A) badanie wykonano przed leczeniem operacyjnym, w chwili postawienia rozpoznania. Grupa ta jest mniej liczna niż grupa B. W ocenie autora jest to związane z tym, że w wielu przypadkach rozpoznanie RRT stawiane jest dopiero po wykonanym zabiegu częściowej lub całkowitej resekcji gruczołu tarczowego. Do badania zakwalifikowani zostali jedynie ci chorzy, u których:

- wcześniej rozpoznano zespół MEN2a; pacjenci ci byli już pod opieką Kliniki i wystąpienie RRT można było przewidzieć;
- rozpoznanie RRT postawiono przed zabiegiem na podstawie badania cytologicznego (BCI);
- rozpoznanie RRT było wysoce prawdopodobne z powodu wysokiego stężenia bCT.

Oznaczenie bCT w przypadku choroby guzkowej tarczycy jest zalecane przez niektórych endokrynologów [227], ale – jak wynika z obserwacji na naszym materiale – jest w Polsce wykonywane jedynie sporadycznie. W ostatnich polskich rekomendacjach dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy oznaczanie CT jest zalecane w każdym przypadku klinicznego podejrzenia RRT oraz u nosicieli mutacji RET, natomiast wśród pozostałych chorych badanie to uznane zostało jako „użyteczne” lecz nie bezwzględnie zalecane [47].

U części chorych należących do grupy A przedoperacyjne bCT było stosunkowo niskie ( $< 100$  ng/dl), a wskazaniem do tyreoidektomii było patologiczne sCT (w teście z pentagastryną) lub podwyższone CEA. Dotyczy to szczególnie 3 młodych chorych z zespołem MEN2a, u których resekcja tarczycy była wskazana z powodu bardzo wysokiego ryzyka RRT.

Grupę C utworzyło 13 chorych po leczeniu operacyjnym RRT, u których oznaczenia markerów (bCT, sCT, CEA) wskazywały na całkowitą remisję biochemiczną. W początkowej fazie wykonywania scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, tzn. w latach 2004–2005, do badania kwalifikowano rutynowo wszystkich chorych z RRT, którzy byli hospitalizowani w Klinice w celu oceny skuteczności leczenia chirurgicznego. W trakcie hospitalizacji w krótkim czasie wykonywano cały szereg badań laboratoryjnych i obrazowych. Z powodów technologicznych i ekonomicznych wyniki oznaczeń radioimmunologicznych (bCT, sCT) uzyskiwano zwykle po kilku dniach lub tygodniach, a więc już po wykonaniu SRS. W ten sposób w niewielkiej części badanej populacji badanie SRS zostało wykonane w okresie całkowitej remisji biochemicznej. W późniejszym okresie sposób postępowania w Klinice został zmodyfikowany i do SRS kwalifikowano już tylko chorych z hiperkalcytoninemią. Utworzona w ten sposób grupa chorych posłużyła jako grupa kontrolna, która była niezbędna do oceny fizjologicznego rozmieszczenia radiofarmaceutyku u pacjentów po tyreoidektomii.

Należy też zwrócić uwagę na to, że dla celów niniejszej pracy grupy kontrolnej nie można było utworzyć z grupy osób zdrowych, ponieważ, jak wiemy z badań SRS wykonywanych u chorych z NET, w prawidłowej tarczycy obserwuje się fizjologiczny wychwyty  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC. Zatem dla chorych z rakiem tarczycy grupa kontrolna powinna się składać z osób po tyreoidektomii.

Grupa C posłużyła również jako grupa kontrolna dla populacji pacjentów z ZRT, ponieważ nie dysponowaliśmy wynikami badań scyntygraficznych u pacjentów z ZRT i prawidłowym Tg, a tworzenie nowej grupy kontrolnej złożonej z pacjentów po tyreoidektomii z powodu ZRT uznano za nie w pełni uzasadnione z przyczyn etycznych, medycznych i ekonomicznych.

Grupy A, B i C porównano pod względem struktury płci, wieku i stężeń oznaczanych parametrów.

Średnia wieku w grupie B była wyższa niż w grupie C (ryc. 15). Różnica ta wynika z zakwalifikowania do grupy C stosunkowo wysokiej liczby chorych z zespołem MEN2a, u których tyreoidectomię wykonywano już w dzieciństwie lub młodości. Bardzo niskie stężenia bCT, sCT i CEA w grupie C w porównaniu do grup A i B (ryc. 16–18) są oczywiście pochodną omówionych powyżej kryteriów kwalifikacyjnych grupy C. Różnice tych parametrów między grupami A i B nie były statystycznie znamienne, chociaż, jak pokazują ryc. 16–18, widoczna była tendencja do wyższych stężeń bCT, sCT i CEA u chorych w okresie przedoperacyjnym.

Zgodnie z oczekiwaniem, płeć chorych nie wpływała na zachowanie się oznaczanych parametrów laboratoryjnych.

Dostępne narzędzia statystyczne pozwoliły na zbadanie ewentualnych związków pomiędzy wiekiem, czasem od tyreoidektomii (OP-T) i oznaczanymi parametrami laboratoryjnymi w skali całej badanej populacji, jak i w poszczególnych podgrupach.

W populacji chorych z RRT nie wykazano korelacji wieku z żadnymi mierzonymi parametrami. Natomiast w grupie A wykazano dodatnią korelację wieku z bCT i CEA. Korelacja ta odzwierciedla zróżnicowany skład grupy A. Znaleźli się w niej zarówno chorzy młodzi z zespołem MEN2a, którzy byli monitorowani pod kątem rozwoju RRT i byli kwalifikowani do tyreoidektomii już przy stosunkowo niewielkim wzroście bCT i CEA, jak też chorzy starsi ze sporadyczną postacią RRT, u których chorobę rozpoznawano w dość zaawansowanym stadium, przy wysokich stężeniach markerów.

Brak korelacji wieku oraz OP-T z poszczególnymi parametrami wskazuje, że „biochemiczna wznowa” RRT może wystąpić u chorego w każdym wieku i w każdym okresie po zabiegu. Natomiast nieco zaskakujący w grupie B brak korelacji CT-DT z tymi parametrami pokazuje, że nawet wysokie stężenia bCT i CEA nie muszą się wiązać z ciągłą progresją i możliwa jest wieloletnia stabilizacja choroby.

Zarówno w całej populacji, jak i w poszczególnych grupach zanotowano korelację stężeń bCT i sCT oraz bCT i CEA (ryc. 19, 20). Odzwierciedla to znaną z kliniki obserwację, że wzrost stężenia CT w teście z pentagastryną jest tym wyższy, im wyższe wartości wyjściowe oraz że większości przypadków hiperkalcytoninemii towarzyszy wysokie stężenie CEA.

## Scyntygrafia receptorowa

Z powodu heterogenności populacji nie analizowano wyników SRS w całości populacji lecz oddzielnie w każdej z grup, koncentrując się szczególnie na grupie B, w której SRS ma szczególne znaczenie ze względu na poszukiwanie

ognisk RRT w stadium pooperacyjnej hiperkalcytoninemii. Niezależnie od tego pełna analiza grup A i C nie była możliwa z uwagi na niewielkie liczebności.

Komórki C tarczycy wydzielają CT i CEA. Zdolność do syntezy i magazynowania CT w pęcherzykach komórki te zachowują również po transformacji nowotworowej w kierunku RRT. Wyrzut zgromadzonej w pęcherzykach CT można uzyskać przez podanie pentagastryny lub wapnia [228]. Dzięki temu możliwe jest monitorowanie przebiegu RRT za pomocą pomiarów bCT i sCT. Związane z błoną komórkową białko CEA jest wydzielane do krwiobiegu przez komórkę RRT w dość stałym tempie. Stężenia bCT i CEA wykazują wyraźną korelację z wielkością guza pierwotnego (przed tyreoidektomią) oraz z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych i odległych [103, 228, 229].

Jak przedstawiono w tab. 14 i na ryc. 21, stężenia bCT oraz CEA w znacznym stopniu determinowały wynik SRS. Jest to zgodne z oczekiwaniami i obserwacjami, według których poziom markera zależy od masy ognisk nowotworowych. Jak ocenili Wells i wsp., obecność 1 cm<sup>3</sup> guza powoduje wzrost bCT o 1000 pg/ml [230]. Natomiast w przypadku stężenia sCT różnica pomiędzy chorymi z dodatnim i ujemnym wynikiem SRS nie była statystycznie istotna, ale zarówno w grupie A, jak i B widoczna jest tendencja do wyższych stężeń sCT wśród pacjentów z dodatnim wynikiem SRS.

Zgodnie z wytycznymi, pomiar bCT powinien zostać przeprowadzony 2–3 miesiące po tyreoidektomii [91, 94]. Niewykrywalny poziom bCT w tym okresie z wysokim prawdopodobieństwem wskazuje na osiągnięcie całkowitej remisji. Można ją potwierdzić przez utrzymywanie się niskich stężeń CT po stymulacji pentagastryną [103]. W takiej sytuacji żadna dalsza diagnostyka nie jest konieczna, a oznaczenia bCT powinny być powtarzane co 6 miesięcy przez okres 2–3 lat, a następnie co roku [91]. Chorzy, którzy osiągnęli całkowitą remisję biochemiczną po tyreoidektomii mają znikome ryzyko (około 3%) późniejszej wznowy [104].

Pacjenci z wykrywalnym stężeniem bCT lub sCT nie mogą być uznani za wyleczonych. Jednakże, jak uważa Pacini i wsp., w przypadku bCT nie przekraczającym 150 pg/ml techniki obrazowania nie dają możliwości wykazania ogniska RRT. Ta, przełożona na wytyczne ATA, obserwacja sprawdza się częściowo w naszym badaniu, chociaż na 21 badań wykonanych przy bCT nie wyższym od 150 pg/ml jednak w 7 przypadkach (czyli 33,3%) w SRS udało nam się zidentyfikować ogniska patologiczne. Były to we wszystkich przypadkach ogniska w węzłach chłonnych, potwierdzone również przez USG szyi. Natomiast u chorych z bCT > 150 pg/ml konieczne jest poszukiwanie ognisk przerzutowych. Do tego celu zaleca się różne techniki radiologiczne i izotopowe: TK klatki piersiowej, szyi, USG lub MR wątroby, scyntyografię kości, MR kości, PET z użyciem <sup>18</sup>F-FDG lub <sup>18</sup>F-DOPA [91, 94].

Nasze dane wspierają zatem zalecenia ATA, według których, u chorych z hiperkalcytoninemią pooperacyjną < 150 pg/ml, diagnostyka obrazowa powinna być ograniczona do dokładnej oceny USG, ewentualnie BAC, ponieważ przy tych poziomach markera przerzuty odległe występują bardzo rzadko [91, 110]. W naszej populacji najniższe bCT u chorego z przerzutami odległymi (#72) wynosiło właśnie 153 pg/ml!

W niektórych publikacjach do oceny dynamiki procesu nowotworowego stosuje się czas podwojenia stężenia CT (CT-DT) oraz CEA. Według danych ośrodka paryskiego, u chorych z CT-DT krótszym niż 25 miesięcy występują cechy progresji morfologicznej mierzonej według kryteriów RECIST w obserwacji rocznej, natomiast przy dłuższym CT-DT obserwowano stabilizację [231]. W innym opracowaniu CT-DT krótszy od 6 miesięcy kojarzył się ze znacznie zwiększoną śmiertelnością (75%) w obserwacji 5-letniej [232]. Podobne związki CT-DT z rokowaniem stwierdzono również w materiale ośrodka w Gliwicach [233]. W naszej populacji też widoczna jest tendencja do krótszego czasu CT-DT u chorych z pozytywnym wynikiem SRS (13,7 vs. 34,0 mies.), jednak z uwagi na duże zróżnicowanie wyników CT-DT nie stwierdzono statystycznej istotności tej różnicy. Niewykluczone jednak, że brak jednoznacznej zależności między CT-DT a wynikiem SRS wynika stąd, że SRS nie jest techniką obrazującą dynamikę procesu nowotworowego lecz odzwierciedla aktualny stan zaawansowania choroby, a ekspresja receptorów somatostatynowy w ogniskach RRT nie zależy od onkologicznej agresywności choroby. Pośrednie potwierdzenie tej konkluzji znajdujemy w zaobserwowanym w niniejszej pracy braku znaczenia rokowniczego SRS. Dynamika procesu ma silniejszy związek z wynikiem badania PET z użyciem <sup>18</sup>F-FDG, gdzie przy krótszym CT-DT obserwowano wyższe wartości SUV<sub>max</sub> [231]. Z powodu małej liczby dostępnych seryjnych oznaczeń CEA w badanej populacji, w niniejszej pracy nie przeprowadzono analizy czasu podwojenia stężenia CEA.

Szczególnie ważnym z praktycznego punktu widzenia było ustalenie, przy jakim stężeniu bCT i CEA oceniana metoda scyntygraficzna wykazuje najwyższą wartość diagnostyczną, czyli przy jakich stężeniach szczególnie warto zalecać SRS. Było to możliwe przy zastosowaniu krzywych ROC, które wykreślono zarówno dla całej populacji, jak i dla grupy B. Największe pole pod krzywą uzyskano dla stężenia bCT = 210 pg/ml i dla CEA = 8–9 ng/ml, a zatem wartości te możemy uznać za graniczne, powyżej których warto rozważyć wykonanie SRS u chorego z pooperacyjną hiperkalcytoninemią.

W dostępnej literaturze nie znaleziono podobnych danych na temat optymalnych stężeń markerów w odniesieniu do scyntyigrafii z użyciem <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, gdyż nie przeprowadzono dotąd oceny scyntyigrafii z analogami SS w RRT na tak licznej grupie. Dla porównania w badaniu oceniającym <sup>111</sup>In-DTPA-oktreotyd (OctreoScan) u 24 chorych z zaawansowanym RRT badanie było dodatnie tylko w 9 przypadkach, przy czym najniższe



stężenie bCT dla wyniku dodatniego wynosiło 1080 pg/ml, a CEA – 5 ng/ml [82]. W opublikowanej niedawno pracy scyntygrafia z  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydem była dodatnia w 31% przypadków RRT, przy czym dodatni wynik SRS występował znamiennej częściej przy bCT > 800 pg/ml (czułość 67%, swoistość 85%) [234].

## Porównanie z innymi badaniami

Dzięki zastosowaniu kilku metod izotopowych do diagnostyki pooperacyjnej hiperkalcytoninemii w badanej populacji możliwe było porównanie tych metod z SRS. Poszczególne metody stosowane były tylko u części chorych. Dlatego analiza porównawcza możliwa była w ramach ograniczonych liczbowo podgrup pacjentów.

W niewielkiej podgrupie 6 pacjentów, u których przed wykonaniem scyntygrafii z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wykonano badanie z użyciem standardowego dotąd  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu, czułość obu technik była identyczna (4 wyniki prawdziwie dodatnie w obu przypadkach), chociaż u 2 chorych stwierdzono niezgodność wyników obu badań. Takie różnice w wynikach obu badań opartych na analogach SS stwierdzano również u 22% chorych z różnymi rozpoznaniem w pracy Gabriela i wsp. [25].

W naszej pracy mała liczba dostępnych scyntygrafii z OctreoScanem wynika jej z niskiej dostępności w polskich warunkach i wysokiego kosztu badania. Uniemożliwia to wysunięcie poważniejszych wniosków porównujących obie techniki. Dane z piśmiennictwa dotyczące czułości  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu w diagnostyce RRT są bardzo rozbieżne i mieszczą się w granicach od 25 do 78%, co wynika z niskiej liczebności i różnego doboru chorych [134-138, 234]. Czulość badania w naszej pracy wyniosła 63,4%, co pozwala przypuszczać, że czulość badania z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC nie jest gorsza od  $^{111}\text{In}$ -DTPA-oktreotydu.

Porównując uzyskane wyniki badań wykorzystujących ekspresję receptorów sstr, warto zwrócić uwagę na najnowszą i najbardziej obiecującą technikę: PET/TK z użyciem analogów SS znakowanych galem-68. Metoda ta, oparta na stosowaniu generatora germanowo-galowego ( $^{68}\text{Ge}/^{68}\text{Ga}$ ) okazała się niezwykle przydatna w ocenie guzów NET zlokalizowanych poza tarczycą, o czułości sięgającej 96% [235-239]. W pierwszej opublikowanej pracy oceniającej tą metodę u 18 pacjentów z RRT, Conry i wsp. stwierdzili czulość PET/TK z użyciem  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE na poziomie 72,2%. Co więcej, PET/TK z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG w tej samej grupie wykazywał czulość nieco wyższą, tj. 77,8% [240]. W opublikowanym niemal jednocześnie doniesieniu wstępnym zespołu z Kielc, PET/TK z użyciem  $^{68}\text{Ga}$ -DOTA-TATE był dodatni u dwóch spośród 8 chorych z RRT. Pacjenci ci mieli najwyższe stężenia bCT w badanej grupie, wynoszące 500–720 pg/ml [241].

Scyntygrafia z użyciem  $^{131}\text{I}$ -MIBG wykorzystuje inny mechanizm wychwyty niż SRS. Metoda ta ma szczególne znaczenie u chorych z zespołem MEN2a, ponieważ charakteryzuje się ona wysoką czulością w detekcji guza chromochłonnego. W naszej populacji możliwe było porównanie obu badań w podgrupie 11 chorych. Czulość badania z użyciem  $^{131}\text{I}$ -MIBG wyniosła 36,4%. Jest to zgodne z danymi prezentowanymi przez innych autorów [120-122]. Wśród 11 chorych, tylko u jednego stwierdzono ognisko patologicznego wychwyty  $^{131}\text{I}$ -MIBG przy jednocześnie ujemnym wyniku SRS. Dlatego, w opinii autora, badanie z użyciem  $^{131}\text{I}$ -MIBG nie powinno być wykonywane w RRT, za wyjątkiem wybranych przypadków rodzinnej postaci choroby, wymagających jednoczesnej oceny rdzenia nadnerczy, a także w rzadkich przypadkach, w których z powodu braku innych możliwości terapeutycznych rozważane jest leczenie radioizotopowe z użyciem  $^{131}\text{I}$ -MIBG.

Mechanizm wychwyty  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA przez komórki nowotworowe nie jest w pełni poznany. Prawdopodobnie uczestniczy w nim kotransporter sodowo-fosforanowy typu III (NaPi III) [242]. Ze względu na dobrą dostępność i niski koszt scyntygrafia z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA była wykonana w dość dużej podgrupie 26 chorych, uzyskując 12 wyników dodatnich. W podgrupie tej jednocześnie stwierdzono 16 dodatnich wyników SRS, co wskazuje na niewielką przewagę SRS. Czulość badania z użyciem Tc(V)-DMSA wyniosła w naszej podgrupie 52,2% i była zbliżona do danych literaturowych [126–128] i wyraźnie niższa od czułości SRS (69,6% w badanej podgrupie, 63,4% w całej badanej populacji). Bliższe porównanie obu technik (tab. 18) wykazało, że w większości przypadków (15/26) wyniki obu badań były identyczne. Jednak w pozostałych przypadkach uzyskane wyniki były komplementarne, co wynika z różnych mechanizmów wychwyty radiofarmaceutyku [243]. Dlatego obie metody mogą być stosowane komplementarnie.

PET z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG jest wysoce przydatnym narzędziem w diagnostyce wielu chorób nowotworowych. Czulość tej metody w detekcji ognisk raka płuca i chłoniaków mieści się w granicach 96-100%. Jego znaczenie w RRT nie jest tak jednoznaczne. Według różnych danych czulość metody wynosi od 50 do 78% [110, 146-148, 234].

Na podstawie krzywych ROC stwierdzono, że dodatni wynik PET występuje istotnie częściej przy bCT > 400 pg/ml [234]. W naszym badaniu punkt odcięcia dla SRS był położony na niższym poziomie bCT > 210 pg/ml.

W niniejszej pracy dysponowaliśmy wynikami badania PET/TK tylko w podgrupie 21 pacjentów. Jest to spowodowane tym, że większość materiału pochodzi sprzed 2008 roku, kiedy dostępność badania PET w naszym ośrodku była bardzo ograniczona. Ze względu na brak wyników prawdziwie ujemnych i fałszywie dodatnich obliczenie czułości metody PET nie było możliwe. Dodatni wynik PET/TK uzyskano tylko w 38% badań (8 chorych), podczas gdy w tej samej podgrupie czułość SRS wynosiła 45%. Tak niskie parametry obu metod mogą być efektem specyficznej selekcji pacjentów kierowanych na PET/TK. Z powodu niskiej dostępności i wysokiego kosztu metody, stosowano ją głównie w wybranych przypadkach, kiedy dostępne metody radiologiczne lub izotopowe nie pozwalały na określenie przyczyny hiperkalcytonemii. Badania nie wykonywano natomiast w sytuacji znacznie podwyższonego bCT i obecności znanych przerzutów odległych, ponieważ badanie PET nie miałoby prawdopodobnie wpływu na dalsze postępowanie. W praktyce badanie PET wykonywano więc często u chorych ze stosunkowo niskimi stężeniami markerów. Wśród chorych skierowanych na PET/TK było aż 8 pacjentów z bCT poniżej 150 ng/ml. Właśnie wśród tych chorych występowało dużo wyników ujemnych. Według rekomendacji, które opublikowano już po zakończeniu zbierania materiału klinicznego do tej pracy, PET i inne metody diagnostyki obrazowej zaleca się u chorych ze stężeniami bCT przekraczającymi 150 pg/ml [94].

Niską liczbę wyników dodatnich PET/TK z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG opisują również autorzy holenderscy – na 17 chorych z różnymi poziomami bCT dodatni wynik PET uzyskano tylko u czterech (23,5%). Chorzy ci wyróżniali się krótkim CT-DT, wynoszącym poniżej 12 miesięcy [153].

W ostatnich latach zwraca się uwagę na rolę innych znaczników pozytonowych w diagnostyce RRT. Wśród nich szczególną rolę przypisuje się  $^{18}\text{F}$ -dihydroksyfenyloananie ( $^{18}\text{F}$ -DOPA). Wychwyty tego związku przez komórki RRT i guzów NET spowodowany jest przez zwiększoną aktywność układów transportujących aminokwasy (large amino acid transporter 1 – LAT1) [244]. Czulość tej metody szacuje się na 62–81%. Jednak i w przypadku tych technik ograniczeniem są niskie stężenia bCT – najlepsze wyniki uzyskuje się przy bCT powyżej 500 pg/ml [152, 153, 245].

Innym znacznikiem, stosowanym do badań PET w RRT jest  $^{11}\text{C}$ -metionina. W grupie 16 pacjentów czułość PET/TK z użyciem  $^{11}\text{C}$ -metioniny wyniosła 63% i była identyczna jak w przypadku  $^{18}\text{F}$ -FDG [246]. Autorzy zwracają uwagę na lepsze efekty badania PET z  $^{11}\text{C}$ -metioniną w detekcji przerzutowych węzłów chłonnych szyi i na trudności z identyfikacją ewentualnych przerzutów do wątroby z powodu wysokiej fizjologicznej aktywności w tym narządzie.

Obserwacja piśmiennictwa dotyczącego roli metod obrazowych w RRT prowadzi do wniosku, że nie wynaleziono dotąd optymalnego znacznika izotopowego. Okresowo pojawiają się doniesienia o nowych związkach, które mogą przyczynić się do detekcji ognisk RRT u wszystkich chorych z hiperkalcytonemią pooperacyjną. Zebrane następnie doświadczenia pokazują, że czułość i swoistość tych metod jest daleka od ideału, rzadko przekraczając 70%. Jak wynika z naszych doświadczeń, radiofarmaceutyk  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC cechujący się czułością 63,4% i swoistością 61,1%, nie odbiega istotnie od innych stosowanych technik.

Zatem diagnostyka pooperacyjna u chorych z RRT musi opierać się na komplementarnym stosowaniu różnych technik obrazowania. W opinii autora, o kolejności ich stosowania powinny decydować: dostępność, narażenie na promieniowanie jonizujące oraz koszt. Opierając się na tej hierarchii, pierwszeństwo mają oczywiście badania USG (szyja, jama brzuszna) i TK (klatka piersiowa) lub MR, następnie badania scyntygraficzne ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC, ewentualnie  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA), a dopiero na końcu PET/TK ( $^{18}\text{F}$ -DOPA,  $^{18}\text{F}$ -FDG). Jak wskazują dane z piśmiennictwa [91, 94, 110], potwierdzone w naszym materiale, przerzuty odległe u chorych ze stężeniami bCT poniżej 150 pg/ml występują rzadko. Dlatego w tej grupie pacjentów badania obrazowe powinny skupiać się na ocenie okolicy szyi pod kątem wznowy miejscowej i przerzutowych węzłów chłonnych. Scyntygrafia z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC może być pomocna również w tym aspekcie, zwłaszcza gdy USG nie pozwala na jednoznaczne wskazanie ogniska RRT w obrębie szyi.

## Wpływ na postępowanie

Dodatni wynik SRS potwierdza ekspresję receptorów sstr w wykrytych ogniskach RRT. Obecność sstr w ogniskach nowotworowych wykorzystuje się w leczeniu przy użyciu analogów SS znakowanych emiterami promieniowania beta (PRRT). [163, 166]. Jak wynika z danych pochodzących z najbardziej doświadczonej w tym leczeniu ośrodków, skuteczność PRRT jest stosunkowo niska. Wśród 21 chorych z RRT leczonych  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC

w ośrodku mediolańskim częściową odpowiedź uzyskano u 5 chorych, a całkowitą u 1 osoby (wskaźnik odpowiedzi 29%) [163]. Podobny wynik osiągnięto w ośrodku w Bazylei, gdzie na odpowiedź uzyskano u 9 z 31 chorych (29%). W dłuższej obserwacji u pacjentów, u których uzyskano częściową odpowiedź na PRRT, zanotowano dłuższy czas przeżycia [166].

W naszej grupie PRRT przeprowadzono tylko u jednej pacjentki. Po 4 kursach terapii  $^{90}\text{Y}$ -DOTA-TOC uzyskano stabilizację zarówno w ocenie morfologicznej (TK), scyntygraficznej (SRS), jak i biochemicznej (bCT).

Ponadto w 21,3% przypadków scyntygrafia z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wpłynęła na postępowanie poprzez wykrycie nowych ognisk RRT, co pozwoliło na zaplanowanie odpowiedniego leczenia chirurgicznego lub RT.

Powtórne leczenie operacyjne jest główną metodą terapii wznowy miejscowej i regionalnej. W przypadku niecałkowitej resekcji zmiany pierwotnej konieczna jest retyreoidektomia [91]. Częstą przyczyną wznowy w węzłach chłonnych szyi jest nieradykalność pierwotnego zabiegu i niepełna limfadenektomia [247]. Problemy te mogą wynikać z niedostatecznego doświadczenia zespołu operującego. Dlatego zaleca się, by operacje raka tarczycy przeprowadzono w sposób scentralizowany, w wytypowanych ośrodkach dysponujących odpowiednio wyszkolonym personelem. [94]. Często zdarza się również, że chirurg operujący wole guzkowe nie spodziewa się rozpoznania RRT i z tego powodu nie wykonuje resekcji regionalnych węzłów chłonnych [248].

W przypadku utrzymywania się podwyższonych stężeń markerów po leczeniu operacyjnym zaleca się adiuwantową RT. Pozwala ona na zmniejszenie ryzyka kolejnych wznów o 30-50% [154].

Zgodnie z rekomendacjami, leczenie nawrotów RRT w naszej grupie obejmowało zabiegi operacyjne i RT u 29 pacjentów. Nie stosowano chemioterapii, gdyż jak wynika z piśmiennictwa, wykazuje ona bardzo niską skuteczność w RRT.

Wobec braku remisji pomimo kilkakrotnego leczenia operacyjnego, sześciu chorych zostało zakwalifikowanych do badań klinicznych z użyciem inhibitorów kinazy tyrozynowej. Badania te trwają i obecnie nie ma możliwości prezentacji wyników leczenia u naszych chorych. Według ostatnich publikacji, leczenie przy pomocy szeregu leków z tej grupy prowadzi do stabilizacji choroby w większości przypadków [91].

## Znaczenie rokownicze

W ciągu kilkuletniej obserwacji, wśród 70 chorych z RRT zanotowaliśmy tylko 3 zgony. Wobec 17 zgonów w grupie z ZRT, stanowi to duże zaskoczenie, ponieważ dane epidemiologiczne mówią o gorszym rokowaniu w przypadku RRT niż ZRT [45]. Taka duża dysproporcja w zakresie częstości zgonów w naszej grupie badanej można wyjaśnić tym, że do badania z użyciem SRS kwalifikowano wysoce wyselekcjonowaną grupę chorych z ZRT – było to około 4% wszystkich pacjentów objętych opieką naszego ośrodka, u których występowały wysokie stężenia Tg i u których nie stwierdzano wychwyty  $^{131}\text{I}$ , co było spowodowane przez odróżnicowanie komórek nowotworowych. Natomiast wśród chorych z RRT do SRS kwalifikowano niemal wszystkich chorych będących pod opieką Kliniki. Część z nich była w fazie remisji (grupa C), u części rozpoznano RRT we wczesnym etapie z powodu znanej mutacji onkogenu RET. Pomimo dużego odsetka chorych z przerzutami, postęp RRT był stosunkowo wolny i nie prowadził w większości do zgonów. Zatem powodem różnicy w odsetku przeżycia była zasadnicza różnica w doborze pacjentów.

W populacji RRT nie było zatem możliwe wykreślenie wiarygodnych krzywych przeżycia. Wykonane zamiast nich krzywe przeżycia bez progresji (*progression-free survival*) nie wykazały istotnych statystycznie różnic. Ryc. 33 pokazuje jednak tendencję do częstszego występowania wznów w grupie chorych z dodatnim wynikiem SRS. Prawdopodobnie po dłuższym okresie obserwacji prawdopodobieństwo przeżycia bez progresji byłoby istotnie niższe w podgrupie z dodatnim wynikiem SRS.

Spośród innych metod obrazowych znaczenie rokownicze przypisuje się badaniu PET/TK z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG – poziom  $\text{SUV}_{\text{max}}$  (*maximal standardized uptake value*) koreluje ze stężeniem bCT i CT-DT [249].

Wykonane przy okazji porównanie stężeń bCT i CEA w podgrupach z progresją i bez wykazały istotne statystycznie różnice, co jest zgodne z danymi literaturowymi [103, 229].

## Podsumowanie

W przedstawionej pracy analizie poddano wyniki SRS w dużej grupie pacjentów z rakiem tarczycy. Należy podkreślić, że metoda była oceniana w wyselekcjonowanej grupie pacjentów. Zarówno w ZRT, jak w RRT, analog SS znakowany technetem-99m okazał się przydatny do oceny większości problematycznych przypadków, w których rutynowe postępowanie było niedostatecznie skuteczne. Mimo to w niektórych przypadkach SRS nie rozwiązała problemów diagnostycznych, tzn. nie pozwoliła na wykrycie ognisk nowotworu. Wówczas uzasadnione było wykonanie badań innymi metodami. W obu rozpoznaniach stosuje się bowiem szereg innych technik obrazowania, w tym wiele z użyciem izotopów radioaktywnych. Każda z nich wykorzystuje inne mechanizmy kumulacji radiofarmaceutyku w guzie. Wydaje się, że scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC zajmuje równorzędne miejsce pomiędzy innymi technikami, które mają znaczenie komplementarne.

W ocenie autora SRS stanowi istotne wzbogacenie możliwości diagnostycznych w wybranych przypadkach raka tarczycy. Głównym wskazaniem do stosowania scyntygrafii z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC jest negatywny wynik standardowych badań obrazowych (USG, TK) przy podwyższonych stężeniach markerów (Tg, CT, CEA). Wybór pomiędzy SRS a innymi metodami medycyny nuklearnej i radiologii (przede wszystkim PET/TK) powinien być dokonywany indywidualnie, zależnie od dotychczasowego przebiegu choroby, aktualnych stężeń markerów i ich dynamiki, od wyników uprzednio wykonanych badań, dostępności poszczególnych technik oraz możliwości terapeutycznych. Duże znaczenie ma też możliwość zaplanowania leczenia izotopowego (PRRT) lub tzw. zimnymi analogami SS. Przy wykonywaniu SRS powinno się dążyć do wykorzystania wszystkich możliwości technicznych zwiększających jej skuteczność diagnostyczną, tj. przynajmniej dwukrotne rejestrowanie obrazów i stosowanie akwizycji SPECT/TK. Przy spełnieniu tych warunków, scyntygrafia z zastosowaniem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC może być wartościową alternatywą, odpowiadającą wymaganiom nowoczesnej diagnostyki obrazowej.

1. Scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (SRS) jest metodą przydatną do oceny chorych z zaawansowanymi postaciami ZRT i RRT.
2. Badanie to wykazuje zbliżoną czułość i swoistość od innych stosowanych metod radioizotopowych, jednak nie na tyle wysoką, by była zalecana jako jedyna metoda obrazowania. Dlatego SRS powinno być interpretowane łącznie z innymi dostępnymi technikami.
3. Czułość i swoistość SRS w detekcji ognisk ZRT jest nieco wyższa niż w przypadku RRT.
4. Zaletą SRS jest stosunkowo wysoki wskaźnik wpływu na postępowanie, zwłaszcza w aspekcie kwalifikacji do terapii izotopowej.
5. Zarówno w ZRT, jak i RRT, wynik SRS nie zależy od wieku i płci chorych.
6. Wśród chorych z ZRT dodatnie wyniki SRS występowały istotnie częściej przy rozpoznaniu raka oksyfilnego niż w raku brodawkowym i pęcherzykowym.
7. U chorych z ZRT dodatnie wyniki SRS stwierdza się przy znacznie podwyższonych stężeniach Tg (najwyższą czułość i swoistość badania uzyskuje się przy stężeniach Tg > 120 ng/ml). Zależność ta jest szczególnie widoczna wśród chorych z przerzutami do płuc.
8. U chorych z RRT dodatnie wyniki SRS stwierdza się przy znacznie podwyższonych stężeniach sCT i CEA (najwyższą czułość i swoistość badania uzyskuje się przy CT > 210 pg/ml i CEA > 9 ng/ml).
9. SRS nie ma istotnego znaczenia rokowniczego u chorych z ZRT i RRT.

**Wprowadzenie.** Najczęstszym nowotworem układu endokrynnego jest rak tarczycy. W większości przypadków zróżnicowanego raka tarczycy (ZRT) uzupełniająca terapia radiojodem cechuje się wysoką skutecznością, a scyntygrafia całego ciała z użyciem izotopu  $^{131}\text{I}$  (WBS) stanowi narzędzie diagnostyczne o dostatecznej dokładności. W niewielkiej grupie chorych dochodzi do wyłączenia mechanizmów selektywnego wchłaniania jodu przez komórki ZRT i w takich przypadkach konieczne jest zastosowanie alternatywnych metod diagnostyki i leczenia. Rzadziej występujący rak rdzeniasty tarczycy (RRT) nie posiada zdolności wychwytu jodu i dlatego w diagnostyce RRT wykorzystuje się szereg metod scyntygraficznych, które są szczególnie potrzebne przy poszukiwaniu ognisk wznowy i przerzutów. Jedną z możliwości jest zastosowanie analogów somatostatyny.

Większość guzów układu endokrynnego, w tym część przypadków raka tarczycy, wykazuje ekspresję receptorów somatostatynowych (sstr). Analogi somatostatyny znakowane izotopami promieniotwórczymi są powszechnie stosowane w diagnostyce i leczeniu guzów neuroendokrynnych (NET). Jeden z tych analogów,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC wykazuje wysoką przydatność w diagnostyce obrazowej NET, w tym także przy kwalifikacji do celowanej terapii radioizotopowej analogami znakowanymi emiterami promieniowania beta. Korzystne właściwości fizyczne i farmakokinetyczne tego preparatu zostały ostatnio szeroko opisane. Znaczenie scyntygrafii z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce ZRT i RRT nie zostało szerzej zbadane.

**Cel pracy.** Celem pracy była ocena przydatności scyntygrafii receptorowej z zastosowaniem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce ZRT u chorych z podwyższonymi stężeniami tyreoglobuliny (Tg), negatywnym wynikiem WBS i brakiem skuteczności kolejnych kuracji radiojodem oraz w diagnostyce RRT u chorych z podwyższonymi stężeniami kalcytoniny (CT).

**Metodyka.** Scyntyografię z użyciem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC (SRS) wykonywano 3 i 24 h po dożylnym podaniu znacznika o aktywności 20 mCi (740 MBq). Rejestrowano obrazy planarne całego ciała oraz obrazy celowane okolicy szyi i klatki piersiowej. Dodatkowo 3 h po iniekcji rejestrowano obrazy szyi i klatki piersiowej w technice SPECT lub SPECT/TK. Badania wykonywano przy pomocy gammakamery Varicam (prod. Elscint, Izrael) lub Infinia-Hawkeye 4 (prod. General Electric, USA). Zestaw do przygotowania radiofarmaceutyku oraz generatory technetowe pozyskiwano z Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów Polatom w Świerku. Uzyskane obrazy porównywano z wynikami innych badań scyntygraficznych i radiologicznych (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny), wykonanych w ciągu 6 miesięcy przed lub po SRS.

**Materiał.** Do badania zakwalifikowano 113 chorych z rakiem tarczycy. W badanej populacji było:

- 43 chorych z ZRT, u których po leczeniu operacyjnym oraz uzupełniających terapiach radiojodem (RIT) nie obserwowano ognisk swoistego gromadzenia  $^{131}\text{I}$  pomimo utrzymujących się podwyższonych stężeń Tg. Wiek chorych: od 18 do 83 lat (średnia  $58,0 \pm 15,9$  lat).
- 70 pacjentów z RRT w różnych stadiach choroby: 14 chorych w czasie diagnostyki wstępnej poprzedzającej leczenie operacyjne (grupa A), 47 chorych z podwyższonymi stężeniami CT utrzymującymi się po zabiegu operacyjnym (grupa B) i 13 chorych w fazie całkowitej remisji udokumentowanej niskimi stężeniami CT i CEA (grupa C). Wiek chorych: od 14 do 83 lat (średnia  $49,6 \pm 16,9$  lat). Grupa C posłużyła jako grupa kontrolna. U 4 chorych SRS wykonano przed i po zabiegu (byli zarówno w grupie A, jak B).

**Wyniki.** SRS wykazała obecność ognisk patologicznego gromadzenia znacznika w 29 przypadkach ZRT (67,4%) i w 40 przypadkach RRT (58,8%). Po porównaniu SRS z wynikami innych badań i prospektywnej obserwacji wykrytych zmian, czułość metody oceniono na 69,0% w ZRT i 63,4% w RRT, a swoistość odpowiednio: 78,6% i 61,1%.

SRS w sposób prawidłowy zidentyfikowała obecność wznowy miejscowej (8 ZRT i 16 RRT), przerzutowych węzłów chłonnych (19 i 21), przerzutów do płuc (12 i 1) i do kości (5 i 6). SRS wykazywała najwyższą czułość w detekcji przerzutowych węzłów chłonnych (100% w ZRT i 95,4% w RRT) i przerzutów do kości (83,3% i 75,0%), a niską w detekcji przerzutów do płuc (63,2% i 16,7%).

Dodatni wynik SRS stwierdzano u pacjentów z ZRT z wyższymi stężeniami Tg (średnio  $130 \pm 144$  vs.  $30 \pm 54$  ng/ml) i u pacjentów z RRT z wyższymi stężeniami CT ( $992 \pm 1663$  vs.  $204 \pm 263$  pg/ml) oraz CEA ( $103 \pm 151$  vs.  $8,1 \pm 10,6$  ng/ml). Analiza wyników przy pomocy krzywych ROC wykazała, że optymalny poziom czułości i swoistości SRS występuje przy stężeniach Tg  $> 120$  ng/ml (ZRT) oraz CT  $> 210$  pg/ml i CEA  $> 9$  ng/ml (RRT).

W podgrupie chorych z RRT SRS wykazywała wyższą czułość niż scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc(V)}$ -DMSA (69,6% vs. 52,2%) i PET/TK z użyciem  $^{18}\text{F}$ -FDG (45,0% vs. 38,1%).

SRS miała wpływ na postępowanie w 16 przypadkach ZRT (37,2%) i w 20 przypadkach RRT (32,8%) – w przypadku wykrycia zmian węzłowych zalecano leczenie operacyjne, w 11 przypadkach zakwalifikowano pacjentów do terapii izotopowej z analogami somatostatyny znakowanymi emiterami promieniowania beta.

W czasie 6-letniej obserwacji od wykonania SRS do chwili obecnej zanotowano 17 zgonów w grupie ZRT (39,5%) i 3 zgony w grupie RRT (4,9%). Analiza statystyczna przeprowadzona metodą krzywych Kapłana-Meiera nie wykazała zależności między wynikiem SRS a prawdopodobieństwem przeżycia w grupie ZRT ani między wynikiem SRS i prawdopodobieństwem przeżycia bez progresji w grupie ZRT i RRT.

**Wnioski.** Scyntygrafia z analogiem somatostatyny znakowanym technetem-99m,  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC jest metodą przydatną do oceny chorych z zaawansowanymi postaciami ZRT i RRT. Zaletą tej scyntygrafii jest stosunkowo wysoki wskaźnik wpływu na postępowanie, zwłaszcza w aspekcie kwalifikacji do terapii izotopowej. Metoda ta nie ma istotnego znaczenia prognostycznego. Badanie to wykazuje nieco wyższą czułość i swoistość od większości innych stosowanych metod radioizotopowych, jednak nie na tyle wysoką, by była zalecana jako jedyna metoda obrazowania. Scyntygrafia z użyciem  $^{99m}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC powinna być interpretowana łącznie z innymi dostępnymi technikami.

**Introduction.** Thyroid cancer is the most frequent endocrine malignancy. In majority of cases of differentiated thyroid carcinoma (DTC) the ablative radioiodine therapy shows high efficacy, and the whole body scan after administration of  $^{131}\text{I}$  (WBS) is a diagnostic method of sufficient efficacy. In a small number of patients, mechanism of selective iodine uptake by the DTC cells is incapacitated and some alternative methods of diagnosis and treatment is needed. Medullary thyroid carcinoma (MTC) is less frequent and shows no iodine uptake. Therefore numerous radionuclide imaging modalities are used to detect foci of recurrence or metastases. One of these methods are radiolabelled somatostatin analogues.

Majority of endocrine tumours and some cases of thyroid carcinoma show expression of somatostatin receptors (sstr). Radiolabelled somatostatin analogues are routinely used in the diagnosis and treatment of neuroendocrine tumours (NET). One of these analogues,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC shows high utility in the imaging of NET, especially in the qualification to the targeted radionuclide therapy with somatostatin analogues labelled with the emitters of beta radiation. Favourable physical and pharmacokinetic properties of this compound have been widely reported. The role of scintigraphy using  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of DTC and MTC has not been investigated on a larger scale.

**Aim of the study.** The aim of the study was to evaluate the utility of peptide receptor scintigraphy with the use of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC in the diagnosis of DTC in patients with elevated thyroglobulin concentrations (Tg), negative WBS and no effect of the consecutive radioiodine therapies, as well as in the diagnosis of MTC in patients with elevated calcitonin (CT).

**Methods.**  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC scans (SRS) were performed 3 and 24 hours after i.v. administration of the tracer (20 mCi, 740 MBq). Planar images of the whole body and of the neck and chest region were acquired. Additionally, 3 h post injection SPECT or SPECT/CT images of the neck and chest were registered. The images were acquired using Varicam (manufactured by Elscint, Israel) or Infinia-Hawkeye 4 (manufacturer General Electric, USA) gamma cameras. The radiopharmaceutical preparation and technetium generators were purchased from Polatom (Świerk, Poland). The obtained images were compared to other radionuclide and radiological imaging methods (ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance) performed 3 months before or after SRS.

**Material.** 113 patients with thyroid carcinoma were qualified to the study. The studied population included:

- 43 patients with DTC after surgery and ablative radioiodine treatments in whom no specific  $^{131}\text{I}$  accumulation was found despite elevated Tg concentrations. Patients' age: 18–83 years (mean age  $58,0 \pm 15,9$  yrs.).
- 70 patients with MTC in different stages of the disease: 14 patients who were diagnosed before surgery due to MTC (group A), 47 patients with persistent elevation of CT after surgery (group B) and 13 patients in complete remission confirmed by low concentrations of CT and CEA (group C). Patients' age: 14 to 83 yrs. (mean  $49,6 \pm 16,9$  yrs.). Group C was used as a control. In 4 pts. SRS was performed before and after surgery, so they belonged to both, group A and B.

**Results.** SRS showed foci of pathological tracer accumulation in 29 cases of DTC (67,4%) and in 40 patients with MTC (58,8%). Based on the comparison of SRS with the results of other diagnostic modalities and on follow-up of the detected lesions, sensitivity and specificity of SRS was calculated. Sensitivity was 69,0% in DTC and 63,4% in MTC and specificity: 78,6% and 61,1% respectively.

SRS correctly identified local recurrence in 8 patients with DTC and 16 with MTC, with metastatic lymph nodes (19 and 21), lung metastases (12 and 1) and bone metastases (5 and 6). SRS showed high sensitivity in the detection of metastatic lymph nodes (100% DTC and 95,4% MTC) and bone metastases (83,3% and 75,0%) and low sensitivity in the detection of lung metastases (63,2% and 16,7%).

Positive SRS was found in pts. with DTC with higher Tg concentrations ( $130 \pm 144$  vs.  $30 \pm 54$  ng/ml) and in pts. with MTC with higher CT ( $992 \pm 1663$  vs.  $204 \pm 263$  pg/ml) and CEA ( $103 \pm 151$  vs.  $8,1 \pm 10,6$  ng/ml) concentrations. The results were analysed with the use of ROC curves, showing that the highest sensitivity and specificity of SRS was obtained when the cut-off values were: Tg > 120 ng/ml for DTC and CT > 210 pg/ml and CEA > 9 ng/ml for MTC patients.

In the group of patients with MTC, SRS showed higher sensitivity than scintigraphy with the use of  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (V)-DMSA (69,6% vs. 52,2%) and than PET/CT with the use of  $^{18}\text{F}$ -FDG (45,0% vs. 38,1%).



In 16 cases of DTC (37,2%) and in 20 pts. with MTC (32,8%), SRS showed impact on the management. In case of the detection of unknown lymph node metastases, surgery or radiation therapy was planned, in 11 pts. radionuclide therapy with a somatostatin analogue labeled with beta-emitters was performed.

During 6-years follow-up 20 deaths were recorded: 17 among patients with DTC (39,5%) and 3 among pts. with MTC (4,9%). Statistical analysis using Kaplan-Meier curves showed no relation between SRS result and probability of survival in the DTC patients and probability of progression-free survival in DTC and MTC patients.

**Conclusions.** Scintigraphy with the use of <sup>99m</sup>Tc-labelled somatostatin analogue, <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC, is useful in the evaluation of patients with advanced forms of differentiated and medullary thyroid carcinoma. Its advantage is a relatively high impact on management. This scintigraphic method has no significant prognostic value. It shows slightly higher sensitivity and specificity than majority of radionuclide imaging methods, but not high enough to be recommended as a sole imaging method. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC scans should be interpreted together with other imaging modalities.

1. Krulich L, Dhariwal AP, McCann SM. Stimulatory and inhibitory effects of purified hypothalamic extracts on growth hormone release from rat pituitary in vitro. *Endocrinology* 1968; 83: 783-90.
2. Brazeau P, Guillemin R. Somatostatin: newcomer from the hypothalamus. *N Engl J Med* 1974; 290: 963-4.
3. Hansen AP, Lundbaek K. Somatostatin: a review of its effects especially in human beings. *Diabetes Metab* 1976; 2: 203-18.
4. Reichlin S. Secretion of somatostatin and its physiologic function. *J Lab Clin Med* 1987; 109: 320-6.
5. Reubi JC, Waser B, Schaer JC, Laissue JA. Somatostatin receptor sst1-sst2 expression in normal and neoplastic human tissues using receptor autoradiography with subtype-selective ligands. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 836-46.
6. Taniyama Y, Suzuki T, Mikami Y, Moriya T, Satomi S, Sasano H. Systemic distribution of somatostatin receptor subtypes in human: an immunohistochemical study. *Endocr J* 2005; 52: 605-11.
7. Reubi JC, Kvols L, Krenning E, Lamberts SWJ. Distribution of somatostatin receptors in normal and tumor tissue. *Metabolism* 1990; 39: 78-81 (suppl 2).
8. Hofland LJ, Lamberts SWJ. Somatostatin receptor subtype expression in human tumors. *Ann Oncol* 2001; 12: S31-S36 (suppl 2).
9. Lamberts SWJ. Somatostatin analogs: their role in the treatment of growth hormone hypersecretion and excessive body growth. *Growth Regul* 1991; 1: 3-10.
10. Reubi JC. Peptide receptors as molecular targets for cancer diagnosis and therapy. *Endocrine Rev* 2003; 24: 389-427.
11. Lamberts SWJ, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246-54.
12. Bevan JS. The antitumoral effects of somatostatin analog therapy in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 1856-63.
13. Oeberg K, Kvols L, Caplin M, Delle Fave G, de Herder W, Rindi G, Ruszniewski P, Woltering EA, Wiedemann B. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumors of the gastrointestinal system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-73.
14. Krenning EP, Kwekkeboom DJ, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Oei HY, van Hagen M, Postema PT, de Jong M, Reubi JC. Somatostatin receptor scintigraphy with [<sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1]- and [<sup>123</sup>I-Tyr3]-octreotide: the Rotterdam experience with more than 1,000 patients. *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 716-31.
15. Kaltsas G, Rockall A, Papadogias D, Reznick R, Grossman AB. Recent advances in radiological and radionuclide imaging and therapy of neuroendocrine tumours. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: 15-27.
16. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 148-55.
17. Wild D, Schmitt JS, Ginj M, Mäcke HR, Bernard BF, Krenning E, De Jong M, Wenger S, Reubi JC. DOTA-NOC, a high-affinity ligand of somatostatin receptors subtypes 2, 3 and 5 for labelling with various radiometals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1338-47.
18. Pfannenbergh AC, Eschmann SM, Horger M, Lamberts R, Vonthein R, Clausen CD. Benefit of anatomical-functional image fusion in the diagnostic work-up of neuroendocrine neoplasms. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 835-43.
19. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, Rubinstein R, Sachs J, Bocher M, Agranovicz S, Chisin R, Israel O. SPECT/CT hybrid imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59 (5): 565-73.
20. Decristoforo C, Mather SJ. Technetium-99m somatostatin analogues: effect of labelling methods and peptide sequence. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 869-76.
21. Behe M, Maecke R. New somatostatin analogues labelled with technetium-99m [abstract]. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 791.
22. Bangard M, Behe M, Gohlke S, Otte R, Bender H, Maecke HR, Biersack HJ. Detection of somatostatin receptor-positive tumors using the new <sup>99m</sup>Tc-tricine-HYNIC-D-Phe1-Tyr3 octreotide: first result in patients and comparison with <sup>111</sup>In-DTPA-D-Phe1-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 628-637.
23. Decristoforo C, Melendez-Alafort L, Sosabowski JK, Mather SJ. <sup>99m</sup>Tc-HYNIC-[Tyr3]-octreotide for imaging somatostatin-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with <sup>111</sup>In-octreotide. *J Nucl Med* 2000; 41: 1114-1119.

24. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. 99m-TcEDDA/HYNIC-TOC: a new 99m-Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumors: first clinical result and intra-patient comparison with 111-In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1318-1325.
25. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E, et al. An intrapatient comparison of 99m-Tc EDDA/HYNIC-TOC with 111-In-DTPA-octreotide for diagnosis of somatostatin receptor expressing tumors. *J Nucl Med* 2003; 44: 708-716.
26. Reubi JC, Schaer JC, Waser B et al.: Affinity profiles for human receptor subtypes SST1-SST5 of somatostatin radiotracers selected for scintigraphic and radiotherapeutic use. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 273-82.
27. Ginj M, Chen J, Walter MA, et al: Preclinical evaluation of new and highly potent analogues of octreotide for predictive imaging and targeted radiotherapy. *Clin Cancer Res* 2005; 11:1136-1145.
28. Hubalewska-Dydejczyk A, Fross-Baron K, Mikolajczak R, Maecke HR, Huszno B, Pach D, Sowa-Staszczak A, Janota B, Szybiński P, Kulig J. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-octreotate scintigraphy, an efficient method for the detection and staging of carcinoid tumours: results of 3 years' experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1123-33.
29. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP. Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 228-47.
30. Aloj L, Caraco C, Aurilio M, Tarallo L, Della Moglie R, Tommaselli A, Lastoria S. Gallium-68 DOTATOC PET: our experience with 120 patient studies [abstract]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: S192 (suppl 2).
31. Pettinato C, Sarnelli A, Di Donna M, Civollani S, Nanni C, Montini G, Di Pierro D, Ferrari M, Marengo M, Bergamini C. 68Ga-DOTANOC: biodistribution and dosimetry in patients affected by neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 51: 72-9.
32. Buchmann I, Henze M, Engelbrecht S, Eisenhut M, Runz A, Schäfer M, Schilling T, Haufe S, Herrmann T, Haberkorn U. Comparison of 68Ga-DOTATOC PET and 111In-DTPAOC (Octreoscan) SPECT in patients with neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 1617-26.
33. Anthony LB, Woltering EA, Espenan GD, Cronin MD, Maloney TJ, McCarthy KE. Indium-111-pentetreotide prolongs survival in gastroenteropancreatic malignancies. *Semin Nucl Med*. 2002; 32: 123-32.
34. Valkema R, De Jong M, Bakker WH, Breeman WA, Kooij PP, Lugtenburg PJ, De Jong FH, Christiansen A, Kam BL, De Herder WW, Stridsberg M, Lindemans J, Ensing G, Krenning EP. Phase I study of peptide receptor radionuclide therapy with [In-DTPA]octreotide: the Rotterdam experience. *Semin Nucl Med*. 2002; 32: 110-22.
35. De Jong M, Valkema R, Jamar F, Kvols LK, Kwekkeboom DJ, Breeman WA, Bakker WH, Smith C, Pauwels S, Krenning EP. Somatostatin receptor-targeted radionuclide therapy of tumors: preclinical and clinical findings. *Semin Nucl Med*. 2002; 32: 133-40.
36. Kaltsas GS, Papadogias D, Makras P, Grossman AB. Treatment of advanced neuroendocrine tumours with radiolabelled somatostatin analogues. *Endocrine-Related Cancer* 2005; 12: 683-99.
37. de Jong M, Breeman WA, Valkema R, Bernard BF, Krenning EP. Combination radionuclide therapy using 177Lu and 90Y-labeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46: 13S-17S (suppl 1).
38. Kwekkeboom DJ, Mueller-Brand J, Paganelli G, Anthony LB, Pauwels S, Kvols LK, O'Dorisio TM, Valkema R, Bodei L, Chinol M, Maecke HR, Krenning EP. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46: 62S-66S (suppl).
39. Bodei L, Cremonesi M, Grana C, Rocca P, Bartolomei M, Chinol M, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with 90Y-[DOTA]0-Tyr3-octreotide (90Y-DOTATOC) in neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 1038-46.
40. Virgolini I, Britton K, Buscombe J, Moncayo R, Paganelli G, Riva P. In- and Y-DOTA-lanreotide: results and implications of the MAURITIUS trial. *Semin Nucl Med* 2002; 32: 148-55.
41. Baum RP, Wehrmann C, Zachert C, Mundschenk J, Prasad V, Wortmann R, Hoersch D. 5-year follow-up of peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in 379 patients with progressive somatostatin receptor positive neuroendocrine tumours [abstract]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: S220 (suppl 2).
42. Kunikowska J, Królicki L, Mikołajczak R, Pawlak D, Hubalewska-Dydejczyk A, Sowa-Staszczak A, Pach R, Kazbieruk M, Kobylecka M, Maczewska J. Results of 90Y-DOTA-TATE and 90Y/177Lu-DOTA-TATE therapy in patients with neuroendocrine tumors – own experience [abstract]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: S349 (suppl 2).
43. Oberg KE, Reubi JC, Kwekkeboom DJ, Krenning EP. Role of somatostatins in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor development and therapy. *Gastroenterology*. 2010; 139: 742-53
44. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. Rekomendacje III Konferencji Naukowej "Rak Tarczycy", Szczyrk 25 marca 2006. *Endokrynol Pol* 2006; 57: 458-77.
45. Schlumberger M, Pacini F. Thyroid tumors. Éditions Nucléon. Paris 2003.
46. Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 1998; 2638-48.

47. Jarzab B, Sporny S, Lange D, Wloch J, Lewinski A. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. *Pol J Endocrinol* 2010; 61: 518-68.
48. Ruchala M, Szczepanek E. Thyroid ultrasound – a piece of cake? *Pol J Endocrinol* 2010; 61: 330-44.
49. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19: 1167-214.
50. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998; 82:375-388.
51. Leboulleux S, Rubino C, Baudin E, Caillou B, Hartl DM, Bidart JM, Travagli JP Schlumberger M. Prognostic Factors for persistent or recurrent disease of papillary thyroid carcinoma with neck lymph node metastases and/or tumor extension beyond the thyroid capsule at initial diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5723-5729.
52. Stokkel MP, Duchateau CS, Dragoiescu C. The value of FDG-PET in the follow-up of differentiated thyroid cancer: a review of literature. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 50: 78-87.
53. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW, Wiersinga W; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol*. 2006; 154: 787-803.
54. Harish K. Thyroglobulin. Current status in differentiated thyroid carcinoma (review). *Endocr Regul* 2006; 40: 53-67.
55. Lind P, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Kresnik E, Gomez I, Kumnig G, Matschnik S, Unterweger O, Dinges HP, Starlinger M. Comparison of different tracers in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Acta Med Austriaca* 1999; 26: 115-117.
56. Lazar V, Bidart JM, Caillou B, Mahe C, Lacroix L, Filetti S, Schlumberger M. Expression of the Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3228-34.
57. Joensuu H, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987; 28: 910-914.
58. Schlueter B, Bohuslavizki KH, Beyer W, Plotkin M, Buchert R, Clausen M. Impact of FDG PET on patients with differentiated thyroid cancer who present with elevated thyroglobulin and negative 131-I scan. *J Nucl Med* 2001;42:71-76.
59. Helal BO, Merlet P, Toubert ME, Franc B, Schvartz C, Gauthier-Koelesnikov H, Prigent A, Syrota A. Clinical impact of (18)F-FDG PET on thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin and negative (131)I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001; 42: 1464-9.
60. Frilling A, Tecklenborg K, Gorges R, Weber F, Clausen M, Broelsch EC. Preoperative diagnostic value of 18-F fluorodeoxyglucose positron emission tomography in patients with radioiodine-negative recurrent well-differentiated thyroid carcinoma. *Ann Surg* 2001; 234: 804-11.
61. Hung MC, Wu HS, Kao CH, Chen WK, Changlai SP. F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. *Endocrinol Res* 2003; 29: 169-75.
62. Chen YK, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Compare FDG-PET and Tc-99m tetrofosmin SPECT to detect metastatic thyroid carcinoma. *Acad Radiol* 2003; 10: 835-9.
63. Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C, Ensinger C, Donnemiller E, Guggenberg E, Heute D, Moncayo R. 99m-Tc-EDDA/HYNIC-TOC and 18F-FDG in thyroid cancer patients with negative 131I whole-body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 330-41.
64. Feine U, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Woehrl H, Mueller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodine uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 1468-72.
65. Nahas Z, Goldenberg D, Fakhry C, Ewertz M, Zeiger M, Ladenson PW et al. The role of positron emission tomography/computed tomography in the management of recurrent papillary thyroid carcinoma. *Laryngoscope* 2005; 115: 237-43.
66. Schonberger J, Ruschoff J, Grimm D, Marienhagen J, Rummele P, Meyringer R et al. Glucose transporter 1 gene expression is related to thyroid neoplasms with an unfavorable prognosis: an immunohistochemical study. *Thyroid* 2002; 12: 747-54.
67. Wang W, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G et al. Prognostic value of 18-F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1107-13.
68. Robbins RJ, Wan Q, Grewal RK, Reibke R, Gonen M, Strauss HW et al. Real time prognosis for metastatic thyroid carcinoma based on FDG-PET scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 498-505.

69. Salvatore B, Paone G, Klain M, Storto G, Nicolai E, D'Amico D, Della Morte AM, Pace L, Salvatore M. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with differentiated thyroid cancer and elevated thyroglobulin after total thyroidectomy and 131-I ablation. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 52: 2-8.
70. Palmedo H, Bucerius J, Joe A, Strunk H, Hortling N, Meyka S, Roedel R, Wolff M, Wardelmann E, Biersack HJ, Jaeger U. Integrated PET/CT in differentiated thyroid cancer: diagnostic accuracy and impact on patient management. *J Nucl Med* 2006; 47: 155-60.
71. Freudenberg LS, Frilling A, Kuehl H, Muller SP, Jentzen W, Bockisch A, Antoch G. Dual-modality FDG-PET/CT in follow-up of patients with recurrent iodine-negative differentiated thyroid cancer. *Eur Radiol* 2007; 17: 3139-47.
72. Nemeč J, Nyvltová O, Blazek T, Vlček P, Racek P, Novak Z. Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m methoxyisobutylisocyanide. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 69-71.
73. Miyamoto S, Kasagi K, Misaki K, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 352-6.
74. Rubello D, Mazzarotto R, Casara D. The role of technetium-99m methoxyisobutylisocyanide scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 431-40.
75. Ronga G, Ventroni G, Montesano T, Filesi M, Ciancamerla M, Di Nicola AD, Travascio L, Vestri AR, Signore A. Sensitivity of 99mTc-methoxyisobutylisocyanide scan in patients with metastatic differentiated thyroid cancer. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 51: 364-71.
76. Chen YK, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Compare FDG-PET and Tc-99m tetrofosmin SPECT to detect metastatic thyroid carcinoma. *Acad Radiol* 2003; 10: 835-9.
77. Wu HS, Liu FY, Huang WS, Liu YC, Chang CT, Kao CH. Technetium-99m tetrofosmin single photon emission computed tomography to detect metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. *Clin Radiol* 2003; 58: 787-90.
78. Hsu CH, Liu FY, Yen RF, Kao CH. Tc-99m MIBI SPECT in detecting metastatic papillary thyroid carcinoma in patients with elevated human serum thyroglobulin levels but negative I-131 whole body scan. *Endocr Res*. 2003; 29: 9-15.
79. Seabold JE, Gurll N, Schurrer ME, Aktay R, Kirchner PT. Comparison of 99mTc-methoxyisobutyl isocyanide and 201Tl scintigraphy for detection of residual thyroid cancer after 131I ablative therapy. *J Nucl Med*. 1999; 40: 1434-40.
80. Tenenbaum F, Lumbroso J, Schlumberger M, Caillou B, Fragu P, Parmentier C. Radiolabeled somatostatin analog scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 807-10.
81. Stokkel MP, Reigman HI, Verkooijen RB, Smit JW. Indium-111-Octreotide scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma metastases that do not respond to treatment with high-dose I-131. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003; 129: 287-94.
82. Baudin E, Schlumberger M, Lumbroso J, Travagli JP, Caillou B, Parmentier C. Octreotide scintigraphy in patients with differentiated thyroid carcinoma: contribution for patients with negative radioiodine scan. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2541-2544.
83. Postema PT, De Herder WW, Reubi JC, Oei HY, Kwekkeboom DJ, Bruining HJ, Bonjer J, van Toor H, Hennemann G, Krenning EP. Somatostatin receptor scintigraphy in non-medullary thyroid cancer. *Digestion* 1996; 57: 36-7.
84. Garin E, Devillers A, Le Cloirec J, Bernard AM, Lescouarc'h J, Herry JY, Reubi JC, Bourguet P. Use of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients without detectable iodine uptake. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 687-94.
85. Valli N, Catargi B, Ronci N, Leccia F, Guyot M, Roger P, Ducassou D, Tabarin A. Evaluation of indium-111 pentetreotide somatostatin receptor scintigraphy to detect recurrent thyroid carcinoma in patients with negative radioiodine scintigraphy. *Thyroid* 1999; 9: 583-9.
86. Giammarile F, Houzard C, Bournaud C, Hafdi Z, Sassolas G, Borson-Chazot F. Diagnostic management of suspected metastatic thyroid carcinoma: clinical value of octreotide scintigraphy in patient with negative high-dose radioiodine scans. *Eur J Endocrinol*. 2004; 150: 277-8.
87. Stokkel MP, Verkooijen RB, Smit JWA. Indium-111 octreotide scintigraphy for the detection of non-functioning metastases from differentiated thyroid cancer: diagnostic and prognostic value. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 950-7.
88. Gabriel M, Froehlich F, Decristoforo C, Ensinger C, Donnemiller E, Guggenberg E, Heute D, Moncayo R. 99m-Tc-EDDA/HYNIC-TOC and 18F-FDG in thyroid cancer patients with negative 131I whole-body scans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004; 31: 330-41.

89. Rodrigues M, Li S, Gabriel M, Heute D, Greifender M, Virgolini I.  $^{99m}\text{Tc}$ -depreotide scintigraphy versus  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET in the diagnosis of radioiodine-negative thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3997-4000.
90. Shoback D, Marcus R, Bikle D, Strewler G; Medullary thyroid carcinoma. W: Greenspan FS, Gardner DG (red.) *Basic & Clinical Endocrinology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill; 6<sup>th</sup> edition. New York 2001
91. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol* 2010; 22: 475-85.
92. Ziemnicka K, Kaczmarek M, Hoppe-Gołębiewska J, Słomski R, Sowiński J. Diagnostyka molekularna dziedzicznej postaci raka rdzeniastego tarczycy. *Współcz Okol* 2005; 9: 175-7.
93. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, Lenoir G, Cote G, Gazel RF, van Amstel HK, Lips CJ, Nishisho I, Takai SH, Marsh DJ, Robinson BG, Frank-Raue K, Raue F, Xue F, Noll WW, Romei C, Pacini F, Fink M, Niederle B, Zedenius J, Norenskjöld M, Komminoth P, Hendy GN, Mulligan LM et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutations and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation consortium analysis. *JAMA* 1996; 276: 1575-9.
94. Kloos RT, Eng C, Evans DB, Francis GL, Gagel RF, Gharib H, Moley JF, Pacini F, Ringel MD, Schlumberger M, Wells Jr. SA. *Medullary Thyroid Cancer: Management Guidelines of the American Thyroid Association*. *Thyroid* 2009; 19: 565-612.
95. Bugalho MJ, Santos JR, Sobrinho L. Preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma: fine needle aspiration cytology as compared with serum calcitonin measurement. *J Surg Oncol* 2005; 91: 56-60.
96. Chang TC, Wu SL, Hsiao YL. Medullary thyroid carcinoma: pitfalls in diagnosis by fine needle aspiration cytology and relationship of cytomorphology to RET proto-oncogene mutations. *Acta Cytolog* 2005; 49: 477-82.
97. Papaparaskeva K, Nagel H, Droese M. Cytologic diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cytopathol* 2000; 22: 351-8.
98. Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F, Martino E, Pinchera A. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994; 18: 600-4.
99. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, Di Coscio G, Romei C, Grasso L, Miccoli P, Iacconi P, Basolo F, Pinchera A, Pacini F. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 163-8.
100. Hanna FWF, Ardill JES, Johnston CF, Cunningham RT, Curry WJ, Russell CF, Buchanan KD. Regulatory peptides and other neuroendocrine markers in medullary carcinoma of the thyroid. *J Endocrinol* 1997; 152: 275-81.
101. Stepanas AV, Samaan NA, Hill Jr CS, Hickey RC. Medullary thyroid carcinoma: importance of serial calcitonin measurements. *Cancer* 1979; 43: 825-37.
102. Moley JF, Debenedetti MK, Dilley WG, Tisell LE, Wells SA. Surgical management of patients with persistent or recurrent medullary thyroid cancer. *J Intern Med*. 1998; 243: 521-6.
103. Machens A, Schneyer U, Holzhausen H-J, Dralle H. Prospects of remission in medullary thyroid carcinoma according to basal calcitonin level. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2029-34.
104. Franc S, Niccoli-Sire P, Cohen R, Bardet S, Maes B, Murat A, Krivitzky A, Modigliani E. Complete surgical lymph node resection does not prevent authentic recurrences of medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 2001; 55: 403-9.
105. Weber T, Schilling T, Frank-Raue K, Colombo-Benkmann M, Hinz U, Ziegler R, Klar E. Impact of modified radical neck dissection on biochemical cure in medullary thyroid carcinomas. *Surgery* 2001; 130: 1044-9.
106. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, Caillou B, Bellon N, Leboulleux S, Schlumberger M. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2070-5.
107. Machens A, Grimm O, Ukkat J, Hinze R, Schneyer U, Dralle H. Improved prediction of calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma patients by quantitative lymph node analysis. *Cancer* 2000; 88: 1909-15.
108. DeLellis RA, Rule AH, Spiler I, Nathanson L, Tashjian AH, Wolfe HJ. Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumour markers in medullary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 1978; 70: 587-94.
109. Leboulleux S, Baudin E, Travagli J, Schlumberger M. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 299-310.
110. Giraudet AL, Vanel D, Leboulleux S, Auperin A, Dromain C, Chami L, Ny Tovo N, Lumbroso J, Lassau N, Bonniaud G, Hartl D, Travagli J-P, Baudin E, Schlumberger M. Imaging medullary thyroid carcinoma with persistent elevated calcitonin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4185-90.
111. Saller B, Moeller L, Gorges R, Janssen OE, Mann K. Role of conventional ultrasound and color Doppler sonography in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110: 403-7.
112. Wang Q, Takashima S, Fukuda H, Takayama F, Kobayashi S, Sone S. Detection of medullary thyroid carcinoma and regional lymph node metastases by magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002; 125: 842-8.

113. Boi F, Maurelli I, Pinna G, Atzeni F, Piga M, Lai ML, Mariotti S. Calcitonin measurement in wash-out fluid from fine needle aspiration of neck masses in patients with primary and metastatic medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 2115-8.
114. Clarke SEM. Medullary thyroid cancer. W: *Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment*, Murray IPC, Ell PJ (red.). Second edition. Churchill Livingstone; Edinburgh 1998: 959-68.
115. Behr TM, Becker W. Imaging in medullary thyroid cancer. W: *Thyroid cancer*. Biersack HJ, Grünwald F (red.). Springer Verlag; Berlin-Heidelberg 2001: 251-74.
116. Sisson JC, Frager MS, Valk TW et al. Scintigraphic localization of pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1981; 305: 12-17.
117. Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC et al. Portrayal of pheochromocytoma and normal human adrenal medulla by m-[<sup>123</sup>I]iodobenzylguanidine: concise communication. *J Nucl Med.* 1984; 25: 436-40.
118. Endo K, Shiomi K, Kasagi K et al. Imaging of medullary thyroid carcinoma with <sup>131</sup>-iodine-MIBG. *Lancet* 1984: 233-5.
119. Connell JMC, Hilditch TE, Elliott A, Semple PF. <sup>131</sup>I-MIBG and medullary thyroid carcinoma of the thyroid. *Lancet* 1984: 1273-4.
120. Hilditch TE, Connell JMC, Elliott AT, Murray T, Reed NS. Poor results with <sup>99m</sup>Tc-V-DMSA and <sup>131</sup>iodine MIBG in the imaging of medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1150-3.
121. Moll L, McEwan AJ et al. Iodine <sup>131</sup> MIBG scintigraphy of neuroendocrine tumours other than pheochromocytoma and neuroblastoma. *J Nucl Med* 1987; 28: 978-988.
122. Garszel A, Jędrzejczak T, Kozłowicz-Gudzińska I, Czetwertyńska M. Ocena wartości diagnostycznej I-<sup>131</sup> MIBG w poszukiwaniu odległych przerzutów u chorych rakiem rdzeniastym tarczycy. *Probl Med Nukl* 2004; 18: 76-7.
123. Clarke SEM, Lazarus CR, Edwards S. Scintigraphy and treatment of MTC with <sup>131</sup>iodine MIBG. *J Nucl Med* 1987; 28: 1820-5.
124. Mukherjee JJ, Kaltsas GA, Islam N, Plowman PN, Foley R, et al. Treatment of metastatic carcinoid tumours, pheochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with <sup>131</sup> I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-mIBG). *Clinical Endocrinology* 2001; 55: 47-60.
125. Castellani MR, Chiti A, Seregini E, Bombardieri E. Role of <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med* 2000; 44: 77-87.
126. Ohta H, Yamamoto K, Endo K. A new imaging agent for medullary thyroid cancer. *J Nucl Med* 1984; 323-5.
127. Verga V, Muratori F, Sacco G, Ban F, Libroia A. Role of <sup>131</sup>Iodine MIBG and <sup>99m</sup>Tc(V) DMSA in the diagnostic value of MTC. *Henry Ford Hosp Med J.* 1989; 37: 175-7.
128. Guerra UP, Pizzocara C, Terzi A. New tracers for imaging MTC. *Nucl Med Comm* 1989; 10: 285-95.
129. Blower PJ, Singh J, Clarke SEM. The chemical identity of pentavalent technetium <sup>99m</sup>-dimercaptosuccinic acid. *J Nucl Med* 1991; 32:845-9.
130. Clarke SEM, Lazarus CR, Maisey MN. Experience in imaging medullary thyroid carcinoma using <sup>99m</sup>Tc(V)-dimercaptosuccinic acid (DMSA). *Henry Ford Hosp Med J.* 1989; 37: 167-8.
131. Juweid ME, Sharkey RM, Behr T et al. Targeting and initial radioimmunotherapy of medullary thyroid cancer with <sup>131</sup>I-labeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *Cancer Res* 1995; 55: 5946-51.
132. Juweid ME, Sharkey RM, Behr T et al. Improved detection of medullary thyroid cancer with radiolabeled antibodies to carcinoembryonic antigen. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1209-17.
133. Behr TM, Becker W. Metabolic and receptor imaging of metastatic medullary thyroid cancer: does anti-CEA and somatostatin-receptor scintigraphy allow for prognostic prediction? *Eur J Nucl Med.* 1999; 26: 70-1.
134. Dörr U, Frank-Raue K, Raue F, Hehrmann R, Iser G, Bihl H. Localisation of recurrences from medullary thyroid carcinoma by somatostatin-receptor scintigraphy (abstract). *Eur J Nucl Med* 1993; 20: 843
135. Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, Leclere J, Giammarile F, Gardet P, Roche A, Travagli JP, Parmentier C. Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 912-6.
136. Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hor G. Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings. *Eur J Nucl Med* 1998. 25: 1277-83.
137. Frank-Raue K, Bihl H, Dörr U, Buhr H, Ziegler R, Raue F. Somatostatin receptor imaging in persistent medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 42: 31-7.
138. Arslan N, Ilgan S, Yuksel D, Serdengeçti M, Bulakbasi N, Ugur O, Ozguven MA. Comparison of In-<sup>111</sup> octreotide and Tc-<sup>99m</sup> (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery. *Clin Nucl Med.* 2001; 26: 683-8.

139. Krausz Y, Keidar Z, Kogan I, Even-Sapir E, Bar-Shalom R, Engel A, Rubinstein R, Sachs J, Bocher M, Agranovicz S, Chisin R, Israel O. SPECT/CT hybrid imaging with <sup>111</sup>In-pentetreotide in assessment of neuroendocrine tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 59: 565-73.
140. Parisella M, D'Alessandria CD, van de Bossche B, Chianelli M, Ronga G, Papini E, Mikołajczak R, Letizia C, De Toma G, Veneziani A, Scopinaro F, Signore A. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC in the management of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 211-7.
141. de Jong M, Kwekkeboom D, Valkema R, Krenning EP. Radiolabelled peptides for tumour therapy: current status and future directions. Plenary lecture at the EANM 2002. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003; 30: 463-9.
142. Behe M, Behr TM. Cholecystokinin-B (CCK-B)/gastrin receptor targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other CCK-B receptor expressing malignancies. *Biopolymers*. 2002; 66: 399-418.
143. Nock BA, Maina T, Behe M, Nikilopoulou A, Gotthardt M, Schmitt JS, Behr TM, Macke HR. CCK-2/gastrin receptor-targeted tumor imaging with (<sup>99m</sup>Tc)-labeled minigastrin analogs. *J Nucl Med*. 2005; 46: 1727-36.
144. von Guggenberg E, Dietrich H, Skvortsova I, Gabriel M, Virgolini IJ, Decristoforo C. (<sup>99m</sup>Tc)-labelled HYNIC-minigastrin with reduced kidney uptake for targeting of CCK-2 receptor-positive tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 1209-18.
145. Kosowicz J, Mikołajczak R, Czepczyński R, Ziemnicka K, Gryczyńska M, Sowiński J. Two peptide receptor ligands (<sup>99m</sup>Tc)-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide and (<sup>99m</sup>Tc)-EDDA/HYNIC-(D)Glu-octagastrin for scintigraphy of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2007; 22: 613-28.
146. Brandt-Mainz K, Muller SP, Gorges R. The value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 2000; 27:490-6.
147. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study/ *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1671-6.
148. Ong SC, Schöder H, Patel SG, Tabangay-Lim IM, Doddamane I, Gönen M, Shaha AR, Tuttle RM, Shah JP, Larson SM. Diagnostic accuracy of <sup>18</sup>F-FDG PET in restaging patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *J Nucl Med* 2007; 48: 501-507
149. Szakall S Jr, Esik O, Bajzik GH, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Agoston P, Tron L. <sup>18</sup>F-FDG PET detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2002; 43: 66-71.
150. de Groot JW, Links TP, Jager PL, Kahraman T, Plukker JT. Impact of <sup>18</sup>F-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11: 786-94.
151. Gourgiotis L, Sarlis NJ, Reynolds JC. Localization of medullary thyroid carcinoma metastasis in a multiple endocrine neoplasia type 2A patient by 6-[<sup>18</sup>F]-fluorodopamine positron emission tomography. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 637-641.
152. Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N. <sup>18</sup>F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 64-71.
153. Koopmans KP, de Groot JWB, Plukker JTM, de Vries EGE, Kema IP, Sluiter WJ, Jager PL, Links TP. <sup>18</sup>F-dihydroxyphenylalanine PET in patients with biochemical evidence of medullary thyroid cancer: relation to tumor differentiation. *J Nucl Med* 2008; 49: 524-31.
154. Brierley J, Tsang R, Simpson WJ, Gospodarowicz M, Sutcliffe S, Panzarella T. Medullary thyroid cancer: analyses of survival and prognostic factors and the role of radiation therapy in local control. *Thyroid* 1996; 6: 305-10.
155. Chow SM, Chan JK, Tiu SC, Choi KL, Tang DL, Law SC. Medullary thyroid carcinoma in Hong Kong Chinese patients. *Hong Kong Med* 2005; 11: 251-8.
156. Schwartz DL, Rana V, Shaw S, Yazbeck C, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Hoff A, Evans DB, Clayman GL, Garden AS, Sherman SI. Postoperative radiotherapy for advanced medullary thyroid cancer – local disease control in the modern era. *Hean Neck* 2008; 30: 883-8.
157. Fersht N, Vini L, A'Hern R, Harmer C. The role of radiotherapy in the management of elevated calcitonin after surgery for medullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001; 11: 1161-8.
158. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, Plukker JT, van der Jagt EJ, de Jong KP. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid* 2008; 18: 1105-10.
159. Fromigie J, De Baere T, Baudin E, Dromain C, Leboulleux S, Schlumberger M. Chemoembolization of liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 2496-9.
160. Wu LT, Averbuch SD, Ball DM, de Bustros A, Baylin SB, McGuire WP. Treatment of advanced medullary thyroid carcinoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Cancer* 1994; 73: 432-6.
161. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, Puligheddu B, Pivano G, Dogliotti L, Angeli A. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994; 5: 763-5.
162. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR. Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998; 351: 417-8.



163. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C, Mazzetta C, Rocca P, Bartolomei M, Lopera Sierra M, Cremonesi M, Chinol M, Mäcke HR, Paganelli G. Receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm*. 2004; 19: 65-71.
164. Bartolomei M, Bodei L, De Cicco C, Grana CM, Cremonesi M, Botteri E, Baio SM, Arico D, Sansovini M, Paganelli G. Peptide receptor radionuclide therapy with <sup>90</sup>Y-DOTATOC in recurrent meningioma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 1407-16.
165. Waldherr C, Schumacher T, Pless M, Crazzolara A, Maecke HR, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Radiolabelled peptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using. *Nucl Med Commun*. 2001;22:673-8.
166. Iten F, Muller B, Schindler C, Rasch H, Rochlitz C, Oertli D, Macke HR, Muller-Brand J, Walter MA. [<sup>90</sup>Yttrium-DOTA]-TOC response is associated with survival benefit in iodine-refractory thyroid cancer. *Cancer* 2009; 115: 2052-62.
167. Tai D, Poon D. Molecular and other novel advances in treatment of metastatic epithelial and medullary thyroid cancers. *J Oncol* 2010.
168. Mazzaferri EL, Jhiang SM. Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994; 97: 418-28.
169. Sherman SI. Thyroid carcinoma. *Lancet* 2003; 361: 501-11.
170. Riesco-Eizaguirre G, Santisteban P. A perspective view of sodium iodide symporter research and its clinical implications. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 495-512.
171. Xing M, Westra WH, Tufano RP, Cohen Y, Rosenbaum E, Rhoden KJ, Carson KA, Vasko V, Larin A, Tallini G, Tolaney S, Holf EH, Hui P, Umbricht CB, Basaria S, Ewertz M, Tufaro AP, Califano JA, Ringel MD, Zeiger MA, Sidransky D, Ladenson PW. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6373-9.
172. Michalik B, Kern-Bała J, Kukulska A, Krajewska J, Kalemba M, Lange D, Włodarczyk-Marciniak B, Czarnecka A, Sacher A, Włoch J, Zemła B. Has differentiated thyroid cancer (DTC) staging changed within the last ten years in the Silesia region of Poland? *Pol J Endocrinol* 2010; 61: 480-4.
173. Brennan MD, Bergstralh EJ, van Heerden JA, McConahey WM. Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991; 66: 11-9.
174. Gabriel M, Muehlechner P, Decristoforo C, von Guggenberg E, Kendler D, Prommeger R, Profanter C, Moncayo R, Virgolini I. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-Tyr(3)-octreotide for staging and follow-up of patients with neuroendocrine gastro-entero-pancreatic tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 49: 237-44.
175. Chrapko BE, Nocuń A, Gołębiewska R, Stefaniak B, Korobowicz E, Czekajska-Chehab E, Sawicki M, Polkowski WP. <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC somatostatin receptor scintigraphy in daily clinical practice. *Med Sci Monit* 2010; 16: 35-44.
176. Płachcińska A, Mikołajczak R, Maecke H, Młodkowska E, Kunert-Radek J, Michalski A, Rzeszutek K, Kozak J, Kuśmierk J. Clinical usefulness of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy in oncological diagnostics: a pilot study. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19 (2): 261-70.
177. Płachcińska A, Mikołajczak R, Kozak J, Rzeszutek K, Kuśmierk J. Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules based on <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy: the effect of tumour size on the optimal method of image assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1041-7.
178. Haslinghuis LM, Krenning EP, De Herder WW, Reijs AE, Kwekkeboom DJ. Somatostatin receptor scintigraphy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 415-22.
179. Stokkel MP, Reigman HI, Verkooijen RB, Smit JW. Indium-111-Octreotide scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma metastases that do not respond to treatment with high-dose I-131. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2003; 129: 287-94.
180. Christian JA, Cook GJ, Harmer C. Indium-111-labelled octreotide scintigraphy in the diagnosis and management of non-iodine avid metastatic carcinoma of the thyroid. *Br J Cancer*. 2003; 89: 258-261
181. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Laplanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 2062-71.
182. Turkington GT, Gilland RG. Basics of SPECT scanning: emission and transmission. von Schulthess GK (ed.): *Molecular anatomic imaging. PET-CT and SPECT-CT integrated modality imaging*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2007.
183. von Schulthess GK. Introduction. von Schulthess GK (ed.): *Molecular anatomic imaging. PET-CT and SPECT-CT integrated modality imaging*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia 2007.

184. Ferone D, van Hagen PM, Colao A, Annunziato L, Lamberts SW, Hofland LJ. Somatostatin receptors in the thymus. *Ann Med* 1999; Suppl.2: 28-33.
185. Ferone D, Montella L, De Chiara A, Hofland LJ, Lamberts SW, Palmieri G. Somatostatin receptor expression in thymic tumors. *Front Biosci* 2009; 14: 3304-9.
186. Nam MS, Chu YC, Choe WS, Kim SJ, Hong SB, Kim YJ, Ki YS. Metastatic follicular thyroid carcinoma to the thymus in a 35-year-old woman. *Yonsei Med J*. 2002; 43: 665-9.
187. Castaldi P, Rufini V, Treglia G, Bruno I, Perotti G, Stifano G, Barbaro B, Giordano A. Impact of <sup>111</sup>In-DTPA-octreotide SPECT/CT fusion images in the management of neuroendocrine tumours. *Radiol Med* 2008; 113: 1056-67.
188. Lee DH, Kang WJ, Seo HS, Kim E, Kim JH, Son KR, Na DG. Detection of metastatic cervical lymph nodes in recurrent papillary thyroid carcinoma: computed tomography versus positron emission tomography-computed tomography. *J Comput Assist Tomogr*. 2009; 33: 805-10.
189. Grebe SKG, Hay ID. Thyroid cancer nodal metastases. Biologic significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Amer* 1996; 5: 43-63.
190. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, Tavagli JP, Gardet P, Lumbroso JD, Francese C, Fontaine F, Ricard M, Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 598-605.
191. Lupi A, Zaroccolo M, Salgarello M, Malfatti V, Zanco P. The effect of <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT respiratory gating on detected metabolic activity in lung lesions. *Ann Nucl Med*. 2009; 23: 191-6.
192. Chang G, Chang T, Clark JW Jr, Mawlawi OR. Design and performance of a respiratory amplitude gating device for PET/CT imaging. *Med Phys*. 2010; 37: 1408-12.
193. Bitarafan A, Rajabi H, Gruy B, Rustgou F, Sharaffi AA, Firoozabady H, Yaghoobi N, Malek H, Pirich C, Langesteger W, Beheshti M. Respiratory motion detection and correction in ECG-gated SPECT: a new approach. *Korean J Radiol*. 2008; 9: 490-7.
194. Bachelot A, Cailleux AF, Klain M, Baudin E, Ricard M, Bellon N, Caillou B, Travagli JP, Schlumberger M. Relationship between tumour burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 2002; 12: 707-11.
195. Luster M, Clarke SE, Dietlein M, Lassmann M, Lind P, Oyen WJG, Tennvall J, Bombardieri E. Guidelines for radiotherapy of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35: 1941-59.
196. Francheschi M, Kusić Z, Francheschi D, Lukinac L, Rončević S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole-body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 446-51.
197. Do MY, Rhee Y, Kim DJ, Kim CS, Nam KH, Ahn CW, Cha BS, Kim KR, Lee HC, Park CS, Lim SK. Clinical features of bone metastases resulting from thyroid cancer; a review of 28 patients over a 20-year period. *Endocr J*. 2005; 52: 701-7.
198. Mizukami Y, Michigishi T, Nonomura A, Hashimoto T, Terehata S, Noguchi M, Hisada K, Matsubara F. Distant metastases in differentiated thyroid carcinomas: a clinical and pathologic study. *Hum Pathol* 1990; 283-90.
199. Wood WJ Jr, Singletary SE, Hickey RC. Current results of treatment for distant metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *Arch Surg* 1989; 124: 1374-7.
200. Salvati M, Frati A, Rocchi G, Masciangelo R, Antonaci A, Gagliardi FM, Delfini R. Single brain metastasis from thyroid cancer: report of twelve cases and review of literature. *J Neurooncol* 2001; 51: 33-40.
201. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3637-42.
202. Pazaitou-Panayiotou K, Kaprara A, Chrisoulidou A, Boudina M, Georgiou E, Patakiouta F, Drimonitis A, Vainas I. Cerebellar metastasis as first metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2005; 52: 653-7.
203. Al-Dhahri SF, Al-Amro AS, Al-Shakwer W, Terkawi AS. Cerebellar mass as a primary presentation of papillary thyroid carcinoma: case report and literature review. *Head Neck Oncol* 2009; 29: 23.
204. Misaki T, Iwata M, Kasagi K, Konishi J. Brain metastasis from differentiated thyroid cancer in patients treated with radioiodine for bone and lung lesions. *Ann Nucl Med* 2000; 14: 111-4.
205. Cha ST, Jarrahy R, Mathiesen RA, Suh R, Shahinian HK. Cerebellopontine angle metastasis from papillary carcinoma of the thyroid: case report and literature review. *Surg Neurol* 2000; 54: 320-6.
206. Reubi JC, Maurer R, Klijn JG, Stefanko SZ, Foekens JA, Blaauw G, Blankenstein MA, Lamberts DW. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 433-8.
207. Nyuyki F, Plotkin M, Graf R, Michel R, Steffen I, Denecke T, Geworski L, Fahdt D, Brenner W, Wurm R. Potential impact of <sup>68</sup>Ga-DOTATOC PET/CT on radiotherapy planning of meningiomas. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 310-8.
208. Bold B, Piao Y, Murata Y, Kishino M, Shibuya H. Usefulness of PET/CT for detecting a second primary cancer after treatment for squamous cell carcinoma of the head and neck. *Clin Nucl Med* 2008; 33: 831-3.

209. Strobel K, Haerle SK, Stoeckli SJ, Schrank M, Soyka JD, Veit-Haibach P, Hany TF. Head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC) – detection of synchronous primaries with <sup>18</sup>F-FDG-PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009; 36: 919-27
210. Maxon HR, Smith HS. Radioiodine-131 in the diagnosis and treatment of metastatic well differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 685-718.
211. Sisson JC, Giordano TJ, Jamadar DA. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer* 1996; 78: 2184-92.
212. Shamma A, Degirmenci B, Mountz JM, McCook BM, Branstetter B, Bencherif B, Joyce JM, Carty SE, Kuffner HA, Avril N. 18F-FDG PET/CT in patients with suspected recurrent or metastatic well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 2007; 48: 221-6.
213. Teunissen JJ, Kwekkeboom DJ, Kooij PP, Bakker WH, Krenning EP. Peptide receptor radionuclide therapy for non-radioiodine-avid differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2005; 46 Suppl 1: 107S-14S.
214. Gabriel M, Andergassen U, Putzer D, Kroiss A, Waitz D, Von Guggenberg E, Kendler D, Virgolini IJ. Individualized peptide-related-radionuclide-therapy concept using different radiolabelled somatostatin analogs in advanced cancer patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010; 54: 92-9.
215. Vassilopoulou-Sellin R, Schultz PN, Haynie TP. Clinical outcome of patients with papillary thyroid carcinoma who have recurrence after initial radioactive iodine therapy. *Cancer*. 1996; 78: 493-501.
216. Casara D, Rubello D, Saladini G, Masarotto G, Favero A, Girelli ME, Busnardo B. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med*. 1993; 34: 1626-31
217. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, Aurengo A, Mary JY, Menegaux F, Enkaoua E, Turpin G, Chiras J, Sallant G, Hejblum G. Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86: 1568-73.
218. Czetwertyńska M, Kozłowicz-Gudzińska I, Stachlewska-Nasfeter E, Sromek M, Skasko E, Paszko Z. Analiza kliniczna i genetyczna chorych na raka rdzeniastego tarczycy w Centrum Onkologii – Instytucie w Warszawie. *Pol J Endocrinol* 2006; 57: 415-9.
219. Valle LA, Kloos RT. The prevalence of occult medullary thyroid carcinoma at autopsy. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: E109-13.
220. Papotti M, Bongiovanni M, Volante M, Allia E, Landolfi S, Helboe L, Schindler M, Cole SL, Bussolati G. Expression of somatostatin receptor types 1-5 in 81 cases of gastrointestinal and pancreatic endocrine tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440: 461-75.
221. Pawlikowski M. Występowanie receptorów somatostatynowych w ludzkich nowotworach w świetle badań ex vivo-in vivo. *Pol J Endocrinol* 2006; 57: 238-43.
222. Parisella MG, Chianelli M, D'alessandria C, Todino V, Mikołajczak R, Papini E, Dierckx RA, Scopinaro F, Signore A. Clinical indications to the use of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC to detect somatostatin receptor-positive neuroendocrine tumors. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2010 Nov 11.
223. Storch D, Behe M, Walter MA, Chen J, Powell P, Mikołajczak R, Maecke HR. Evaluation of [<sup>99m</sup>Tc/EDDA/HYNIC] octreotide derivatives compared with [<sup>111</sup>In-DOTA0,Tyr3, Tyr8] octreotide and [<sup>111</sup>In-DTPA0]octreotide: does tumor or pancreas uptake correlate with the rate of internalization? *J Nucl Med* 2005; 46:1561-9.
224. Pavlovic S, Arniko V, Sobic-Saranovic D, Damjanovic S, Popovic B, Jakovic R, Petrasinovic Z, Jaksic E, Todorovic-Tirnanic M, Saranovic D, Micev M, Novosel S, Nikolic N, Obradovic V. The utility of <sup>99m</sup>Tc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy for assessment of lung lesions In patients with neuroendocrine tumors. *Neoplasma* 2010; 57: 68-73.
225. Hodolic M, Fettich J, Rubello D. Influence of tumour size and uptake of <sup>99m</sup>Tc-octreotide in radio-guided surgery for neuroendocrine tumors. *Minerva Endocrinol* 2009; 34: 89-96.
226. Pelizzo MR, Boschin IM, Bernante P, Toniato A, Piotto A, Pagetta C, Nibale O, Rampin L, Muzzio PC, Rubello D. Natural history, diagnosis, treatment and outcome of medullary thyroid cancer: 37 years experience on 157 patients. *Eur J Surg Oncol* 2007; 33: 493-7.
227. Cheung K, Roman SA, Wang TS, Walker HD, Sosa JA. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 2173-80.
228. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 2655-63.
229. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, Dralle H. Abnormal carcinoembryogenic antigen levels and medullary thyroid cancer progression. A multivariate analysis. *Arch Surg* 2007; 142: 289-93.
230. Wells SA Jr, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissg SH, Linehan WM, Cooper CW. Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg* 1978; 188: 377-83.

231. Giraudet AL, Al Ghulzan A, Aupérin A, Leboulleux S, Chehboun A, Troalen F, Dromain C, Lumbroso J, Baudin E, Schlumberger M. Progression of medullary thyroid carcinoma: assessment with calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times. *Eur J Endocrinol.* 2008; 158: 239-46.
232. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodere F, Chatal JF. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6077-84.
233. Gawlik T, d'Amico A, Szpak-Ulczo S, Skoczylas A, Gubała E, Chorąży A, Gorczewski K, Włoch J, Jarząb B. The prognostic value of tumor markers doubling times in medullary thyroid carcinoma – preliminary report. *Thyroid Res.* 2010; 3: 10.
234. Faggiano A, Grimaldi F, Pezzullo L, Chiofalo MG, Caracò C, Mozzillo N, Angeletti G, Santeusano F, Lombardi G, Colao A, Avenia N, Ferolla P. Secretive and proliferative tumor profile helps to select the best imaging technique to identify postoperative persistent or relapsing medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2009; 16: 225-31.
235. Haug A, Auernhammer CJ, Wängler B, Tiling R, Schmidt G, Göke B, Bartenstein P, Pöpperl G. Intraindividual comparison of <sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE and <sup>18</sup>F-DOPA PET in patients with well-differentiated metastatic neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009; 36: 765-70.
236. Garin E, Le Jeune F, Devillers A, Cuggia M, de Lajarte-Thirouard AS, Bourriel C, Boucher E, Raoul JL. Predictive value of <sup>18</sup>F-FDG PET and somatostatin receptor scintigraphy in patients with metastatic endocrine tumors. *J Nucl Med* 2009; 50: 858-64.
237. Putzer D, Gabriel M, Henninger B, Kendler D, Uprimny C, Dobrozemsky G, Decristoforo C, Bale RJ, Jaschke W, Virgolini JJ. Bone metastases in patients with neuroendocrine tumor: <sup>68</sup>Ga-DOTA-Tyr3-octreotide PET in comparison to CT and bone scintigraphy. *J Nucl Med* 2009; 50: 1214-21.
238. Ambrosini V, Castellucci P, Rubello D, Nanni C, Musto A, Allegri V, Montini GC, Mattioli S, Grassetto G, Al-Nahhas A, Franchi R, Fanti S. <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC: a new PET tracer for evaluating patients with bronchial carcinoid. *Nucl Med Commun.* 2009; 30: 281-6.
239. Prasad V, Ambrosini V, Hommann M, Hoersch D, Fanti S, Baum RP. Detection of unknown primary neuroendocrine tumours (CUP-NET) using <sup>68</sup>Ga-DOTA-NOC receptor PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 67-77.
240. Conry BG, Papathanasiou ND, Prakash V, Kayani I, Caplin M, Mahmood S, Bomanji JB. Comparison of (<sup>68</sup>)Ga-DOTATATE and (<sup>18</sup>)F-fluorodeoxyglucose PET/CT in the detection of recurrent medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 49-57.
241. Pałyga I, Kowalska A, Gąsior-Perczak D, Tarnawska-Pierścińska M, Słusznik J, Sygut J, Gózdź S. The role of PET-CT scan with somatostatin analogue labelled with gallium-68 (<sup>68</sup>Ga-DOTA-TATE PET-CT) in diagnosing patients with disseminated medullary thyroid carcinoma. *Endokrynol Pol.* 2010; 6: 507-11.
242. Papantoniou V, Tsiouris S, Mainta E, Valotassiou V, Souvatzoglou M, Sotiropoulou M, Nakopoulou L, Lazaris D, Louvrou A, Melissinou M, Tzannetaki A, Pirmettis I, Koutsikos J, Zerva C. Imaging in situ breast carcinoma (with or without an invasive component) with technetium-99m pentavalent dimercaptosuccinic acid and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile scintimammography. *Breast Cancer Res.* 2005; 7: R33-45.
243. Wulfrank D, Schelstraete K, Small F, Charles F. Analogy between tumor uptake of technetium-99m-(v) dimercaptosuccinic acid (DMSA) and technetium-99m-MDP. *Clin Nucl Med* 1989; 14: 488-593.
244. Uchino H, Kanai Y, Kim DK, Wempe MF, Chairoungdua A, Morimoto E, Anders MW, Endou H. Transport of amino acid-related compounds mediated by L-type amino acid transporter 1 (LAT1): insights into the mechanisms of substrate recognition. *Mol Pharmacol.* 2002; 61: 729-37.
245. Beheshti M, Pöcher S, Vali R, Waldenberger P, Broinger G, Nader M, Kohlfürst S, Pirich C, Dralle H, Langsteger W. The value of <sup>18</sup>F-DOPA PET-CT in patients with medullary thyroid carcinoma: comparison with <sup>18</sup>F-FDG PET-CT. *Eur Radiol.* 2009; 19: 1425-34.
246. Jang HW, Choi JY, Lee JI, Kim HK, Shin HW, Shin JH, Kim SW, Chung JH. Localization of medullary thyroid carcinoma after surgery using (<sup>11</sup>)C-methionine PET/CT: comparison with (<sup>18</sup>)F-FDG PET/CT. *Endocr J.* 2010; 57: 1045-54.
247. Roman S, Lin R, Sosa JA. Prognosis of medullary thyroid carcinoma: demographic, clinical, and pathologic predictors of survival in 1252 cases. *Cancer* 2006; 107: 2134-42.
248. Ball DW. Medullary thyroid cancer: monitoring and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36: 823-37.
249. Oudoux A, Salaun PY, Bournaud C, Campion L, Ansquer C, Rousseau C, Bardet S, Borson-Chazot F, Vuillez JP, Murat A, Mirallié E, Barbet J, Goldenberg DM, Chatal JF, Kraeber-Bodéré F. Sensitivity and prognostic value of positron emission tomography with <sup>18</sup>F-18-fluorodeoxyglucose and sensitivity of immunoscintigraphy in patients with medullary thyroid carcinoma treated with anticarcinoembryonic antigen-targeted radioimmunotherapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 4590-7.