

Magdalena Matysiak-Grześ

SCYNTYGRAFIA RECEPTOROWA Z ZASTOSOWANIEM
ANALOGU SOMATOSTATYNY TEKTROTYD
(^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-Tyr³-OC) W DIAGNOSTYCE
NIEJODOCHWYTNYCH PRZERZUTÓW U CHORYCH
ZE ZRÓŻNICOWANYM RAKIEM TARCZYCY

Rozprawa doktorska

Promotor: dr hab.med. Maria Gryczyńska prof. UM

Katedra i Klinika Endokrynologii, Przemiany Materii
i Chorób Wewnętrznych

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań 2012

SPIS TREŚCI

1. Wykaz skrótów.....	4
2. Wstęp.....	5
2.1 Rak tarczycy – diagnostyka i leczenie.....	5
2.2 Jodochwytność.....	14
2.3 Alternatywne metody obrazowania.....	16
2.4 Somatostatyna i receptory somatostatynowe.....	18
2.5 Scyntygrafia receptorowa	23
3. Założenia pracy.....	27
4. Cel pracy.....	28
5. Materiał i metody.....	29
5.1 Grupa badana.....	29
5.2 Scyntygrafia jodowa.....	34
5.3 Badania laboratoryjne.....	34
5.4 Inne badania obrazowe.....	35
5.5 Scyntygrafia receptorowa.....	35
5.6 Obliczenia statystyczne.....	37
6. Wyniki.....	38
6.1 Charakterystyka badanej grupy.....	38
6.2 Wyniki scyntygrafii receptorowej.....	41
6.3 Statystyka ogólna.....	49
6.4 Tyreoglobulina.....	51
6.5 Wynik SRS a decyzje terapeutyczne.....	52

6.6 Znaczenie rokownicze SRS.....	53
7. Omówienie	56
7.1 Badana grupa.....	56
7.2 Kwalifikacja do badania.....	58
7.3 Wyniki scyntygrafii receptorowej.....	58
7.4 Tyreoglobulina.....	64
7.5 Wynik SRS a decyzje terapeutyczne.....	66
7.6 Znaczenie rokownicze SRS.....	67
8. Wnioski.....	69
9. Streszczenie.....	70
10. Abstract.....	72
11. Piśmiennictwo.....	74

1. WYKAZ SKRÓTÓW

Anty-Tg – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie

DTPA – kwas dietylo-triamino-pentaoctowy

EDDA – kwas etyleno-diamino-N,N`diocowy

¹⁸F – izotop fluoru-18

FDG - fluorodeoksyglukoza

GLUT1 – transporter glukozy 1 (glukose transporter 1)

HYNIC – kwas 6-hydrazynopirydyno-3-karboksylowy (kwas hydrazynonikotynowy)

¹¹¹In – izotop indu-111

¹³¹I – izotop jodu-131

MDP – metyleno-di-fosfonian,

MIBI – metoksy-izobutylo-izonitryl

MR – rezonans magnetyczny

NIS – symporter sodowo-jodkowy (natrium iodide symporter)

ROC – krzywa ROC (receiver operator characteristic)

SPECT – tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (single photon emission computed tomography)

SRS – scyntygrafia receptorowa (somatostatin receptor scintigraphy)

SSTR – receptory somatostatynowe

T3 – trijodotyronina

T4 – tyroksyna

Tg – tyreoglobulina

TK – tomografia komputerowa

TOC – Tyr³-oktreotyd

TPO – tyreoperoksydaza (thyroid peroxidase)

TSH – hormon tyreotropowy (thyroid -stimulating hormon)

USG - ultrasonografia

2. WSTĘP

2.1 Rak tarczycy – diagnostyka i leczenie

Rak tarczycy jest najczęstszym nowotworem gruczołów dokrewnych. Trzykrotnie częściej stwierdza się ten typ nowotworu u kobiet niż u mężczyzn. Według Krajowego Rejestru Nowotworów w roku 2009 stwierdzono w Polsce 2071 nowych zachorowań, w tym 359 u mężczyzn i 1712 u kobiet. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w 2009 wyniósł 1.5/100000 dla mężczyzn i 6.5/100000 dla kobiet. W 2009 roku zarejestrowano 261 zgonów z powodu raka tarczycy – 87 u mężczyzn i 174 u kobiet. Standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł w roku 2009 0.3/100000 u mężczyzn i 0.4/100000 u kobiet. Szacuje się, że populacja chorych z rakiem tarczycy w Polsce obejmuje około 20 000 chorych. Wśród nowotworów nabłonkowych złośliwych tarczycy zgodnie z klasyfikacją WHO wyróżniamy raka pęcherzykowego (*carcinoma folliculare*), raka brodawkowego (*carcinoma papillare*), raka rdzeniastego (*carcinoma medullare*) i raka anaplastycznego (*carcinoma anaplasticum*). Rak rdzeniasty, rak anaplastyczny i inne - nienabłonkowe złośliwe guzy tarczycy (np. chłoniaki) stanowią zaledwie około 5 % wszystkich nowotworów tarczycy. Pozostałe około 95 % nowotworów złośliwych tarczycy stanowią rak brodawkowy i pęcherzykowy, które, ze względu na podobieństwo kliniczne, nazywane są rakami zróżnicowanymi tarczycy. Ich punktem wyjścia jest wysoko zróżnicowany tyreocyt, który zachował zdolność do kumulacji jodu, produkcji tyreoglobuliny, a także podlega stymulującemu wpływowi hormonu tyreotropowego (TSH, *thyroid stimulation hormone*).

Rak brodawkowy stanowi 65-95 % wszystkich raków zróżnicowanych i występuje najczęściej między 30 a 50 rokiem życia. Rośnie jako guz nieotorebkowany lub otorebkowany częściowo. Posiada charakterystyczne cechy histologiczne: jądra komórek pozbawione są jąderek, a chromatyna, równomiernie rozproszona, barwi się jasno, co daje obraz tzw. „oczu sierotki Marysi“ (*little orphan Annie eyes*). Ponadto jądra posiadają bruzdy wewnątrzjądrowe oraz drobne dojądrowe wpuklenia cytoplazmy. W około 40-50 % przypadków stwierdza się obecność ciał piaszczkowatych (*psammoma bodies*) – kulistych zwapnień u szczytu brodawek, oraz zachodzenie na siebie jąder tyreocytów (*overlapping*). Wzrost raka jest wolny, szerzy

się głównie naczyniami limfatycznymi, dając przerzuty do okolicznych węzłów chłonnych, rzadziej do płuc [93].

Rak pęcherzykowy stanowi 10-30 % rozpoznań i najczęściej stwierdzany jest po 50 roku życia. Ten typ raka może przyjmować całe spektrum obrazów histologicznych. Kryterium złośliwości jest stwierdzenie naciekania torebki (nacieki obejmują całą jej grubość) lub naczyń krwionośnych w obrębie torebki i na jej obwodzie. Odmianą raka pęcherzykowego jest rak wyspowy (*carcinoma insulare*) – postać niskozróżnicowana naciekająca w postaci ognisk oraz rak z komórek oksyfilnych (*carcinoma oxyphilicum*). Rak pęcherzykowy szerzy się głównie naczyniami krwionośnymi, dając najczęściej przerzuty do kości i płuc [93].

Ocenę stopnia zaawansowania nowotworu ocenia się na podstawie klasyfikacji według TNM (Zał. I, strona 6).

Wśród czynników ryzyka rozwoju raka zróżnicowanego tarczycy wymienia się przede wszystkim czynniki środowiskowe. Szczególne znaczenie ma w tym względzie narażenie na promieniowanie jonizujące – np. radioterapia okolicy szyi, zwłaszcza u dzieci i osób młodych [92]. Ryzyko wystąpienia nowotworu tarczycy jest największe około 20 lat po zakończonym leczeniu z około 4-5 letnim okresem latencji, szczególnie gdy średnia dawka pochłonięta dla tarczycy jest mniejsza niż 10 cGy [93]. Dla dawek większych od 1500 cGy ryzyko nowotworu maleje. Po katastrofie w Czarnobylu, jak również po przeprowadzonych na Wyspie Marshalla testach bomby atomowej odnotowano wzrost zachorowań na raka tarczycy u osób napromieniowanych [94, 95]. Nieodpowiednia ilość jodu w diecie również może przyczynić się do rozwoju raka zróżnicowanego - jego nadmiar zwiększa bowiem ryzyko wystąpienia raka brodawkowatego, a niedobór – raka pęcherzykowego [96].

Wśród czynników genetycznych predysponujących do rozwoju raka zróżnicowanego tarczycy wskazuje się wiele mutacji. Najbardziej znaną jest mutacja genu *RET*, kodującego błonowy receptor dla czynników wzrostowych o aktywności kinazy tyrozynowej, związana z rakiem brodawkowatym [152, 153]. Rearanżacje w obrębie protoonkogenu *RET* aktywują niezależny od TSH wzrost komórek tarczycy. Najczęściej stwierdzane są: mutacja *RET/PTC3* – szczególnie u osób narażonych na działanie promieniowania jonizującego w dzieciństwie (po radioterapii) [154, 157]

oraz mutacja RET/PTC1. Dowiedziono, że obecność mutacji RET/PTC3 wiąże się z szybkim postępowaniem choroby i gorszym rokowaniem [157]. U 2-25 % chorych z rakiem brodawkowym stwierdza się mutacje genu *NTRK*, również kodującego receptor o aktywności kinazy tyrozynowej [157]. Udowodniono, że obecność tej mutacji ma znaczenie niekorzystne rokowniczo [158, 159]. U 70-95 % z rakiem brodawkowym i 25 % chorych z rakiem pęcherzykowym stwierdzono obecność mutacji onkogenu *MET*. Nadekspresja *MET* wiąże się z większą skłonnością nowotworu do tworzenia przerzutów i z krótszym czasem przeżycia bez nawrotu choroby [160]. Odkryta niedawno mutacja w genie *BRAF*, kodującym kinazę Raf typu B, występuje w raku brodawkowym, natomiast nie stwierdza się jej w raku pęcherzykowym [161]. Najczęściej występuje mutacja T1799A – w eksonie 15 genu *BRAF* w pozycji 1799 tymidyna zostaje zastąpiona adeniną. Skutkuje to zmianą aminokwasu w pozycji 600 – walina zostaje zastąpiona glutaminianem. Wykrycie tej mutacji jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo [156, 162] – stwierdza się ją częściej u chorych z przerzutami odległymi – a jej obecność zwiększa ryzyko utraty zdolności do kumulacji jodu [163].

Nie ma charakterystycznych dla raka tarczycy dolegliwości, a występująca chrypka, dysfagia czy duszność świadczą o znacznym zaawansowaniu procesu nowotworowego [93]. Najczęściej guz tarczycy wykryty jest przypadkowo w trakcie badań wykonywanych z innych wskazań, lub też pacjent sam zwraca uwagę na niepokojące go zgrubienie na szyi. Podejrzenie nowotworowego charakteru zmiany jest szczególnie uzasadnione, gdy guzek wykryty został u osoby poniżej 20. lub powyżej 60. roku życia, szczególnie u osoby płci męskiej, a wykryta zmiana charakteryzuje się szybkim wzrostem, ma nieregularny kształt, widoczne są cechy naciekania sąsiednich struktur albo też w okolicy zmiany stwierdza się powiększone, budzące podejrzenie przerzutowych, węzły chłonne. Najbardziej przydatną metodą oceny guzka tarczycy jest wykonanie biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej [97]. Na jej podstawie można podejrzewać/rozpoznać raka brodawkowego tarczycy. Rak pęcherzykowy może być rozpoznany wyłącznie w badaniu histopatologicznym.

Leczeniem z wyboru raków zróżnicowanych tarczycy jest całkowite pozatarczycowe wycięcie tarczycy. Od powyższej zasady, według rekomendacji przygotowanej przez Polską Grupę do spraw Nowotworów Endokrynnych z 2010, możliwe są dwa wyjątki: jednoogniskowy rak brodawkowy o średnicy guza do 1 cm

(pT1a) i minimalnie inwazyjny rak pęcherzykowy o średnicy guza poniżej 1 cm (pT1a), jeśli nie stwierdza się przerzutów do węzłów chłonnych, ani przerzutów odległych, a badanie histopatologiczne wykluczyło wieloogniskowy charakter nowotworu [173]. O radykalnym leczeniu operacyjnym mówimy, gdy objętość pozostałego mięszu tarczycy nie przekracza 2 ml, a jodochwytność w warunkach stymulacji TSH jest mniejsza niż 5 %.

Każda operacja z powodu raka tarczycy powinna również obejmować węzły chłonne grupy VI przedziału środkowego szyi – przedkratniowe, przedtchawicze, okołotchawicze i okołotarczycowe. Jeżeli nie ma cech zajęcia węzłów chłonnych tej grupy w przedoperacyjnym badaniu ultrasonograficznym oraz w trakcie zabiegu operacyjnego, a stopień zaawansowania nowotworu jest niski, można odstąpić od profilaktycznego usunięcia węzłów przedziału środkowego. Jeśli palpacyjnie lub w badaniu ultrasonograficznym stwierdza się powiększenie węzłów chłonnych budzące podejrzenie zmian przerzutowych albo wynik biopsji węzłów chłonnych bocznych szyi sugeruje obecność przerzutów konieczne jest wykonanie limfadenektomii zmodyfikowanej – bez usunięcia żyły szyjnej, mięśnia mostkowo-obojęczykowo-sutkowego i nerwu XI [173].

Kolejnym etapem leczenia jest terapia z użyciem izotopu jodu ^{131}I . Celem leczenia uzupełniającego jest ablacja tarczycy – zniszczenie resztek pozostałych po strumektomii, a także zniszczenie prawdopodobnych mikroprzerzutów obecnych w łożu, węzłach chłonnych czy też mikroprzerzutów odległych. Od leczenia można odstąpić u chorych w stadium pT1b-T2N0M0, jeśli nie stwierdza się znaczącej jodochwytności w łożu tarczycy, a stężenie tyreoglobuliny jest mniejsze niż 1-2 ng/ml [173]. Nie jest natomiast konieczne leczenie chorych w stadium pT1aN0M0 [173]. Wskazania do leczenia ^{131}I dotyczą chorych, u których stwierdza się obecność przerzutów w węzłach chłonnych lub przerzutów odległych, nieoperacyjnego guza pierwotnego lub też nieoperacyjną wznowę miejscową [173].

Bezwzględny przeciwwskazaniem do leczenia radioizotopem jodu jest ciąża (u kobiet w okresie koncepcyjnym należy przed podaniem radiojodu wykonać próbę ciążową) oraz okres karmienia piersią.

Przed podjęciem decyzji o podaniu dawki ^{131}I należy u pacjenta wykonać badania kwalifikujące, mające na celu określenie wskazań do terapii. Oprócz

dokładnego zebrania wywiadu i przeprowadzenia badania przedmiotowego, konieczne jest wykonanie badania ultrasonograficznego szyi, oznaczenie stężenia tyreoglobuliny i przeciwciał przeciwtyreoglobulinowych, wykonanie morfologii oraz oznaczenie stężenia wapnia zjonizowanego.

Leczenie radioizotopowe zaleca się stosować, kiedy rana pooperacyjna jest zagojona, czyli po około 4 tygodniach od leczenia operacyjnego. Warunkiem skutecznego leczenia ^{131}I jest odpowiednia stymulacja TSH – stężenie TSH 20-30 IU/ml [173]. Możliwe jest to po około 4-6 tygodniowym odstawieniu tyroksyny lub po zastosowaniu tyreotropiny alfa. Pacjent w okresie poprzedzającym terapię izotopową nie powinien stosować preparatów zawierających jod. Każdorazowo po leczeniu izotopowym należy wykonać scyntyografię poterapeutyczną, mającą na celu uwidocznienie patologicznych ognisk jodochwytnych w organizmie. Po leczeniu izotopowym zalecane jest postępowanie antykoncepcyjne – u kobiet przez 12 miesięcy, u mężczyzn przez 4-6 miesięcy [105, 106, 111].

Leczenie radiojodem jest bezpieczne – nie powoduje ono zaburzeń płodności (mogą wystąpić jedynie przejściowe problemy [105, 106]), ani wad u potomstwa. Nie zaobserwowano znaczącego wzrostu ryzyka indukcji wtórnych nowotworów [109, 110]. Objawy niepożądane po leczeniu są rzadkie – obejmują bóle głowy, nudności oraz przejściowy stan zapalny ślinianek [93, 112, 114]. Odnotowano również wystąpienie suchości oczu oraz obturacji kanalików łzowych [115]. Jeśli objętość resztkowej tkanki tarczycowej jest duża, może wystąpić obrzęk okolicy szyi, któremu zapobiega się podawaniem leków sterydowych. U chorych, u których skumulowana aktywność przekracza 500 mCi (14 Gbq) wzrasta ryzyko wystąpienia pancytopenii, szczególnie w sytuacji skojarzonego leczenia izotopowego i teleradioterapii [104].

Po leczeniu izotopowym konieczne jest wdrożenie terapii preparatem L-tyroksyny w dawce zapewniającej supresję TSH. Leczenie takie ma na celu zmniejszenie ryzyka nawrotu choroby. U chorych, u których stwierdza się jawną chorobę nowotworową lub stężenie stymulowanej tyreoglobuliny jest podwyższone (>1-2 ng/ml) supresja powinna być pełna, to znaczy stężenie TSH powinno być poniżej 0,1 IU/ml (nie powodując przy tym objawów nadczynności tarczycy). Pełną supresję TSH należy rozważyć również u chorych z dużym ryzykiem nawrotu choroby.

U pozostałych chorych należy zastosować dawkę tyroksyny zapewniającą supresję niepełną – stężenie TSH 0,1-0,4 IU/ml. U chorych, u których potwierdzono remisję choroby utrzymującą się przez co najmniej 5 lat można zastosować leczenie substytucyjne – utrzymuje się stężenie TSH w granicach 0,4-2,0 IU/ml [173].

Przebieg naturalny choroby zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania, typu histopatologicznego i wieku chorego [77, 99, 101]. Rokowanie w raku zróżnicowanym tarczycy jest dobre – 10 lat od rozpoznania choroby przeżywa 80-95 % chorych [77, 98, 99, 100, 128]. Nieco poważniejsze rokowanie dotyczy chorych z rakiem pęcherzykowym. Rokowanie pogarsza obecność przerzutów lokoregionalnych – wznowa w łożu tarczycy lub przerzuty do węzłów chłonnych. Obecność przerzutów odległych natomiast powoduje, że 5 lat przeżywa około 40 % pacjentów [93].

Czynnikami niekorzystnymi rokowniczo są: wiek chorych w momencie rozpoznania choroby powyżej 40 [174], wg innych autorów powyżej 45. roku życia [93, 174], stwierdzenie określonych typów histopatologicznych – w przypadku raka brodawkowatego: typ wysokokomórkowy (*tall cell*), kolumnowokomórkowy (*columnar cell*) i z rozległym stwardnieniem (*diffuse sclerosing variant*), a w przypadku raka pęcherzykowego: szerokoinwazyjny (*widely invasive*) i rak z komórek Hurthle'a (*oxyphilic carcinoma*) [93, 99, 174]. Niekorzystnym czynnikiem jest również stwierdzenie znacznego stopnia zaawansowania choroby - guz wykraczący poza tarczycę, wieloogniskowość nowotworu, obecność przerzutów w węzłach chłonnych lub przerzutów odległych [93]. Opóźnienie leczenia zarówno operacyjnego, jak i izotopowego uważane jest również za czynnik pogarszający rokowanie.

Monitorowanie chorego z rakiem zróżnicowanym tarczycy po zakończonym ablacyjnym leczeniu izotopowym obejmuje (po około 3 miesiącach od zakończenia terapii) oznaczenie stężenia TSH, w celu oceny skuteczności leczenia supresyjnego L-tyroksyną. Do oznaczeń należy stosować test III generacji. Jeśli nie osiągnięto docelowego stężenia TSH należy zwiększyć dawkę tyroksyny, a ponowne oznaczenie TSH wykonać po upływie około 6-8 tygodni od zmiany dawki.

Okolo 6 miesięcy od podania radiojodu, należy wykonać, oprócz oznaczenia stężenia TSH, oznaczenie tyreoglobuliny (Tg) i przeciwciał

przeciwytyreoglobulinowych (anty-Tg) oraz ultrasonograficzne (USG) badanie szyi. Badanie USG szyi oraz oznaczenia Tg jednocześnie z przeciwciałami anty-Tg zalecane jest co około 6 miesięcy przez pierwsze 5 lat od rozpoznania choroby, następnie raz na rok.

Po 6-12 miesiącach od terapii izotopowej konieczne jest przeprowadzenie badań kontrolnych w warunkach stymulacji TSH, obejmujących badanie podmiotowe i przedmiotowe, oznaczenie stężenia Tg i anty-Tg, wykonanie USG szyi oraz scyntygrafii jodowej całego ciała. Badania te mają na celu ocenę skuteczności dotychczasowego leczenia. Wykazano, że stymulowana Tg wraz z USG szyi wykazują wysoką czułość w wykrywaniu wznowy nowotworu [116], podobnie, jak Tg oznaczona jednocześnie z wykonaniem scyntygrafii jodowej całego ciała [129, 130].

Tyreoglobulina jest najczulszym i najbardziej specyficznym wskaźnikiem w monitorowaniu chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Glikoproteina ta, o masie 670 kDa, produkowana jest wyłącznie przez tkankę tarczycową – zdrowe lub nowotworowe komórki pęcherzykowe [93, 118]. Synteza odbywa się w części podstawnej komórek nabłonka pęcherzykowego tarczycy i jest zależna od TSH [107, 108]. Gen tyreoglobuliny zlokalizowany jest na długim ramieniu chromosomu 8 – 8q24.2-24.3 i jest jednym z największych genów człowieka. Część białkowa Tg składa się z 2767 aminokwasów, w tym ze 120 reszt tyrozynowych, które w wyniku kolejnych reakcji hormonogenezy (jodowanie, sprzęganie, hydroliza) ulegają przekształceniu do tyroksyny (T₄) i trijodotyroniny (T₃). U pacjentów po całkowitej tyreoidemii podwyższone stężenie Tg świadczy o wznowie procesu nowotworowego [118]]. Jednocześnie z oznaczeniem Tg oznaczone powinny być przeciwciała anty-Tg, aby wynik był wiarygodnym odbiciem zaawansowania choroby [119]. Przeciwciała te obecne są u około 15 % chorych [93]. U chorych, u których stwierdza się podwyższone wartości przeciwciał anty-Tg główną metodą monitorowania przebiegu choroby staje się USG szyi.

USG szyi jest czułym badaniem obrazowym w wykrywaniu wznowy miejscowej i/lub przerzutowych węzłów chłonnych szyi [74, 75]. Powinno być wykonywane co około 6 miesięcy – częściej w przypadku podejrzenia wznowy procesu nowotworowego. Jeśli stwierdza się patologiczną tkankę w łożu tarczycy lub

powiększone węzły chłonne, których obraz sugeruje przerzuty, należy wykonać biopsję [76]. U około 20 % chorych z izolowanymi przerzutami do węzłów chłonnych w trakcie terapii tyroksyną nie stwierdza się podwyższonego stężenia Tg, dlatego też prawidłowa wartość Tg nie wyklucza obecności przerzutowych węzłów chłonnych.

W przypadku stwierdzenia podwyższonych wartości Tg i/lub obecności wznowy w łożu tarczycy lub powiększonych węzłów chłonnych zalecane jest wykonanie, w warunkach stymulacji TSH, scyntygrafii całego ciała w celu wykrycia ognisk jodochwytnych. Scyntyografię wykonuje się około 72 godziny po podaniu aktywności 3 mCi (111 MBq) ^{131}I . Zalecane jest także wykonanie tomografii komputerowej klatki piersiowej z uwzględnieniem faktu, że badanie z użyciem kontrastu upośledza jodochwytność ognisk patologicznych na okres co najmniej 2 miesięcy.

Remisję choroby rozpoznać można, jeśli w trakcie tych badań u chorego po całkowitej tyreoidektomii i leczeniu uzupełniającym izotopem jodu ^{131}I w badaniu USG szyi nie uwidoczniły tkanki patologicznej ani podejrzanych węzłów chłonnych, a stężenie Tg jest poniżej 2 ng/ml przy braku przeciwciał anti-Tg i innych czynników interferujących. Oznaczenie, w warunkach stymulacji TSH, Tg oraz anti-Tg jednocześnie z wykonaniem USG szyi jest najczulszą metodą monitorowania chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy [116]. Kolejne badania kontrolne w warunkach stymulacji TSH zaleca się po około 2 latach, a następnie – w przypadku trwałości remisji – co około 5 lat [173].

U około 8-20 % pacjentów, pomimo leczenia, dochodzi do progresji choroby. Najczęściej stwierdza się obecność wznowy miejscowej lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych, rzadziej przerzuty odległe. Najczęściej do nawrotu choroby dochodzi w ciągu 5 lat od rozpoznania nowotworu.

Przerzuty do regionalnych węzłów chłonnych lub wznowa (ewentualnie przetrwała choroba) w łożu tarczycy występują u 5-20 % chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy [93]. Ultrasonograficzne badanie szyi wykazuje dużą czułość w wykrywaniu obecności patologicznej tkanki w rzucie łożu tarczycy [74,75]. Podstawą leczenia jest leczenie operacyjne oraz, jeśli są wskazania, leczenie ^{131}I . Jeśli zmiany są nieresekcyjne lub niejodochwytne wskazane jest rozważenie teleradioterapii [102].

Przerzuty odległe występują u 10-15 % pacjentów, najczęściej stwierdzane są w płucach i kościach [93, 103], rzadziej w mózgu, skórze i wątrobie [104].

Przerzuty do płuc najczęściej stwierdzane są u młodych chorych z rakiem brodawkowatym. Z reguły nie dają dolegliwości [93]. Przerzuty do kości często diagnozowane są u starszych chorych z rakiem pęcherzykowym. Częściej dają dolegliwości, wśród których najczęstsze to ból, obrzęk i złamania patologiczne, ze względu na osteolityczny charakter przerzutów [93]. Jeśli przerzuty odległe są jodochwytne wskazane jest leczenie izotopowe ¹³¹I. W przypadku pojedynczych przerzutów odległych rozważyć należy również leczenie chirurgiczne.

2.2 Jodochwytność

U około 20-50 % chorych z obecnością przerzutów, pomimo podwyższonego stężenia Tg, w scyntygrafii jodowej całego ciała nie udaje się uwidocznić ognisk patologicznego gromadzenia znacznika [77, 78, 79, 117, 133]. Utrata jodochwytności przez komórki nowotworowe uniemożliwia diagnozowanie chorych za pomocą scyntygrafii jodowej oraz powoduje, że terapia z użyciem radioizotopu jodu staje się nieskuteczna.

Przyczyną utraty jodochwytności może być niewłaściwe przygotowanie pacjenta do badań w warunkach stymulacji TSH – zbyt niskie stężenie TSH spowodowane za krótkim odstawieniem preparatu tyroksyny lub stosowanie leków zawierających jod (środki kontrastowe, amiodaron, betadyna, jodyna, preparaty wielowitaminowe i suplementy) [118]. W przypadkach wątpliwych, aby wykluczyć kontaminację jodem, należy wykonać oznaczenie wydalania jodu z moczem.

W toku progresji nowotworu nastąpić może transformacja w kierunku raka anaplastycznego i związana z tym utrata zdolności wychytu jodu przy zachowanej produkcji Tg [125, 126]. Związane jest to prawdopodobnie z mutacją genu *p53* [126, 127].

Za aktywny transport jonów jodkowych do komórki pęcherzykowej odpowiada symporter sodowo-jodkowy, zwany białkiem NIS (*NaIS sodium iodide symporter*) [140]. Został on odkryty w roku 1996 [134]. W tym samym roku odkryto również i scharakteryzowano jego gen - zlokalizowany jest on na chromosomie

19p12-13.2 i zawiera 14 intronów i 15 egzonów [131, 132]. Produktem genu jest białko o wadze 70-90 kDa złożone z 643 aminokwasów, zlokalizowane w błonie podstawno-bocznej tyreocyta [118, 131, 132, 139]. Najistotniejszym czynnikiem wpływającym na zwiększenie ekspresji białka NIS jest TSH, który poprzez stymulację ekspresji tarczycowych czynników transkrypcyjnych (TTF, *thyroid transcription factor*) oraz PAX8 pośrednio powoduje wzrost syntezy symportera, a także stanowi o jego właściwym umiejscowieniu w błonie komórkowej [147, 148]. W przypadku nieobecności TSH, białko NIS ulega przemieszczeniu do przestrzeni wewnątrzkomórkowej, tracąc jednocześnie zdolność transportu jodu [148]. Na obniżenie ekspresji NIS wpływ mają jod oraz Tg [149, 150], a także niektóre leki (tyreostatyki). Obecność białka NIS wykazano również poza tkanką tarczycową, między innymi w śliniance, błonie śluzowej żołądka i jelita grubego, trzustce, grasicy [138, 139], a także w nowotworowych tkankach sutka, jajnika, prostaty, pęcherza, jelita grubego [141]. Aktywny transport jonu jodu do komórki możliwy jest dzięki jednoczesnemu transportowi 2 jonów sodu, których gradient utrzymywany jest dzięki sodowo-potasowej ATP-azie (Na^+/K^+ ATP-aza). Dzięki temu we wnętrzu tyreocyta stężenie jodu jest 20-40 większe niż w surowicy krwi.

Jony jodu nagromadzone w komórce transportowane są przez błonę szczytową do światła koloidu (w zamian do komórki transportowane są jony chloru), gdzie są utleniane i wiązane z tyrozyną w tyreoglobulinie – dzieje się to przy udziale pendryny [120]. Pendryna jest glikoproteiną zbudowaną z 780 aminokwasów, zlokalizowaną w błonie szczytowej komórki pęcherzykowej tarczycy [118]. Gen kodujący pendrynę PDS znajduje się na ramieniu długim chromosomu 7 (7q21). W rakach tarczycy wykazano znacznie zmniejszoną ekspresję pendryny, co skutkuje zaburzeniem szlaku organifikacji jodu [121].

W koloidzie zachodzą reakcje hormonogenezy przy udziale tyreoperoksydazy (TPO). Jest to enzym katalizujący reakcje utleniania jodków, ich łączenie z resztami tyrozyłowymi i sprzęganie jodotyrozyn. Aktywność TPO zależna jest od obecności nadtlenu wodoru H_2O_2 .

Wychwyt jodu przez komórki tarczycy jest czynnikiem koniecznym do osiągnięcia efektu terapeutycznego leczenia jodem promieniotwórczym, stąd niezwykle istotnym staje się prawidłowe działanie zarówno symportera Na-I, jak

i pozostałych składowych biorących udział w organifikacji jodu. Niestety, jak podano powyżej, około 20-50 % chorych z rozsianą chorobą nowotworową nie wychytuje jodu w stopniu wystarczającym na skuteczną diagnostykę lub terapię. Udowodniono, że u tych chorych ekspresja NIS jest obniżona lub też brak jej całkowicie [122, 135, 136, 137]. Pojawiły się też doniesienia o nadmiernej ekspresji NIS w rakach brodawkowatych tarczycy, przy czym zwiększonej ekspresji towarzyszyło nieprawidłowe – cytoplazmatyczne – rozmieszczenie białka [123]. Wykazano także, że ekspresja białka NIS jest mniejsza w przerzutach niż w ognisku pierwotnym [139]. Mało doniesień dotyczy korelacji pomiędzy ekspresją białka NIS, a czynnikami prognostycznymi, jakkolwiek wykazano ujemną korelację między ekspresją NIS, a stopniem zaawansowania nowotworu tarczycy [142]. W innym badaniu niska ekspresja symportera wiązała się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby [143], natomiast zwiększonej ekspresji towarzyszyło mniejsze ryzyko nawrotu choroby [144]. Jednocześnie wykazano, że w nowotworowej tkance tarczycowej zmniejszona jest ekspresja TPO [142, 145, 146], co – skutkując zaburzeniem organifikacji jodu i utrzymania go w komórce – powodować może również zmniejszoną skuteczność zastosowanego izotopu jodu ^{131}I . Wykazano także znacznie zmniejszoną ekspresję pendryny, co z kolei sprawia, że w koloidzie stwierdza się zmniejszoną zawartość hormonów tarczycy i jodu. Podsumowując, mutacje dotyczące genów symportera Na-I, TPO oraz pendryny odpowiadają mogą za utratę zdolności wychwytu jodu przez komórki tarczycy [121].

2.3 Alternatywne metody diagnozowania

U chorych, u których stwierdza się podwyższony poziom Tg, natomiast wykonana scyntygrafia jodowa nie wykazuje patologicznych ognisk gromadzenia znacznika, należy poszukiwać innej metody wizualizacji przerzutów.

Poszukiwania innej metody scyntygraficznej wizualizacji niejodochwytnych przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy zapoczątkowały badania z zastosowaniem izotopu talu ^{201}Tl . Jego zaletą jest fakt, iż diagnostykę przeprowadzamy w trakcie pobierania L-tyroksyny, a akwizycję wykonujemy w krótkim czasie po podaniu znacznika [55]. Niestety wyniki badań z użyciem talu okazały się być bardzo zróżnicowane – czułość metody waha się według różnych autorów od 45 do 94 % [54, 55, 58, 59, 60]. Niektórzy badacze podkreślali przewagę

talum nad scyntyografią jodową [56, 68], inni wręcz przeciwnie [57]. Wykazano również, że jest to metoda lepsza do wizualizacji przerzutów do płuc, niż kości (jakkolwiek izotop talu wykazuje fizjologiczne gromadzenie w płucach) [54] oraz, że zwiększony wychwyty izotopu wiąże się z gorszym rokowaniem.

Związek kationowy znakowany technetem – $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ – również znalazł zastosowanie w diagnostyce niejodochwytnych przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy. Badania z jego użyciem, podobnie jak badania z zastosowaniem talu, nie wymagają stymulacji TSH [70, 74]. Według części badaczy metoda wykazuje dużą czułość [61, 62, 67, 70, 71, 72], szczególnie u chorych z rakiem oksyfilnym [61, 62] oraz w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych szyi i śródpiersia oraz kości [67,70]. Według niektórych autorów czułość ta jest nawet wyższa niż scyntygrafii jodowej [69,73]. Według innych doniesień czułość metody jest niska, szczególnie w wykrywaniu pozostałości gruczołu tarczowego [74], jakkolwiek może to wynikać z faktu opóźnionej akwizycji. W części badań wykazano przewagę $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ nad ^{201}Tl [60, 61, 69, 72], inne tego nie potwierdziły [66].

Kolejnym związkiem zastosowanym w diagnostyce niejodochwytnych przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy jest tetrofosmina – związek kationowy używany przede wszystkim do badań perfuzji sercowej, gromadzący się w mitochondriach. [63, 65]. Wykazano dużą czułość metody w wykrywaniu przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy [63, 64] oraz większą skuteczność w porównaniu z $^{99m}\text{Tc-MIBI}$ czy ^{201}Tl [66].

Niezwykle przydatna do diagnostyki niejodochwytnych przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy okazała się pozytronowa tomografia emisyjna z wykorzystaniem znakowanej ^{18}F deoksyglukozy – $^{18}\text{F-FDG-PET}$ [80, 81, 82, 86,]. Wykazano, że wynik badania ma znaczenie rokownicze - u chorych, u których uwidoczono przerzuty w badaniu PET rokowanie jest poważniejsze w porównaniu z tymi, u których PET był negatywny [83, 88]. Zauważono także, że chorzy, u których wykazano wysoką aktywność w PET w mniejszym stopniu odpowiadają na leczenie ^{131}I [113]. Zwiększony wychwyty glukozy w przerzutach związany jest ze zwiększoną ekspresją transportera glukozy typu 1 (GLUT1, *glucose transporter 1*) i koreluje ze stopniem odróżnicowania nowotworu [85, 89]. Wykazano również wyższą czułość badania, jeśli wykonane jest w warunkach stymulacji egzogennym

[87] lub endogennym TSH [84, 86,], jakkolwiek część autorów nie potwierdziła takiej korelacji [90, 91].

Dzięki zastosowaniu powyższych metod można z różną skutecznością zlokalizować niejodochwytne przerzuty zróżnicowanych raków tarczycy. Nadal jednak nie zyskujemy alternatywnej do terapii izotopem jodu ^{131}I opcji terapeutycznej.

2.4 Somatostatyna i receptory somatostatynowe

Na początku lat siedemdziesiątych XX wieku zidentyfikowano czynnik hamujący wydzielanie hormonu wzrostu (GH, *growth hormone*) produkowany przez podwzgórze – somatostatynę (SST, *somatostatin*; SRIF, *somatotropin release inhibiting factor*) [1]. W późniejszych badaniach wykazano, że SST produkowana jest nie tylko przez podwzgórze, ale również w innych tkankach. Komórki produkujące SST obecne są w centralnym układzie nerwowym (korze mózgowej, układzie limbicznym, prążkowiu), części endokrynej trzustki, w błonie śluzowej przewodu pokarmowego. W mniejszych ilościach ich obecność stwierdza się w nerkach, nadnerczach, prostaty, tarczycy czy łożysku [2, 3]. SST jest też produkowana w niewielkich ilościach przez aktywowane limfocyty i makrofagi [4, 5], komórki błony maziowej [6] oraz komórki grasicy [7]. Okazało się również, że działanie SST nie ogranicza się jedynie do hamowania wydzielania GH [2, 3, 8]. Hamuje ona również wydzielanie dopaminy, kortkoliberyny (CRH, *corticotropin releasing hormone*), tyreoliberyny (TRH, *thyrotropin releasing hormone*) z podwzgórza, TSH z przysadki. W przewodzie pokarmowym hamuje wydzielanie hormonów żołądkowych, jelitowych i trzustkowych (insulina, glukagon, gastryna, cholecystokinina i inne) oraz wydzielanie kwasu żołądkowego, pepsyny, żółci, hamuje motorykę jelit i zmniejsza przepływ krwi przez naczynia trzewne. W nerkach powoduje hamowanie wydzielania reniny, w nadnerczach – aldosteronu, w tarczycy – trijodotyroniny i tyroksyny. Wywiera także hamujący wpływ na wydzielanie czynników wzrostu [insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (IGF1, *insulin-like growth factor 1*), naskórkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*), płytkowy czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*)] i cytokin (czynnik martwicy guza alfa (TNF α , *tumor necrosis factor*), interleukina 6 (IL6, *interleukin 6*)) [5, 9]. Działa wazokonstrykcyjnie, hamuje proliferację komórek (między innymi

limfocytów, komórek prekursorowych chrząstki i kości), hamuje angiogenezę, indukuje apoptozę.

Na wydzielanie SST wpływa wiele substancji: hormony, neuropeptydy, cytokiny czy czynniki wzrostu [2, 3]. Wzrost wydzielania somatostatyny indukują między innymi somatoliberyna (GHRH, *growth hormone-releasing hormon*), CRH, neurotensyna, interleukina 1 i 6 (IL1, IL6) oraz TNFalfa [2, 8]. Hamujący wpływ na wydzielanie somatostatyny ma kwas gamma-aminomasłowy (*GABA, gamma-aminobutyric acid*), transformujący czynnik wzrostu beta (*TGFbeta, transforming growth factor beta*) i leptyna [11]. SST pełni funkcję inhibitora procesów komórkowych dotyczących sekrecji i proliferacji, regulując procesy na drodze auto- i parakrynej oraz neuronalnej.

Somatostatyna produkowana jest jako preprohormon, który ulega przekształceniu do prosomatostatyny składającej się z 28 aminokwasów (SST-28), a następnie do 14-aminokwasowej somatostatyny (SST-14) [42]. Sekwencję aminokwasową somatostatyny SST-14 przedstawiono na rycinie I. Najistotniejszą częścią białka, odpowiedzialną za aktywność biologiczną, jest grupa 4 aminokwasów w pozycjach 7-10. Gen kodujący somatostatynę zlokalizowany jest długim ramieniu chromosomu 3 [10]. Ekspresja genu *SST* jest stymulowana przez GH, IGF1, IL1, IL6, IL10, TNFalfa, testosteron, estrogeny, a hamowana przez insulinę, leptynę oraz TGFbeta. Glikokortykosteroidy wywierają wpływ zarówno stymulujący, jak i hamujący na ekspresję genu *SST* [2, 12]. Czas biologicznego półtrwania SST to około 1-2 minuty. Obie formy SST – SST-28 i SST-14 - wywierają podobne działanie biologiczne, wiążąc się ze specyficznymi receptorami.

Dotychczas zidentyfikowano 6 podtypów receptorów dla somatostatyny (SSTR, *somatostatin receptor*) oznaczonych cyframi od 1 do 5, przy czym receptor SSTR2 występuje w dwóch izoformach (*splicing variant*) SSTR2A i SSTR2B [13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Receptory te należą do nadrodziny receptorów sprzężonych z białkiem G z siedmioma domenami przezbłonowymi. Kodowane są przez różne geny umiejscowione na odmiennych chromosomach: SSTR1 kodowany jest przez gen na chromosomie 14 (14q13), SSTR2 przez gen na chromosomie 17. (17q24), SSTR3 przez gen na chromosomie 22. (22q13.1), SSTR4 przez gen na chromosomie 20. (20p11.2), SSTR 5 przez gen na chromosomie 16. (16p13.3). Geny

kodujące SSTR1, 3, 4, 5 nie mają klasycznych intronów, a gen SSTR2 na końcu 3' segmentu kodującego zawiera krypto-intron, co daje możliwość powstania 2 wariantów składowania - z dłuższą - dla SSTR2A i krótszą - dla SSTR2B domeną wewnątrzkomórkową [2, 20]. Niedawno odkryto dwa dodatkowe warianty receptora SSTR5, które zawierają 5 (TMD5) lub 4 (TMD4) domeny przezbłonowe. Wykazano wysoką homologię pomiędzy domenami przezbłonowymi, szczególnie TM2, TM3, TM5 i TM7 między receptorami SSTR2, SSTR3 i SSTR5, oraz pomiędzy SSTR1 i SSTR4. Przyczyniło się to do podziału receptorów somatostatynowych na dwie podgrupy: podgrupa pierwsza (SRIF1) – obejmująca receptory SSTR2, 3 i 5 oraz podgrupa 2 (SRIF2) - obejmująca receptory SSTR1 i 4 [29].

Endogennymi ligandami dla receptorów somatostatynowych są SS-14 oraz SS-28. Receptory SSTR1-4 wykazują większe powinowactwo do SST-14, natomiast SSTR5 jest selektywny w stosunku do SST-28 [21, 22, 23].

Aktywacja receptorów somatostatynowych powoduje zahamowanie szlaku cyklicznej adenylowej [29, 44] i aktywację fosfatazy fosfotyrozynowej, a także modulację szlaku kinazy aktywowanej mitogenami (MAPK, *mitogen-activated protein kinase*) oraz w niektórych przypadkach również modulację działania kanału potasowego (SSTR2-5) i kanału wapniowego (SSTR1-2) oraz pompy sodowo-wodorowej (SSTR1) [21, 22, 29, 43, 44]. Aktywacja receptorów powoduje zahamowanie cyklu komórkowego (SSTR1,2,4,5) lub indukcję apoptozy (SSTR3), a także zahamowanie angiogenezy i hamowanie wydzielania hormonów.

Obecność receptorów somatostatynowych w tkankach wykazać można za pomocą metod molekularnych - metodą łańcuchowej reakcji polimerazy przy użyciu odwrotnej transkryptazy (*reverse transcription – PCR*) lub też z analizą ilościową produktu w czasie rzeczywistym (*real time-PCR*), metodą hybrydyzacji in situ czy z wykorzystaniem metody Northern blot. Od czasu uzyskania przeciwciał selektywnych wobec poszczególnych receptorów SSTR możliwe jest również wykorzystanie metod immunohistochemicznych. Każda z tych metod ma zarówno wady, jak i zalety. Łańcuchowa reakcja polimerazy (PCR, *polymerase chain reaction*) cechuje się wysoką czułością w wykrywaniu SSTR, jednak jest kosztochłonna i nie uzyskujemy informacji o lokalizacji receptorów. Metoda immunohistochemicznego wykrywania SSTR lokalizuje receptory na poziomie komórkowym, ale cechuje się

niedostateczną czułością. Do przeprowadzenia badań z użyciem obu technik konieczny jest jednak materiał tkankowy uzyskany na drodze biopsji lub w trakcie zabiegu operacyjnego, przy czym do przeprowadzenia barwienia immunohistochemicznego wykorzystać można skrawki parafinowe.

Obecność receptorów somatostatynowych wykazano w wielu tkankach zarówno zdrowych, jak i zmienionych nowotworowo. Zwiększona ekspresja SSTR jest charakterystyczna dla guzów neuroendokrynych (NET, *neuroendocrine tumor*) – stwierdzono zwiększoną ekspresję SSTR2 i znikomą ekspresję SSTR4 [30, 31]. Zwiększona ekspresja receptorów koreluje ze stopniem zróżnicowania nowotworu. Udowodniono, że SSTR2 razem z SSTR5 dominują w guzach przysadki wydzielających GH [31-34], guzach prolaktynowych oraz gruczolakach produkujących hormon adenokortykotropowy (ACTH, *adrenocorticotropin hormon*) [32, 33]. W guzach nadnerczy z komórek chromochłonnych (*pheochromocytoma*), podobnie jak w rakach kory nadnerczy, wykazano z kolei zwiększoną ekspresję SSTR3 [35,36]. Obecność receptorów somatostatynowych wykazano również między innymi w rakach sutka [37], płuc [38], prostaty [39], wątroby [40], oponiakach [41], a czerniakach, chłoniakach, rakach żołądka, okrężnicy i nerki.

Ekspresja receptorów somatostatynowych potwierdzona została również w rakach tarczycy, szczególnie w wywodzącym się z komórek neuroendokrynych raku rdzeniastym [207]. W rakach tarczycy pochodzących z nabłonka pęcherzykowego również wykazano ekspresję SSTR. W raku brodawkowatym tarczycy w pierwszych badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych (NPA87, KAT10) metodą RT-PCR wykazano ekspresję SSTR1, 3 i 5, nieco słabszą SSTR2, natomiast nie stwierdzono ekspresji SSTR4 [175]. W badaniach przeprowadzonych z użyciem metody Northern-blot na mrożonych tkankach pobranych w trakcie zabiegu operacyjnego wykazano z kolei ekspresję wszystkich receptorów somatostatynowych, oprócz SSTR2 [176]. Obserwacja ta nie została potwierdzona w badaniu przeprowadzonym metodą immunohistochemiczną – obecność SSTR2A stwierdzono w 66 %, a SSTR2B w 83 % badanych tkanek [177]. Ekspresja pozostałych receptorów kształtowała się następująco: SSTR1, 3 i 4 – 83 %, SSTR5 – 100 %. Ekspresję SSTR2 potwierdzono również w innym badaniu – obecność SSTR2 stwierdzono w 87 % badanych tkanek metodą immunohistochemiczną i w 68 % metodą RT-PCR [178]. W tym samym badaniu

metodą RT-PCR ekspresję SSTR5 stwierdzono w 50 %, a SSTR3 w 31 % analizowanych przypadków raka brodawkowego. Nie zaobserwowano natomiast ekspresji receptorów SSTR1 i SSTR4. W badaniach przeprowadzonych przez polskich badaczy z zastosowaniem metody immunohistochemicznej wykazano z kolei, że SSTR1 jest dominującym receptorem w raku brodawkowym, przy czym jego ekspresja może być zarówno błonowa, jak i cytoplazmatyczna (podobnie jak SSTR2a i 2b) w przeciwieństwie do ekspresji tylko cytoplazmatycznej w zmianach łagodnych tarczycy. Jednocześnie przeprowadzone badanie z wykorzystaniem metody RT-PCR potwierdziło dominującą ekspresję SSTR1 oraz 2a i 3 [179].

Zdecydowanie mniej doniesień dotyczy raka pęcherzykowego tarczycy. W badaniach przeprowadzonych na liniach komórkowych (MRO87, WRO82) wykazano silną ekspresję SSTR5, mniejszą SSTR1 i 3, słabą SSTR2 [175]. Nie wykazano natomiast ekspresji SSTR4. Badanie z zastosowaniem metody immunohistochemicznej ujawniły obecność SSTR1, 2a, 2b, 4 i 5 w 100 % analizowanych tkanek, nie wykazano obecności SSTR3 [177].

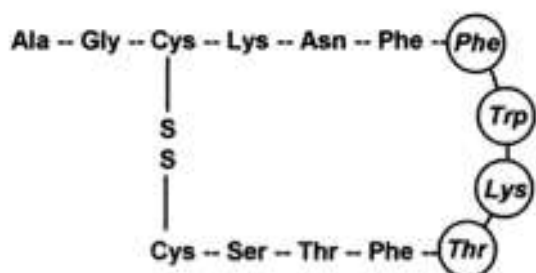
Jak wspomniano wyżej endogenna somatostatyna jest szybko unieczynniana przez peptydazy, a czas jej biologicznego półtrwania to około 1-2 minuty, co nie pozwala wykorzystać natywnej postaci w badaniach diagnostycznych. Wykorzystując znajomość budowy SST i koniecznej do osiągnięcia biologicznego efektu sekwencji aminokwasów, na jej bazie stworzono syntetyczne analogi o dłuższym czasie działania, większej stabilności metabolicznej i większej selektywności w stosunku do receptorów. Jednocześnie wykazano różną reaktywność receptorów z syntetycznymi analogami w poszczególnych podgrupach receptorów: w podgrupie pierwszej (SRIF1) obejmującej receptory SSTR2, 3 i 5 wykazano wysokie powinowactwo do analogów syntetycznych, natomiast w podgrupie drugiej (SRIF2), obejmującej receptory SSTR1, 4 takowego powinowactwa nie wykazano [28].

Pierwszym zsyntetyzowanym analogiem somatostatyny był cykliczny oktapeptyd oznaczony symbolem SMS201-995 - oktreotydu, wykazujący wysokie powinowactwo do receptorów SSTR2 i SSTR5, mniejsze w stosunku do SSTR3 o czasie biologicznego półtrwania około 90-120 minut [24]. Wprowadzono go do użytku w roku 1983, do leczenia hormonalnie czynnych guzów przysadki, trzustki i przewodu pokarmowego [25, 26]. Budowę oktreotydu przedstawia rycina I. Obecnie

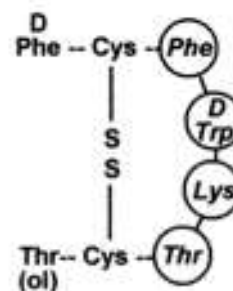
w terapii stosowane są również inne analogi: lanreotyd (BIM23014) i vapreotyd (RC160).

Ryc. I Struktura A) ludzkiej somatostatyny oraz B) analogu krótkodziałającego – oktreotydu (Źródło: Reubi J C *Endocrine Reviews* 2003; 24: 389-427)

A) Human Somatostatin



B) Octreotide (Sandostatin)



2.5 Scyntygrafia receptorowa

Wyznakowanie analogu somatostatyny izotopem promieniotwórczym otworzyło drogę do powstania nowej metody diagnostyki receptorów SSTR – scyntygrafii receptorowej (SRS, *somatostatin receptor scintigraphy*). Scyntygrafia receptorowa daje możliwość wykazania ekspresji receptorów somatostatynowych *in vivo*. Jednocześnie uzyskujemy informację o lokalizacji ognisk nowotworowych, wykazujących zwiększoną ekspresję SSTR.

Do badań tych wykorzystuje się radiofarmaceutyki powstałe w wyniku połączenia ligandu z pierwiastkiem promieniotwórczym. Ligand ma za zadanie dostarczenie pierwiastka promieniotwórczego w określone miejsce w organizmie. W powstaniu trwałego kompleksu ligand-pierwiastek promieniotwórczy uczestniczy chelator, który stabilizuje kompleks, a otrzymany w ten sposób radiofarmaceutyk stosowany jest w praktyce klinicznej.

Pierwszym radiofarmaceutykiem stosowanym w scyntygrafii receptorowej był oktreotyd znakowany jodem 123 (^{123}I) - ^{123}I - Tyr³-*octreotide* [45, 46]. Trudności w jego uzyskaniu (kłopotliwe znakowanie oktreotydu), krótki okres półtrwania kompleksu i uwalnianie radioizotopu w organizmie spowodowały, że radiofarmaceutyk ten nie wszedł na stałe do użytku klinicznego.

W 1991 roku opublikowano pierwsze wyniki badań z zastosowaniem oktreatydu znakowanego indem - ^{111}In -DTPA-octreotide (Octreoscan, Covident, NL). Jako chelator wykorzystano kwas dietylenotriaminopentaoctowy. Jego wyższość nad wcześniejszym radiofarmaceutykiem wyrażała się przede wszystkim w zdecydowanie lepszym obrazowaniu jamy brzusznej (radiofarmaceutyk wydalany jest przez nerki, co skutkuje mniejszym nieswoistym gromadzeniem w przewodzie pokarmowym w porównaniu do ^{123}I -Tyr³-oktreatydu wydalanego z żółcią) [47, 48]. W 1996 roku opublikowano pierwsze doniesienie na temat zastosowania Octreoscanu u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy, uzyskując 80 % czułość metody [49]. W kolejnych doniesieniach czułość badania była porównywalna [50, 51, 53] lub, według innych autorów, zdecydowanie niższa [165, 166]. Wykazano również, że czułość badania jest wyższa u pacjentów z wyższym stężeniem tyreoglobuliny [51] oraz w trakcie stymulacji TSH [52]. Jednak wysoki koszt badania, związany przede wszystkim z otrzymaniem indu-111 w cyklotronie, konieczność wykorzystania kolimatorów średniej energii w badaniu za pomocą gamma kamery, co skutkuje redukcją jakości obrazu, niekorzystne parametry fizyczne i farmakokinetyczne izotopu (przede wszystkim zwiększony efekt radiacyjny u chorego i personelu pomimo stosowania niskiej aktywności i 67 godzinny okres półtrwania izotopu) oraz dwudniowa procedura badania zmobilizowały badaczy do poszukiwania bardziej optymalnego radiofarmaceutyku.

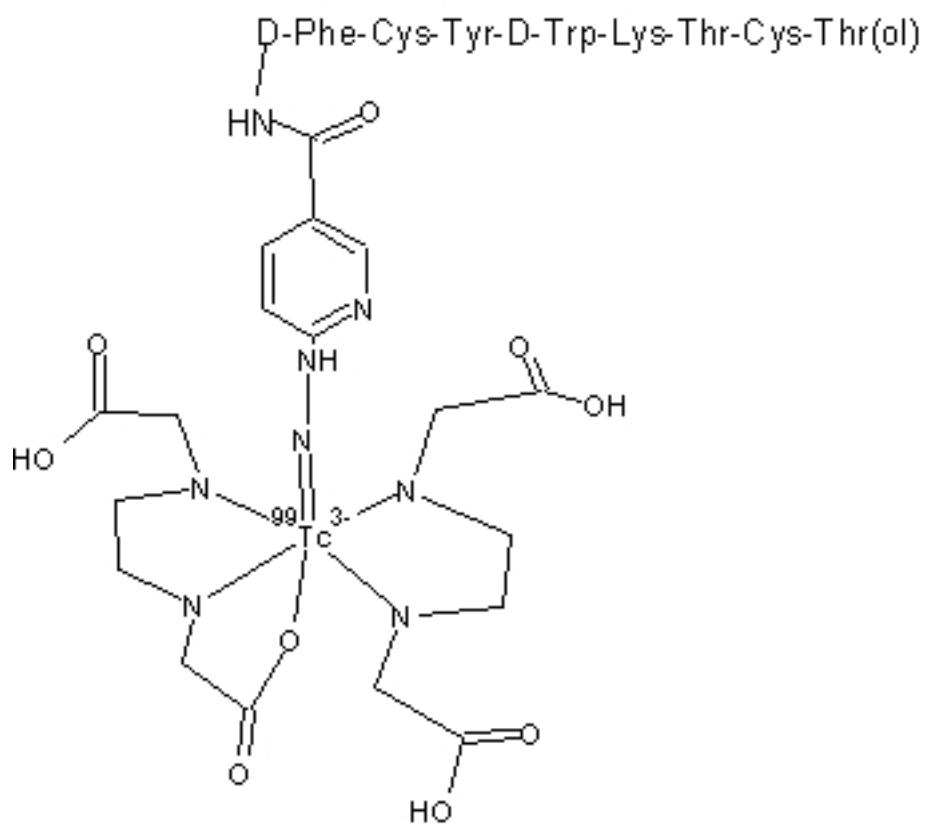
Podstawą nowego radiofarmaceutyku został Tyr³-oktreatyd (TOC) – oktreatyd, w którym dokonano modyfikacji zastępując w pozycji 3 fenyloalaninę (Phe) tyrozyną (Tyr) – znakowany technetem -99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$). Technet-99m jest izotopem tanim, łatwym do uzyskania, o krótkim czasie półtrwania (przez co minimalizuje się narażenie chorego). Otrzymuje się go w procesie rozpadu promieniotwórczego molibdenu-99 w generatorze $^{99}\text{Mo}/^{99\text{m}}\text{Tc}$, który dostępny jest w większości pracowni medycyny nuklearnej. Charakterystyka promieniowania izotopu technetu (emituje jedynie promieniowanie gamma) pozwala na uzyskanie obrazów o wyższej rozdzielczości, co przekłada się na lepszą jakość uzyskiwanych obrazów. Połączenie technetu-99m z analogiem somatostatyny wymaga użycia związku chelatującego, którego zadaniem jest stabilizacja kompleksu. Behe i Maecke zastosowali do tego celu kwas hydrazynonikotynowy (HYNIC) [167]. Ze względu na to, iż HYNIC zajmuje jedynie dwa miejsca koordynacyjne atomu technetu, konieczne

okazało się zastosowanie koligandu, aby uzyskać znacznie trwalsze i stabilniejsze wiązanie. Najkorzystniejsze właściwości farmakokinetyczne (wysoka stabilność, niska lipofilność, dobry profil biodystrybucji) wykazał kompleks, w którym jako koligand zastosowano kwas etyleno-diamino-N,N'-dioktowy (EDDA) [168, 169]. Udoskonalenie metody otrzymywania radiofarmaceutyku pozwoliło na zwiększenie stopnia wyznakowania analogu izotopem technetu-99m do ponad 90 % [171]. Obecnie dostępne są gotowe zestawy do otrzymywania radiofarmaceutyku do podania dożylnego (Tektrotyd), w stworzeniu których znaczącą rolę odegrali polscy badacze z Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Radioizotopów POLATOM w Świerku [172]. Strukturę Tektrotydu przedstawia rycina II.

^{99m}Tc-Tektrotyd po podaniu dożylnym jest szybko usuwany z krwi i już po około 10 minutach widoczne jest fizjologiczne gromadzenie radiofarmaceutyku w wątrobie, śledzionie i nerkach, a także patologiczne w guzach wykazujących ekspresję receptorów somatostatyny – szczególnie SSTR2, w mniejszym stopniu SSTR3 i 5. Zmiany te uwidaczniają się najlepiej po 2-4 godzinach od podania. Radiofarmaceutyk wydalany jest głównie drogą nerkową (reabsorpcja odbywa się w cewkach proksymalnych nefronu) z niewielkim udziałem wydalania wątrobowego. Wyznakowanie technetem-99m umożliwia zastosowanie kolimatorów niskoenergetycznych o wysokiej rozdzielczości (pojedynczy pik centrowany na 140 keV) i pozwala na wykorzystanie rekonstrukcji iteracyjnej przy tworzeniu obrazów tomograficznych SPECT. Krótki (6 godzin) okres półtrwania technetu-99m powoduje, że po około 60 godzinach od podania w organizmie pozostaje mniej niż 0,1 % podanej dawki. Tektrotyd jest też o ponad połowę tańszy w porównaniu do stosowanego dotychczas Octreoscanu. Pierwsze doniesienia dotyczące zastosowania [^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-D-Phe¹,Tyr³]-oktreotydu wykazały jego znaczną skuteczność i przewagę nad Octreoscanem w obrazowaniu nowotworów wykazujących ekspresję receptorów somatostatynowych [169, 170].

Powyższe cechy sprawiły, że Tektrotyd wydaje się być dobrym radiofarmaceutykiem do diagnostyki niejodochwytnych przerzutów u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

Ryc. II Struktura chemiczna ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC (National Center for Biotechnology Information)



3. ZAŁOŻENIA PRACY

Raki zróżnicowane tarczycy są grupą nowotworów nabłonkowych wywodzących się z wysoko zróżnicowanego tyreocyty. Rokowanie w przebiegu choroby jest dobre, a skuteczne leczenie operacyjne oraz terapia jodem-131 sprawiają, że 10-letnie przeżycia obserwujemy u 80-95 % chorych. Istnieje jednak grupa chorych, u których pomimo leczenia dochodzi do wznowy miejscowej lub stwierdza się obecność przerzutów odległych. Rokowanie pogarsza w sposób znaczący fakt, iż u około 30 % z tych chorych dochodzi do utraty jodochwytności, co niemożliwia wykorzystanie izotopu ¹³¹I zarówno do diagnostyki, jak i do leczenia.

Potwierdzenie ekspresji receptorów somatostatynowych w rakach zróżnicowanych tarczycy, otworzyło drogę do wykorzystania w diagnostyce i leczeniu analogów somatostatyny znakowanych izotopami promieniotwórczymi.

4. CEL PRACY

Celem pracy była ocena przydatności scyntygrafii receptorowej z zastosowaniem Tektrotydu (^{99m}Tc -EDDA-HYNIC-TOC) [SRS] w diagnostyce zróżnicowanych raków tarczycy u chorych, u których stwierdzano podwyższone stężenia tyreoglobuliny i/lub obecność zmian przerzutowych z jednoczesnym brakiem lub niedostatecznym wychwytem w scyntygrafii całego ciała wykonanej po podaniu dawki terapeutycznej izotopu jodu ^{131}I .

Cele pracy realizowano poprzez:

- określenie zależności między wynikami SRS a typem histopatologicznym nowotworu, stężeniem Tg i wiekiem
- badanie zależności wyników SRS od dotychczasowego leczenia (otrzymana przez pacjenta dawka kumulacyjna izotopu ^{131}I) oraz czasu, jaki minął od rozpoznania nowotworu
- próbę oceny czułości i swoistości badania SRS w lokalizacji ognisk przerzutowych,
- próbę oceny celowości oznaczenia stężenia Tg przy kwalifikacji do SRS
- ocenę roli SRS w planowaniu dalszego leczenia u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy
- określenie ewentualnego znaczenia rokowniczego SRS

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej nr 873/2008 z dnia 04.09.2008 roku.

5. MATERIAŁ I METODY

5.1 Grupa badana

Do badania zakwalifikowano chorych z rozpoznaniem rakiem zróżnicowanym tarczycy leczonych w Klinice Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych Szpitala Klinicznego im. Heliodora Święcickiego w Poznaniu, u których pomimo przeprowadzonego leczenia operacyjnego i terapii uzupełniającej izotopem jodu-131 stwierdzono obecność ognisk przerzutowych i/lub utrzymywanie się podwyższonych stężeń tyreoglobuliny, a scyntygrafia poterapeutyczna nie wykazała ewidentnych ognisk patologicznego gromadzenia jodu ¹³¹I.

Grupę badaną stanowiło 30 chorych w wieku od 18 do 83 lat, średnio 59 lat (+/-16,7). W grupie tej było 27 kobiet i 3 mężczyzn. U wszystkich chorych na podstawie badania histopatologicznego rozpoznano raka zróżnicowanego tarczycy w różnym stadium zaawansowania klinicznego. U 16 chorych rozpoznano raka brodawkowatego (53,3 %), u 10 raka pęcherzykowego (33,3 %), a u 4 raka oksyfilnego tarczycy (13,3 %). Dane kliniczne badanych pacjentów zawarte są w Tabeli nr 1.

Stopień zaawansowania raka tarczycy określony na podstawie pTNM w momencie rozpoznania dostępny był u 20 chorych. W związku z tym, iż u badanych chorych tyreoidektomie przeprowadzane były kilka-kilkanaście lat wcześniej, ocenę stopnia zaawansowania choroby określono według, nieobowiązującej obecnie, klasyfikacji UICC z 2002 roku. Cecha T1 obecna była u 4 pacjentów, T2 u czterech, T3 u jednego, T4 u 11. U 10 chorych nie była dostępna ocena wielkości pierwotnego ogniska nowotworowego w tarczycy. Obecność przerzutów do węzłów chłonnych w momencie rozpoznania choroby stwierdzono u 7 chorych (w tym 5 z rakiem brodawkowatym i 2 z rakiem pęcherzykowym), u pozostałych chorych nie wykazano obecności przerzutowych węzłów chłonnych lub też brak jest informacji na ten temat. Przerzuty odległe rozpoznano u 5 chorych – w czterech przypadkach były to przerzuty do płuc, w jednym do kości. U trzech z tych pacjentów podejrzenie nowotworu tarczycy wysunięto dopiero po badaniu histopatologicznym zmian przerzutowych: w płucach (#2, #8) lub kościach (#13).

Tabela nr 1. Dane kliniczne badanych chorych.

Numer	Płeć [K/M]	Wiek [lata]	Histopa- tologia	pTNM	Tg [ng/ml]	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
1.	K	41	<i>papillare</i>	T1N0M0	36,51	N	brak	TK klp - USG -	131-I	SD
2.	K	58	<i>papillare</i>	T4N0M1	4,97	P	płuca	TK klp+	brachyterapia	PD †
3.	K	59	<i>folliculare</i>	T4N0M0	142,94	P	płuca	TK klp+	PPRT	PD
4.	K	35	<i>papillare</i>	T4N0M0	97,94	P	wznowa, węzły chłonne szyjne	USG+	131-I	PD
5.	K	60	<i>oxyphilicum</i>	TxNxM0	184,55	P	płuca	TK klp+	PPRT	SD
6.	K	59	<i>folliculare</i>	T4NxM0	109,83	P	wznowa, płuca, kości	USG+ MDP+ PET+	PPRT	PD †
7.	K	47	<i>folliculare</i>	T4NxM0	150,00	P	wznowa, węzły chłonne szyjne, płuca	USG+ RTG klp+	PPRT	PD
8.	M	59	<i>oxyphilicum</i>	T1N0M1	226,08	P	płuca	RTG klp+	PPRT	PD
9.	K	78	<i>folliculare</i>	T4NxM0	494,04	P	kości, węzły chłonne śródpiersia	TK klp+ MR miednicy+ PET+	131-I	PD †
10.	K	59	<i>papillare</i>	TxNxM0	423,94	P	kości, płuca	TK klp+ MDP+	PPRT	PD †
11.	K	76	<i>oxyphilicum</i>	T2NxM0	123,00	P	wznowa	USG+	PPRT	PD
12.	K	36	<i>papillare</i>	TxNxM0	41,85	N	brak	USG +	131-I	SD
13.	K	57	<i>folliculare</i>	TxNxM1	90,63	N	brak	MR+ MDP+ - przerzuty do kości	131-I	PD
14.	K	70	<i>folliculare</i>	T1N1M1	289,00	P	płuca, kości	TK klp+, RTG+	PPRT	PD †

Tabela nr 1. Ciąg dalszy Dane kliniczne pacjentów.

Numer	Płeć [K/M]	Wiek [lata]	Histopatologia	TNM	Tg [ng/ml]	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
15.	K	64	<i>papillare</i>	T4NxM0	128,00	P	wznowa	USG+	131-I	PD
16.	K	28	<i>oxyphilicum</i>	T2NxM0	6,21	N	śródpierście	TK kłp - grasicca	131-I	SD
17.	K	18	<i>papillare</i>	T1N1M0	14,42	N	brak	TK kłp – liczne 3-4 mm przerzuty do płuc	131-I	SD
18.	K	65	<i>papillare</i>	TxNxM0	78,67	N	brak	TK kłp - liczne drobne przerzuty do płuc	131-I	PD
19.	K	67	<i>papillare</i>	T4N1M0	95,53	P	Wznowa, węzły chłonne szyjne i śródpiersiowe	TK kłp+ PET+	limfadenektomia, 131-I	PD
20.	M		<i>papillare</i>	T4NxM0	47,3	P	Wznowa, płuca	USG+ wznowa, TK kłp+ ale ostatecznie ca pulmonis	Lobektomia, 131-I	SD
21.	K	77	<i>folliculare</i>	TxNxM0	500,00	P	płuca	RTG kłp+, PET+ płuca i kości	PPRT	PD †
22.	K	73	<i>papillare</i>	TxNxM0	500,00	P	Wznowa, węzły chłonne szyjne i śródpiersiowe	USG+ TK szyi+ TK kłp+	131-I	PD
23.	K	81	<i>papillare</i>	TxNxM0	242,70	P	płuca	TK kłp+	PPRT	PD †
24.	K	56	<i>papillare</i>	T4N1M0	210,00	P	Wznowa, płuca	USG+ RTG kłp+	Tracheotomia, 131-I	PD †

Tabela nr 1. Ciąg dalszy Dane kliniczne pacjentów.

Numer	Płeć [K/M]	Wiek [lata]	Histopatologia	TNM	Tg [ng/ml]	SRS	Lokalizacja zmian w SRS	Inne badania	Dalsze postępowanie	Dalszy przebieg
25.	K	82	<i>papillare</i>	TxNxM0	463,21	P	Wznowa, węzły chłonne szyjne, mózdzek	USG+, MR mózgu	131-I	PD
26.	K	67	<i>folliculare</i>	T2NxM0	35,00	N	brak	USG+	Brak danych	Brak danych
27.	M	69	<i>papillare</i>	T2N1M0	10,74	P	Węzły chłonne szyjne i śródpierśia	USG+ TK klp +	PPRT	PD †
28.	K	35	<i>papillare</i>	T3NxM0	13,74	N	Śródpierśie	USG, TK klp bez zmian	131-I	SD
29.	K	71	<i>folliculare</i>	TxNxM1	3,80	N	brak	TK klp – liczne przerzuty do płuc	Brak danych	Brak danych
30.	K	83	<i>folliculare</i>	T4N1M0	4,34	P	Węzły chłonne szyjne, śródpiersiowe, płuca	TK klp+	Radioterapia	PD †

Wyjaśnienie skrótów: płeć: K – kobieta, M – mężczyzna,

Tg – stężenie tyreoglobuliny w warunkach stymulacji TSH w trakcie ostatniej przed badaniem diagnostyki izotopowej,

SRS – scyntygrafia z zastosowaniem ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC,

kwalifikacja wyniku SRS: P – wynik dodatni, N – wynik ujemny,

badania dodatkowe: USG – ultrasonografia, RTG klp – zdjęcie rentgenowskie klatki piersiowej, TK klp – tomografia komputerowa klatki piersiowej, MR – rezonans magnetyczny, MDP – scyntygrafia kości, PET – pozytonowa tomografia emisyjna,

dalsze postępowanie: 131-I – terapia izotopem ¹³¹I, PPRT – peptydoreceptorowa terapia izotopowa,

dalszy przebieg: SD – stabilna choroba, PD – progresja choroby, † - zgon

W badanej grupie tyreoidektomia całkowita przeprowadzona była w czasie od roku do 19 lat przed kwalifikacją do scyntygrafii receptorowej. W trakcie leczenia poprzedzającego badania 7 chorych, ze względu na stwierdzoną progresję choroby w postaci wznowy miejscowej, skierowano do ponownego leczenia operacyjnego, w tym jedną pacjentki z rakiem pęcherzykowym dwukrotnie (#7). Siedmiu z badanych chorych miało wykonany zabieg rozszerzonej limfadenektomii, w tym 2 chorych dwukrotnie (#10, #27), a dwóch chorych trzykrotnie (#22, #24). U dwóch pacjentów usunięto pojedyncze ogniska przerzutowe w płucach (#6, #29). W związku ze znacznym lokoregionalnym zaawansowaniem procesu nowotworowego u trzech chorych (#3, #24, #25) konieczne było wykonanie tracheotomii. Vertebroplastyka, ze względu na zmiany przerzutowe w odcinku piersiowym kręgosłupa, konieczna była u jednej pacjentki (#13). Pięciu chorych było poddanych radioterapii zewnętrznej: okolicę łoży tarczycy naświetlano u 3 chorych (#3, #21, #24), a u 2 chorych (#13 i #14) zmiany przerzutowe w kościach.

Wszyscy badani chorzy, przed kwalifikacją do SRS, poddani byli terapii radioizotopowej izotopem jodu ^{131}I w odstępach 6-12 miesięcy, otrzymując łącznie od 260 (9620 MBq) do 1440 mCi (53280 MBq), średnio 743, 83 mCi (27491MBq). W okresie między terapiami chorzy pobierali preparaty L-tyroksyny w dawkach zapewniających supresję TSH.

Podczas badań kontrolnych poprzedzających kwalifikację do SRS, w warunkach stymulacji endo- lub egzogennym TSH, u każdego chorego wykonano oznaczenie stężenia Tg i anti-Tg, USG szyi, RTG klatki piersiowej i diagnostyczną scyntyografię jodową. Mimo wcześniejszego leczenia u wszystkich chorych utrzymywały się podwyższone stężenia Tg – od 3,8 do 500 ng/ml (średnio 158,94 ng/ml) i/lub stwierdzano obecność ognisk przerzutowych w badaniach obrazowych. Pomimo braku ewidentnych ognisk patologicznego gromadzenia izotopu jodu ^{131}I w scyntygrafii diagnostycznej, zdecydowano o podaniu kolejnej dawki terapeutycznej, mając na względzie fakt, iż scyntygrafia poterapeutyczna może ujawniać ogniska patologiczne niewidoczne w scyntygrafii diagnostycznej. W przypadku wszystkich chorych zdecydowano o podaniu 150 mCi (5550 MBq) ^{131}I . Poterapeutyczna scyntygrafia całego ciała wykonana między 7. a 10. dniem od podania dawki terapeutycznej izotopu ^{131}I nie wykazała ewidentnych ognisk patologicznego gromadzenia znacznika. Wobec powyższych danych wysunięto

podejrzanie odróżnicowania nowotworu i zakwalifikowano chorych do scyntygrafii z analogiem somatostatyny.

Wszyscy chorzy zakwalifikowani do scyntygrafii receptorowej mieli wykonane USG szyi oraz RTG klatki piersiowej, a u 18 z nich wykonano również dodatkowe badania obrazowe: tomografię komputerową (TK) klatki piersiowej u 15, rezonans magnetyczny (MR) kości u 2, scyntyografię kości u 2 i pozytonową tomografię emisyjną z użyciem deoksyglukozy znakowanej fluorem-18 (^{18}F -FDG-PET) także u 2 chorych (Tab.1).

5.2 Scyntygrafia jodowa

Scyntyografię całego ciała z użyciem izotopu jodu ^{131}I wykonywano w warunkach stymulacji TSH, przy pomocy gammakamery Elscint lub Infinia-Hawkeye z zastosowaniem kolimatorów wysokoenergetycznych. U każdego pacjenta wykonano rejestrację obrazów w projekcji przedniej i tylnej przy przesuwie łóżka 8 cm/minutę. Scyntygrafia diagnostyczna wykonywana była około 72 godziny po podaniu aktywności 2-3 mCi (74-111MBq), natomiast scyntygrafia poterapeutyczna 7-10 dni po podaniu 150mCi (5,5 GBq) izotopu jodu ^{131}I . Badania te miały na celu identyfikację ognisk patologicznego gromadzenia znacznika.

5.3 Badania laboratoryjne

Stężenie TSH oznaczano w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. H. Świąteczkiego UM w Poznaniu, wykorzystując metodę elektrochemiluminescencji przy użyciu zestawów firmy Roche Diagnostics. Zakres wartości referencyjnych: 0,25-4,5 mU/l. Za wystarczającą stymulację uznawano stężenie TSH w surowicy powyżej 30 mU/l.

Stężenie Tg wykonywano w Pracowni Radioimmunologii Katedry Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych UM w Poznaniu, metodą immunoradiometryczną IRMA (*immunoradiometric assay*) zestawami firmy Brahms Diagnostics. Za wartość nieprawidłową, zgodnie z polskimi rekomendacjami, uznawano wynik powyżej 2 ng/ml w trakcie egzo- lub endogennej stymulacji TSH.

Stężenie przeciwciał anty-Tg oznaczano również w Pracowni Radioimmunologii Katedry Endokrynologii, Przemiany Materii i Chorób

Wewnętrznych UM w Poznaniu metodą radioimmunologiczną RIA (*radioimmuno assay*) zestawami firmy Brahms Diagnostics.

5.4 Inne badania obrazowe

USG szyi wykonywane było przy użyciu sondy liniowej o częstotliwości 7,5 MHz przez doświadczonych w ocenie guzów tarczycy specjalistów.

Zlecane, w zależności od wskazań medycznych, badania radiologiczne – TK i MR – wykonywane były w różnych zakładach radiologicznych według ogólnie przyjętego protokołu.

Scyntygrafię kości z zastosowaniem ^{99m}Tc -MDP wykonywano zgodnie ze wskazaniami lekarskimi. Obrazy planarne całego ciała w projekcji przedniej i tylnej rejestrowano przy użyciu gammakamery Varicam (Elscint), 2-3 godziny po podaniu dożylnym znacznika o aktywności 20-25 mCi (740-925 MBq) sporządzonego z zestawów zakupionych w ORBI POLATOM.

Badania PET z zastosowaniem ^{18}F -FDG wykonane zostały w Pracowni PET/CT w Wielkopolskim Centrum Medycznym. Obrazy całego ciała rejestrowano około 60 minut po podaniu ^{18}F -FDG o aktywności 5MBg/kg masy ciała.

5.5 Scyntygrafia receptorowa

Scyntygrafię receptorową z użyciem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC wykonywano w trakcie przyjmowania L-tyroksyny w dawce supresyjnej, około 3 miesiące po ostatniej dawce terapeutycznej izotopu jodu ^{131}I .

Do scyntygrafii receptorowej stosowano ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC otrzymany z zestawów radiofarmaceutycznych Mtc-K20 (Tektrotyd) produkcji Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku. Procedurę znakowania ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC przeprowadzono zgodnie z zaleceniem producenta, inkubując radiofarmaceutyk z ^{99m}Tc (Amersham-Health) przez 30 minut w temperaturze 80°C. Czystość radiochemiczna ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC oceniana 2 metodami: chromatografii odwrotnej fazy na minikolumnach C18 SepPak (Waters, Milford, USA) oraz chromatografii cienkowarstwowej w poszczególnych badaniach wynosiła 94,9-98,1 %. Każdemu choremu podawano dożylnie 20-25 mCi (740 - 925

MBq) ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC, odpowiadającemu 20 flg HYNIC-TOC, rozpuszczone w 1-2 ml soli fizjologicznej. Po podaniu radiofarmaceutyku nie obserwowano żadnych objawów niepożądanych, w tym objawów alergicznych.

Rejestrację obrazów przeprowadzano używając dwugłowicowej gammakamery Varicam (Elsint) wyposażonej w kolimatory niskoenergetyczne ogólnego zastosowania (LEAP, *low energy all purpose*). U każdego z pacjentów wykonano scyntyografię planarną całego ciała w projekcji przedniej i tylnej (czas akwizycji 24 minuty, macierz 256x1024) oraz celowaną scyntyografię okolic głowy, szyi i klatki piersiowej również w projekcji przedniej i tylnej rejestrowaną jednocześnie przez dwie głowice gammakamery (czas akwizycji 15 minut, macierz 256x256). Niewielka liczba badań wykonanych od początku 2008 roku wykonana była przy użyciu gammakamery SPECT/CT Infinia Hawkeye4 (GE Healthcare). Zarówno protokół badania, jak i parametry akwizycji zostały zachowane. Możliwa natomiast stała się rejestracja lokalizacyjnych obrazów TK przy użyciu 4-rzędowego TK (prąd o natężeniu 2,5 mA i napięciu 120/140 KeV) okolic ciała objętych przez akwizycję SPECT.

U każdego chorego wykonywano dwie rejestracje obrazów scyntygraficznych w celu minimalizacji wpływu na wynik badania zarówno artefaktów, jak i fizjologicznego gromadzenia znacznika w poszczególnych narządach (szczególnie w wątrobie, jelicie i nerkach). Początkowo rejestracja obrazów odbywała się 2 i 4 godziny po podaniu znacznika. Analiza wyników wykazała jednakże brak istotnych różnic w wykonywanych obrazach, a zmiany patologiczne były widoczne na obu scyntygramach. Zmodyfikowany, na podstawie danych mówiących o większej swoistości wyników wykonanych po dłuższym czasie, protokół badania obejmował rejestrację obrazów po 3 i 24 godzinach od podania radiofarmaceutyku.

Obrazy scyntygraficzne oceniane były niezależnie przez dwóch lekarzy, którzy nie znali wyników laboratoryjnych i obrazowych u badanych chorych. Interpretacja polegała na ocenie fizjologicznej dystrybucji radiofarmaceutyku w ciele oraz na lokalizacji patologicznych ognisk gromadzenia znacznika. Ogniska patologiczne kwalifikowane były do jednej z 5 kategorii: wznowa miejscowa, przerzuty w węzłach chłonnych szyjnych lub węzłach chłonnych śródpiersia, płucach i kościach. Obrazy scyntygraficzne porównano z wynikami innych badań

obrazowych: scyntygraficznych lub radiologicznych, wykonanych u pacjentów w ciągu 3 miesięcy przed lub po badaniu z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC.

5.6. Obliczenia statystyczne

Obliczenia statystyczne wykonane zostały w Zakładzie Informatyki i Statystyki Uniwersytetu Medycznego im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu przy użyciu programu PQStat 1.2.4 (2010-2011, www.pqstat.pl). Ze względu na brak zgodności z rozkładem normalnym takich parametrów jak wiek, stężenie Tg, czas od rozpoznania choroby do SRS, kumulacyjna dawka jodu promieniotwórczego porównania ze względu na wynik scyntygrafii oraz status przeżycia wykonano z zastosowaniem testu Manna-Whitneya. Do oceny zależności pomiędzy wynikiem SRS a typem histopatologicznym nowotworu zastosowano test dwumianowy dla pojedynczej proporcji. Analiza głównych parametrów badanej grupy (wiek, Tg, czas od rozpoznania, kumulacyjna dawka jodu ^{131}I) w zależności od rozpoznania histopatologicznego przeprowadzona została za pomocą testu Kruskal- Wallisa. Ocenę występowania przerzutów w zależności od rozpoznania histopatologicznego wykonano testem Fisher-Freeman-Halton, uzupełnionego testem dokładnym Fishera. Ocenę parametrów w zależności od lokalizacji ognisk przerzutowych wykonano testem Manna-Whitneya. Do analizy krzywych przeżycia wykorzystano program Statistica version 9.1 (2010, www.statsoft.com), a porównanie krzywych przeprowadzono w oparciu o test Log-rank. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $\alpha=0,05$.

6. WYNIKI

6.1 Charakterystyka badanej grupy

Analizę wybranych parametrów u chorych w momencie kwalifikacji do badania SRS w zależności od typu histopatologicznego nowotworu tarczycy zawarte są w Tabeli nr 2.

Tabela nr 2. Charakterystyka badanych parametrów u chorych w zależności od typu histologicznego ZRT.

	Liczba chorych [n]	Wiek [lata] (X+/-SD)	Czas od rozpoznania [lata] (X+/-SD)	Skumulowana dawka 131-I [mCi] (X+/-SD)	Stężenie Tg [ng/ml] (X+/-SD)
Rak brodawkowaty	16	56,31 +/- 18,3	7,94 +/- 4,86	720,94 +/- 308,1	150,69 +/- 169,57
Rak pęcherzykowy	10	66,8 +/- 11,2	8,1 +/- 4,73	786 +/- 368,7	182 +/- 185,86
Rak oksyfilny	4	55,5 +/- 20,07	7,75 +/- 2,06	730 +/- 298,3	135 +/- 95,86

Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy chorymi z rozpoznaniem raka brodawkowatego, raka pęcherzykowego oraz raka oksyfilnego w zakresie wieku, czasu, jaki minął od rozpoznania, stężenia Tg oraz dotychczasowej skumulowanej dawki jodu promieniotwórczego.

Analizę lokalizacji przerzutów w oparciu o wyniki badań obrazowych (USG, TK, MR, PET) u chorych w zależności od rozpoznania histopatologicznego

przedstawiono w Tabeli nr 3. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic w lokalizacji zmian przerzutowych u chorych z rakiem brodawkowatym, pęcherzykowym i oksyfilnym (przyczyną w dużej mierze mogą być zbyt małe liczebności grup).

Tabela nr 3. Występowanie przerzutów w zależności od rozpoznania histopatologicznego.

	n	Wznowa	Przerzuty w węzłach chłonnych szyjnych	Przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia	Przerzuty do płuc	Przerzuty do kości
Rak brodawkowaty	16	8 50%	5 31,25%	3 18,75%	6 37,5%	1 6,25%
Rak pęcherzykowy	10	3 30%	2 20%	2 20%	7 70%	5 50%
Rak oksyfilny	4	1 25%	0 0%	0 0%	2 50%	0 0%

Przeprowadzono również ocenę zależności pomiędzy lokalizacją zmian przerzutowych, a wiekiem chorych, stężeniem Tg, czasem od rozpoznania choroby i dotychczasową skumulowaną dawką jodu promieniotwórczego. Dane przedstawia Tabela nr 4. Z analizy danych wynika, że wiek chorych z rozpoznanymi przerzutami do węzłów chłonnych śródpiersia był statystycznie istotnie wyższy w porównaniu z wiekiem pozostałych chorych ($p=0,015$). U chorych z przerzutami do kości stwierdzono z kolei statystycznie istotnie wyższe stężenie Tg w porównaniu z innymi chorymi ($p=0,022$). U chorych z przerzutami do węzłów chłonnych szyi stwierdzono znamieną różnicę w czasie od rozpoznania choroby do wykonania SRS

w porównaniu z pozostałymi chorymi (p=0,048). Pozostałe analizy nie wykazały statystycznie istotnych różnic.

Tabela nr 4. Porównanie głównych parametrów u chorych z ZRT w zależności od stwierdzonych zmian przerzutowych. Zaznaczono różnice istotne statystycznie – opis w tekście.

	N	Wiek [lata]	Tg [ng/ml]	Czas od rozpoznania [lata]	Skumulowana aktywność 131-I [mCi]
Ogółem	30	59,73 +/- 16,73	159,03 +/- 163,84	7,97 +/- 4,43	743,83 +/- 318,42
Wznowa miejscowa	12	60,33 +/- 14,81 p=0,983	166,83 +/- 155,09 p=0,374	9,08 +/- 5,50 p=0,456	814,58 +/- 395,11 p=0,421
Przerzuty do węzłów chłonnych szyi	7	65,14 +/- 17,89 p=0,220	188,86 +/- 206,62 p=0,883	6,0 +/- 5,97 p=0,048	637,14 +/- 449,95 p=0,239
Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia	5	74,00 +/- 6,56 p=0,015	221,00 +/- 254,5 p=1	6,2 +/- 7,29 p=0,093	522 +/- 317,9 p=0,119
Przerzuty do płuc	15	61,47 +/- 15,65 p=0,835	172,4 +/- 15,58 p=0,480	8,13 +/- 4,10 p=0,677	825,33 +/- 312,47 p=0,125
Przerzuty do kości	6	66,67 +/- 9,57 p=0,421	318,00 +/- 184,9 p=0,022	7,83 +/- 3,54 p=0,855	725 +/- 198,87 p=0,917

6.2 Wyniki scyntygrafii receptorowej

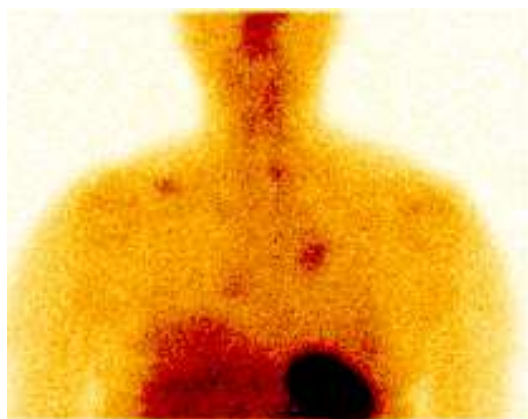
W oparciu o porównanie wyników SRS z wynikami innych badań radiologicznych, obrazy scyntygraficzne kwalifikowano do jednej z czterech podgrup: prawdziwie dodatnie (TP, *true positive*), fałszywie dodatnie (FP, *false positive*), prawdziwie ujemne (TN, *true negative*) i fałszywie ujemne (FN, *false negative*).

W odniesieniu do lokalizacji zmiany kwalifikowano do jednej z 5 podgrup: wznowa miejscowa, przerzuty do węzłów chłonnych szyi, przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia, przerzuty do płuc lub przerzuty do kości.

SRS wykazała obecność ognisk patologicznych u 21 pacjentów. Brak patologicznego gromadzenia znacznika stwierdzono u 9 chorych. Wyniki SRS i innych badań obrazowych u poszczególnych pacjentów przedstawiono w Tabeli nr 1.

Wznowa miejscowa

Obecność ognisk patologicznego gromadzenia znacznika w obrębie szyi stwierdzono u 12 chorych, w tym u 10 z nich zmiana zlokalizowana była w łożu tarczycy i zakwalifikowana została jako wznowa miejscowa. Rozpoznano ją w 7 przypadkach raka brodawkowatego, 2 raka pęcherzykowego i 1 raka oksyfilnego. U wszystkich tych chorych w badaniu USG, a u 2 osób również w badaniu TK, wykazano obecność patologicznej tkanki w miejscu uwidocznionym w SRS – wyniki te zakwalifikowano jako prawdziwie dodatnie w odniesieniu do wznowy miejscowej.



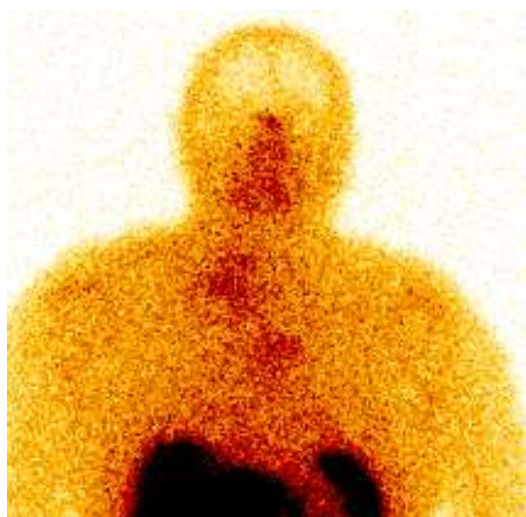
Rys. 1 Wznowa w łożu tarczycy, przerzut do obojczyka prawego i przerzuty do płuc u pacjentki #6 – wizualizacja metodą SRS.

U jednej chorej (#6), oprócz wznowy miejscowej, przy zastosowaniu techniki SPECT/CT wykazano aktywność również wzdłuż bocznej ściany części kraniowej gardła w miejscu znanego, nieradykalnie usuniętego ogniska przerzutowego.

U chorej #24 stwierdzono również wychwyty w okolicy kości gnykowej. Wykonane badanie TK szyi ujawniło rozległą wznowę miejscową niszczącą kość gnykową i krtań, z naciekiem przestrzeni przygardłowej. U pacjentki konieczne było wykonanie tracheotomii.

U 2 chorych (#12, #26) SRS nie wykazała patologicznego gromadzenia znacznika pomimo, że badanie USG ujawniło obecność wznowy w łożu tarczycy. Wyniki te zakwalifikowano jako fałszywie ujemne w odniesieniu do wznowy miejscowej.

W pozostałych 18 przypadkach zakwalifikowano wynik SRS jako prawdziwie ujemny. Nie stwierdzono wyników fałszywie dodatnich.



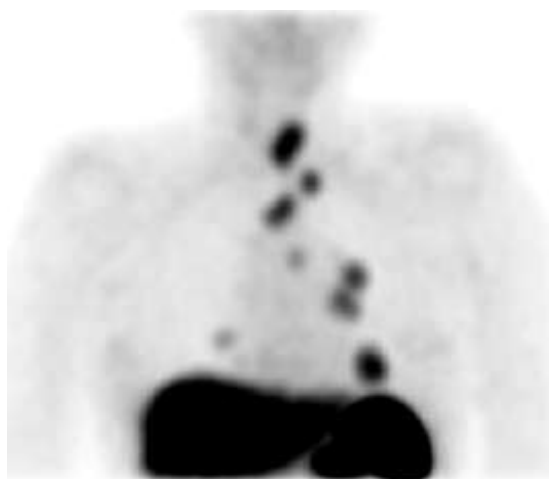
Rys. 2 Wznowa w łożu tarczycy, przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych i śródpiersiowych u pacjentki #19 – wizualizacja metodą SRS.

Węzły chłonne szyjne

U 7 chorych stwierdzono obecność patologicznego gromadzenia znacznika w szyi poza łożą tarczycy – w okolicy trójkąta tylnego szyi u 5, w okolicy nadobojczykowej u 4, w okolicy podżuchwowej u 2 chorych. Porównując uzyskane

wyniki z wynikami USG szyi, a w 2 przypadkach również TK szyi, ogniska te zinterpretowano jako przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych. Przerzutowe węzły miały wielkość od 8 do 26 mm. Obecne były u 5 chorych z rakiem brodawkowym i u 2 z rakiem pęcherzykowym.

U pozostałych 23 pacjentów nie stwierdzono przerzutów do węzłów chłonnych szyi – wyniki zakwalifikowano jako prawdziwie ujemne w odniesieniu do tej lokalizacji.



Rys. 3 Przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych, śródpiersia górnego i płuc u pacjentki #7 – wizualizacja metodą SRS.

Węzły chłonne śródpiersia

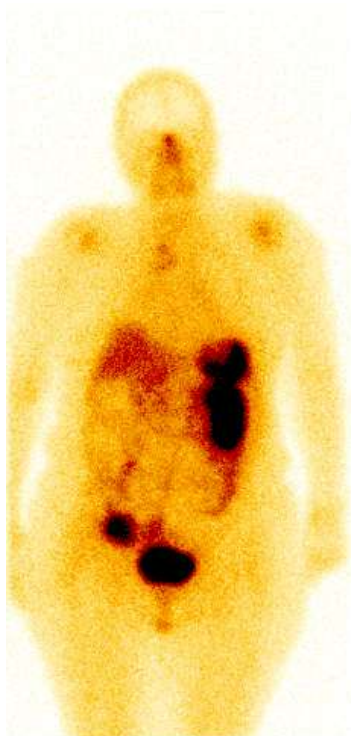
U 7 chorych stwierdzono patologiczny wychwyty znacznika w śródpiersiu. U wszystkich tych chorych wykonano badanie TK klatki piersiowej. Wychwyty znacznika odpowiadał nieprawidłowym węzłom chłonnym u 4 chorych (2 z rakiem brodawkowym i 2 z rakiem pęcherzykowym), u których stwierdzono przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia, a wyniki zakwalifikowano jako prawdziwie dodatnie.

U 73-letniej chorej z rakiem brodawkowym (#22) wychwyty w śródpiersiu odpowiadał zarówno przerzutowym węzłom chłonnym, jak i rozległej wznowie schodzącej do śródpiersia i naciekającej mostek. Wynik ten również zakwalifikowano jako prawdziwie dodatni.

U 28-letniej chorej z rakiem oksyfilnym (#16) gromadzenie znacznika wykazane w SRS związane było z obecnością uwidocznionej w TK przetrwałej grasicy. Wynik ten zakwalifikowano jako fałszywie dodatni.

Jako fałszywie dodatni w odniesieniu do lokalizacji w śródpiersiu zakwalifikowano wynik u 35-letniej chorej z rakiem brodawkowym (#28), u której badaniem TK nie udało się wykazać zmian patologicznych w obrębie śródpiersia.

Ogółem przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzono u 8 chorych: u 3 w okolicy szyi, u 1 w śródpiersiu, u 4 w obu tych lokalizacjach. Nie odnotowano wyników fałszywie ujemnych w odniesieniu do lokalizacji węzłowej (Tabela nr 5).

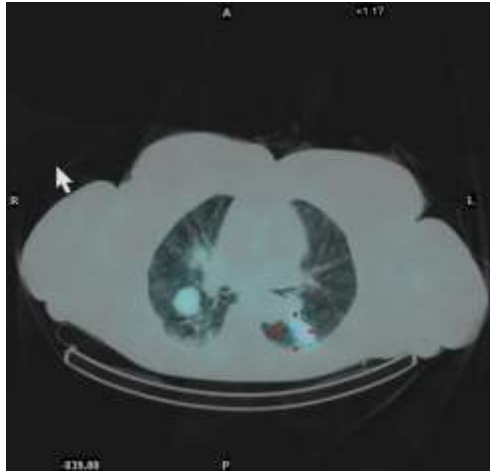


Rys. 4 Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia oraz kości biodrowej prawej u pacjentki #9 – wizualizacja metodą SRS.

Przerzuty do płuc

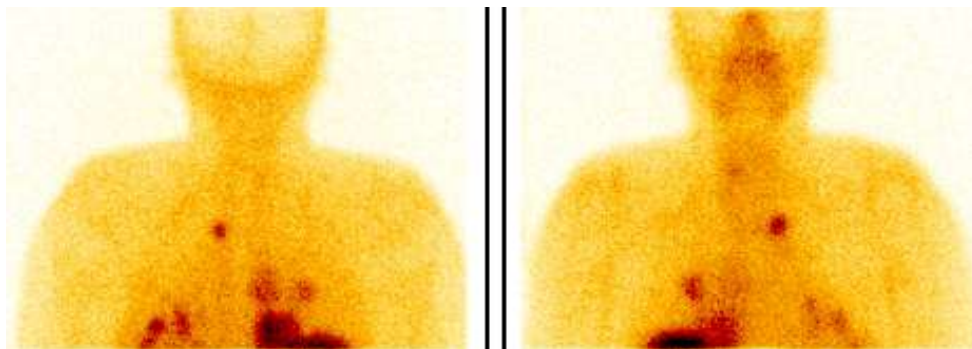
U 13 chorych stwierdzono patologiczne gromadzenie znacznika w rzucie płuc. Wśród tych chorych u 5 rozpoznano raka brodawkowego, u 6 raka

pęcherzykowego, a u 2 raka oksyfilnego. Celem weryfikacji zidentyfikowanych zmian u 8 chorych wykonano badanie TK klatki piersiowej, u 5 badanie RTG klatki piersiowej.



Rys. 5 Przerzuty do płuc u pacjentki #21 – wizualizacja metodą SPECT/CT.

U 12 z tych chorych patologiczny wychwyty znacznika odpowiadał zmianom przerzutowym zlokalizowanym w płucach. W 11 przypadkach zmiany te były liczne, zlewające się w większe ogniska wielkości do 3,5 cm. U jednej chorej z rakiem brodawkowym (#2) zmiana była pojedyncza, wielkości 30x26 mm, a jej charakter przerzutowy potwierdzono badaniem histopatologicznym.

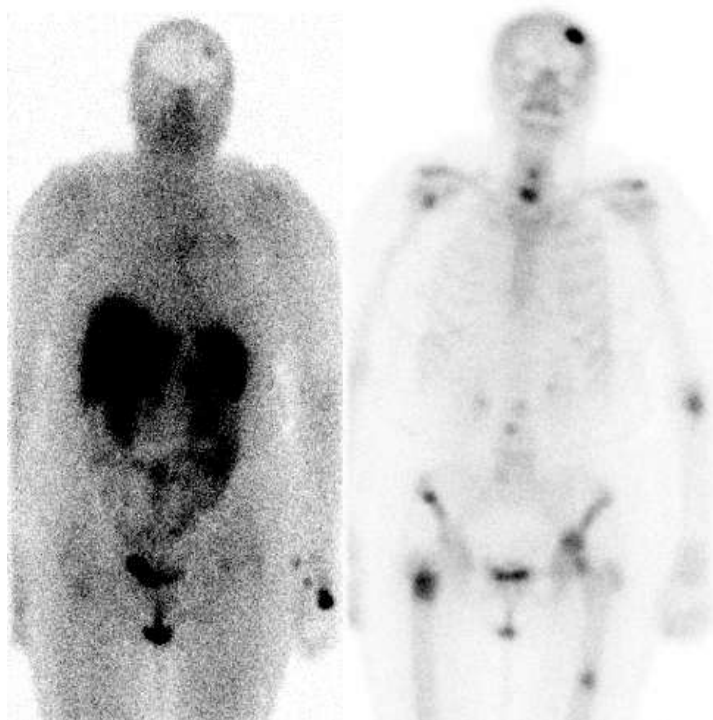


Rys. 6 Przerzuty do płuc u pacjenta # 8 – wizualizacja metodą SRS.

U 62-letniego chorego z rakiem brodawkowym (#20) widoczne w SRS pojedyncze ognisko gromadzenia znacznika odpowiadało w TK klatki piersiowej guzowi wielkości 18x11 mm. Podobnie, jak w przypadku chorej #2 przeprowadzono diagnostykę pulmonologiczną pojedynczej zmiany guzkowej w płucach. Badaniem histopatologicznym rozpoznano gruczolakoraka, a chory poddany został leczeniu operacyjnemu z następczą chemioterapią. Ten wynik SRS zakwalifikowano jako fałszywie dodatni w odniesieniu do lokalizacji płucnej.

U 3 chorych [2 z rakiem brodawkowym (#17, #18), jeden z rakiem pęcherzykowym (#29)] nie stwierdzono patologicznego gromadzenia znacznika w rzucie płuc mimo, iż wykonana TK klatki piersiowej u tych chorych wykazała w każdym przypadku obecność licznych mnogich przerzutów wielkości od 3 do 6 mm. Wyniki te zakwalifikowano jak fałszywie ujemne.

Ogółem w badanej grupie stwierdzono 14 wyników prawdziwie ujemnych, 12 prawdziwie dodatnich, 3 fałszywie ujemne i jeden fałszywie dodatni (u chorego rozpoznano ostatecznie raka płuca) [Tabela nr 5].

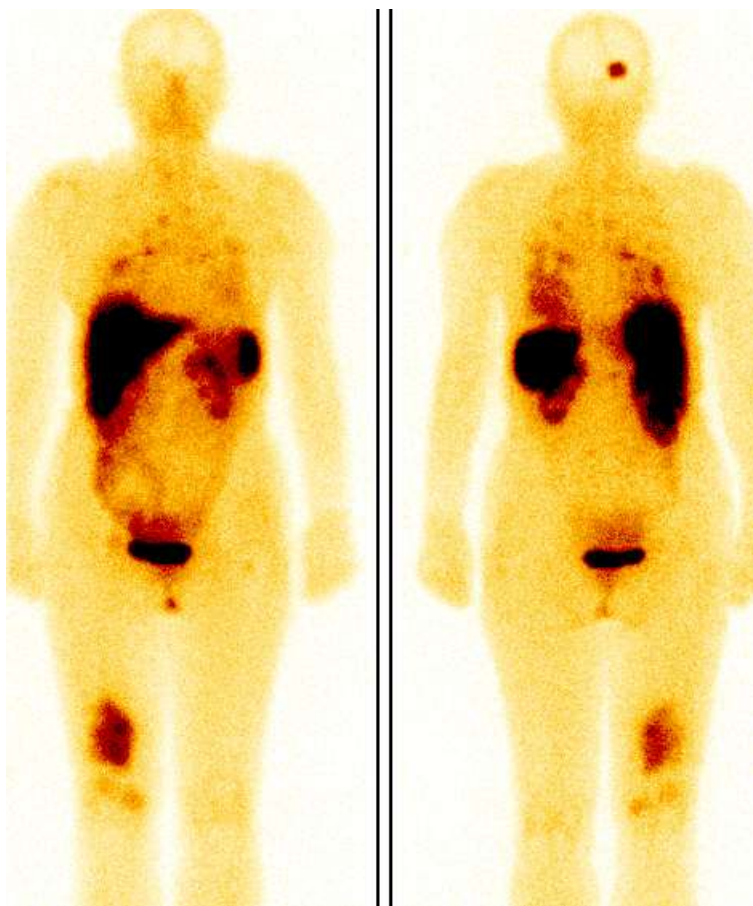


Rys. 7 Przerzuty do płuc i kości u pacjentki #10 – po stronie lewej wizualizacja SRS, po stronie prawej wizualizacja w scyntygrafii kości.

Przerzuty do kości

U 4 chorych (3 z rakiem pęcherzykowym [#6, #9, #14] i 1 z rakiem brodawkowatym [#10]) SRS uwidoczniała patologiczne gromadzenie znacznika w kośćcu. Ogniska patologiczne zostały uwidocznione również w badaniu syntygraficznym kości z zastosowaniem $^{99m}\text{Tc-MDP}$ u 2 chorych, MR u jednego i RTG także u jednego. Przerzuty stwierdzono w kościach czaszki, kościach miednicy, kości udowej i kręgosłupie.

U 2 chorych (#13, #21) pomimo stwierdzonych w innych badaniach obrazowych (w jednym przypadku MR - #13, w jednym PET/CT - #21) zmian przerzutowych w kręgosłupie, SRS nie wykazała ich obecności – wyniki te zakwalifikowano jako fałszywie ujemne. U pozostałych 24 chorych wyniki scyntygrafii zakwalifikowano jako prawdziwie ujemne.



Rys. 8 Przerzuty do płuc i kości u pacjentki # 14 – wizualizacja w SRS.

Tabela nr 5 Wartość diagnostyczna scyntygrafii ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce ZRT w zależności od lokalizacji przerzutów.

	ZRT	Wznowa	Przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych	Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia	Przerzuty do płuc	Przerzuty do kości
Ogółem liczba chorych z rozpoznaniem	30	12	7	5	15	6
TP	21	10	7	5	12	4
TN	0	18	23	23	14	24
FP	0	0	0	2	1	0
FN	9	2	0	0	3	2
PPV	100%	100%	100%	71,4%	92,3%	100%
NPV	-	90%	100%	100%	82,3%	92,3%
Czułość	70%	83,3%	100%	100%	80%	66,7%
Swoistość	-	100%	100%	92%	93%	100%

Wyjaśnienie skrótów: TP – prawdziwie dodatnie, TN - prawdziwie ujemne, FP - fałszywie dodatnie, FN - fałszywie ujemne, PPV – wartość predykcyjna dodatnia, NPV – wartość predykcyjna ujemna

Podsumowując wyniki SRS w odniesieniu do lokalizacji zmian stwierdzono, że scyntygrafia receptorowa wykazała obecność wznowy w rzucie łożycy u 10/12 chorych, a przerzutów do węzłów chłonnych szyi u 7/7, przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia u 5/5, przerzutów do płuc u 12/15 i przerzutów do kości u 4/6 chorych. U badanych chorych przy pomocy wszystkich badań obrazowych stwierdzono łącznie 45 ognisk przerzutowych, z których SRS wykazała obecność 38 (86,36 %). Szczegółowe podsumowanie zawarto w Tabeli nr 5.

Poza omówionymi wyżej typowymi lokalizacjami przerzutów, SRS uwidoczniła w jednym przypadku (pacjentka #25) obecność patologicznego gromadzenia znacznika w mózdku. Ognisko to, po wykonaniu badań dodatkowych (MR głowy) zostało rozpoznane jako przerzut do mózdku.

6.3 Statystyka ogólna

Ogólnie wynik badania SRS u 21 chorych oceniono jako dodatni, a u 9 chorych jako ujemny. Czułość metody wyniosła 70,0%.

U 21 chorych wynik scyntygrafii zakwalifikowano jako dodatni (11 chorych z rakiem brodawkowym, 7 z rakiem pęcherzykowym, 3 z rakiem oksyfilnym). Obecność wznowy miejscowej wykazano u 12 z tych chorych, u 7 obecne były przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych, również u 7 do węzłów chłonnych śródpiersia, u 12 przerzuty do płuc, a u 4 przerzuty do kości.

U 9 z badanych chorych (5 chorych z rakiem brodawkowym, 3 z rakiem pęcherzykowym, 1 z rakiem oksyfilnym) scyntygrafia ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC nie ujawniła obecności przerzutów – wyniki zakwalifikowano jako ujemne.

U 6 z tych chorych wykazano obecność przerzutów innymi metodami obrazowania. U 2 chorych USG szyi wykazało obecność wznowy w łożu tarczycy (#12, #26), u 3 chorych w TK klatki piersiowej ujawniono obecność licznych mnogich przerzutów wielkości od 3 do 6 mm (#17, #18, #29), u jednej chorej w MR kręgosłupa uwidoczniło przerzuty do kości (#13).

Trzy przypadki SRS zakwalifikowane jako ujemne wymagają nieco szerszego omówienia. W jednym przypadku (#1), pomimo podwyższonego poziomu Tg (36,51 ng/ml) zarówno scyntygrafia receptorowa, jak i wykonane USG szyi, badanie tomograficzne klatki piersiowej oraz PET/CT nie wykazały obecności przerzutów – chora pozostaje w ścisłej obserwacji klinicznej. U dwóch chorych SRS wykazała obecność patologicznego gromadzenia w rzucie śródpiersia, jednak w wykonanej TK klatki piersiowej u jednej z tych chorych (#28) nie uwidoczniło zmian patologicznych mogących odpowiadać ognisku widocznemu w SRS, a u drugiej chorej (#16) w lokalizacji wskazanej przez SRS w TK ujawniono obecność resztkowej grasicy. Wyniki te również zakwalifikowano jako ujemne – SRS nie

wskazała lokalizacji przerzutów, pomimo podwyższonej Tg wskazującej na ich obecność.

Tabela nr 6. Charakterystyka badanych chorych w zależności od wyniku scyntygrafii receptorowej

	Scyntygrafia SRS dodatnia	Scyntygrafia SRS ujemna	p
Liczba chorych	21	9	
Wiek [lata]	65,43 +/- 12,13	46,44 +/- 19,04	p=0,019
Czas od rozpoznania [lata]	7,43 +/- 4,69	9,22 +/- 3,67	p=0,179
Kumulacyjna dawka 131-I [mCi]	705,8 +/- 31,8	832,2 +/- 332,14	p=0,328
Tg [ng/ml]	211,86 +/- 169,6	35,7 +/- 31,32	p<0.001
Rak brodawkowy	11	5	p=0,210
Rak pęcherzykowy	7	3	p=0,344
Rak oksyfilny	3	1	p=0,625

Porównanie podgrup chorych z ujemnym i dodatnim wynikiem scyntygrafii zawarto w Tabeli nr 6. Nie wykazano statystycznie istotnych różnic między podgrupami a czasem, jaki minął od rozpoznania nowotworu i podanej dawki kumulacyjnej izotopu jodu ¹³¹I. W podgrupie chorych z dodatnim wynikiem SRS średnie stężenie Tg było statystycznie znamienne wyższe w porównaniu z grupą z ujemnym wynikiem SRS. Wiek chorych, u których uzyskano dodatni wynik SRS był wyższy w porównaniu z wiekiem badanych z ujemnym wynikiem SRS. Nie

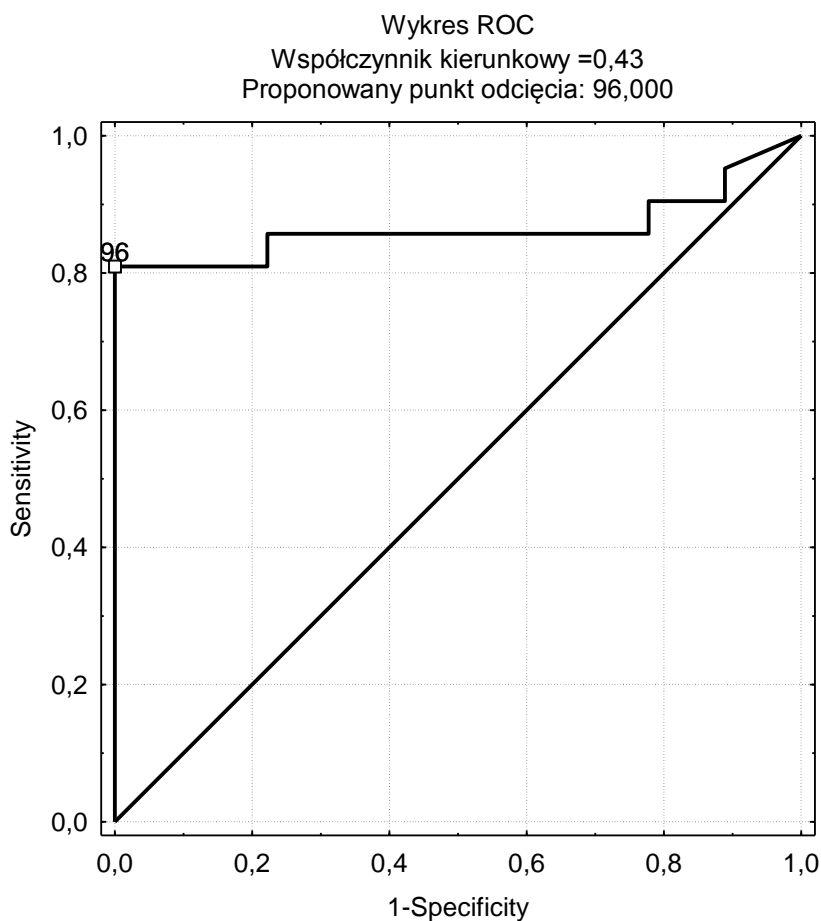
wykazano statystycznie istotnej różnicy pomiędzy typem histopatologicznym nowotworu, a wynikiem SRS.

6.4 Tyreoglobulina

Średnie stężenie Tg było statystycznie istotnie wyższe ($p < 0.001$) w grupie chorych z dodatnim wynikiem SRS w porównaniu z grupą z ujemnym wynikiem SRS (211,86 +/- 169,9 ng/ml vs 35,7 +/- 31,32 ng/ml). Szczegółowe dane dotyczące wyników oznaczenia Tg u poszczególnych chorych przedstawiono w Tabeli nr 1.

W celu określenia granicy stężenie Tg, przy którym wynik badania ma najwyższą czułość wykreślono krzywą ROC (*receiver-operator curve*). Największe pole pod krzywą uzyskano dla Tg równej 96 ng/ml (Ryc).

Rycina III. Krzywa ROC.



6.5 Wynik SRS a decyzje terapeutyczne

Spośród 21 chorych z dodatnim wynikiem SRS, 11 zostało zakwalifikowanych do terapii izotopowej z użyciem znakowanych analogów somatostatyny, 5 skierowano na leczenie operacyjne, 2 na radioterapię. U 3 chorych wynik scyntygrafii HYNIC-TOC nie wpłynął na dotychczasowe postępowania i chore były leczone według wcześniejszego planu.

Dodatni wynik SRS był u 11 chorych wskazaniem do zastosowania terapii celowanej z zastosowaniem ^{90}Y -DOTA-TOC. W grupie tej było 9 kobiet i 2 mężczyzn w wieku od 47 do 81 lat (średnio 65 lat). Histopatologicznie raka pęcherzykowego rozpoznano u 5 chorych, raka oksyfilnego u 3, a raka brodawkowego u 3 chorych. Stężenie Tg u tych chorych wynosiło od 11 do 500 ng/ml (średnio 218,5 ng/ml). U 9 chorych rozpoznano przerzuty do płuc, u 3 przerzuty do kości, u 4 obecność wznowy, u 2 przerzuty do węzłów chłonnych.

U 7 chorych przeprowadzono pełen cykl leczenia, który obejmował podanie 4 dawek po 100 mCi ^{90}Y -DOTA-TOC co około 3 miesiące. Badania kontrolne przeprowadzono po około 3 miesiącach do podania ostatniej dawki ^{90}Y -DOTA-TOC, a skuteczność leczenia oceniano na podstawie stężenia Tg i/lub wielkości ognisk przerzutowych w badaniach obrazowych.

U 2 chorych (#14, #21) stwierdzono progresję choroby nowotworowej wyrażoną zarówno wzrostem Tg, jak i powiększeniem się ognisk przerzutowych. Chore te zmarły po 2 i 10 miesiącach od podania ostatniej dawki.

U 60-letniej chorej z przerzutami do płuc (#5) stwierdzono stabilizację choroby w obrazie TK. Chorą zakwalifikowano do dalszej terapii długodziałającym analogiem somatostatyny (Sandostatin LAR). W trakcie dalszej 2-letniej obserwacji stan chorej nadal jest stabilny.

U 4 chorych (#3, #7, #8, #11), u których po zakończeniu terapii ^{90}Y -DOTA-TOC proces chorobowy oceniono jako stabilny, i u których kontynuowano terapię długodziałającym analogiem somatostatyny (Sandostatin LAR) po około 6 miesiącach od zakończenia leczenia izotopowego nastąpiła progresja zmian przerzutowych w płucach i w łożu tarczycy.

U 4 chorych z powodu szybkiej, prowadzącej do zgonu, progresji procesu nowotworowego nie zdołano przeprowadzić pełnego cyklu leczenia [u 2 chorych podano jedynie jedną dawkę (#6, #27), u dwóch chorych podano 3 dawki izotopu (#10, #23)].

W oparciu o wyniki SRS i innych badań obrazowych 5 chorych skierowano na konsultację chirurgiczną, celem oceny możliwości ewentualnego leczenia operacyjnego ognisk przerzutowych. Do leczenia chirurgicznego zakwalifikowano dwóch chorych: u 67-letniej pacjentki z rakiem brodawkowym (#19) wykonano limfadenektomię szyjną, natomiast u 62-letniego chorego (#20) z ogniskiem patologicznego wychwytu znacznika w płucach wykonano lobektomię (chory zakwalifikowany został następnie do leczenia chemioterapeutycznego w związku z rozpoznaniem *adenocarcinoma pulmonis*). Pozostałe 3 chore (#22, #24, #25) ze względu na znaczne zaawansowanie procesu nowotworowego i/lub trudne warunki w polu operacyjnym zostały zdyskwalifikowane z zabiegu. Jedna z chorych 3 miesiące później zmarła (#24), 2 chore nadal pozostają pod opieką Kliniki Endokrynologii.

Dwie chore zostały zakwalifikowane do leczenia radioterapią zewnętrzną: 58-letnia chora z rakiem brodawkowym tarczycy z przerzutami do płuc zlokalizowanymi w miejscu podziału oskrzela górnopłatowego (#2) oraz 83-letnia chora z rakiem pęcherzykowym z przerzutami do węzłów chłonnych szyjnych i śródpiersia (#30).

Z 9 chorych, u których wynik scyntygrafii SRS był ujemny, u 7 kontynuowano leczenie izotopem ¹³¹I uzyskując stabilizację procesu nowotworowego u 5 z nich (#1, #12, #16, #17, #28). U 2 chorych stwierdzono progresję choroby: u 65-letniej chorej z rakiem brodawkowym wystąpiła progresja zmian przerzutowych w płucach (#18), a u 57-letniej chorej z rakiem pęcherzykowym z przerzutami do kości ujawniły się dodatkowo przerzuty do płuc (#13). Brak jest informacji na temat dalszego postępowania u 2 pacjentek (#26, #29).

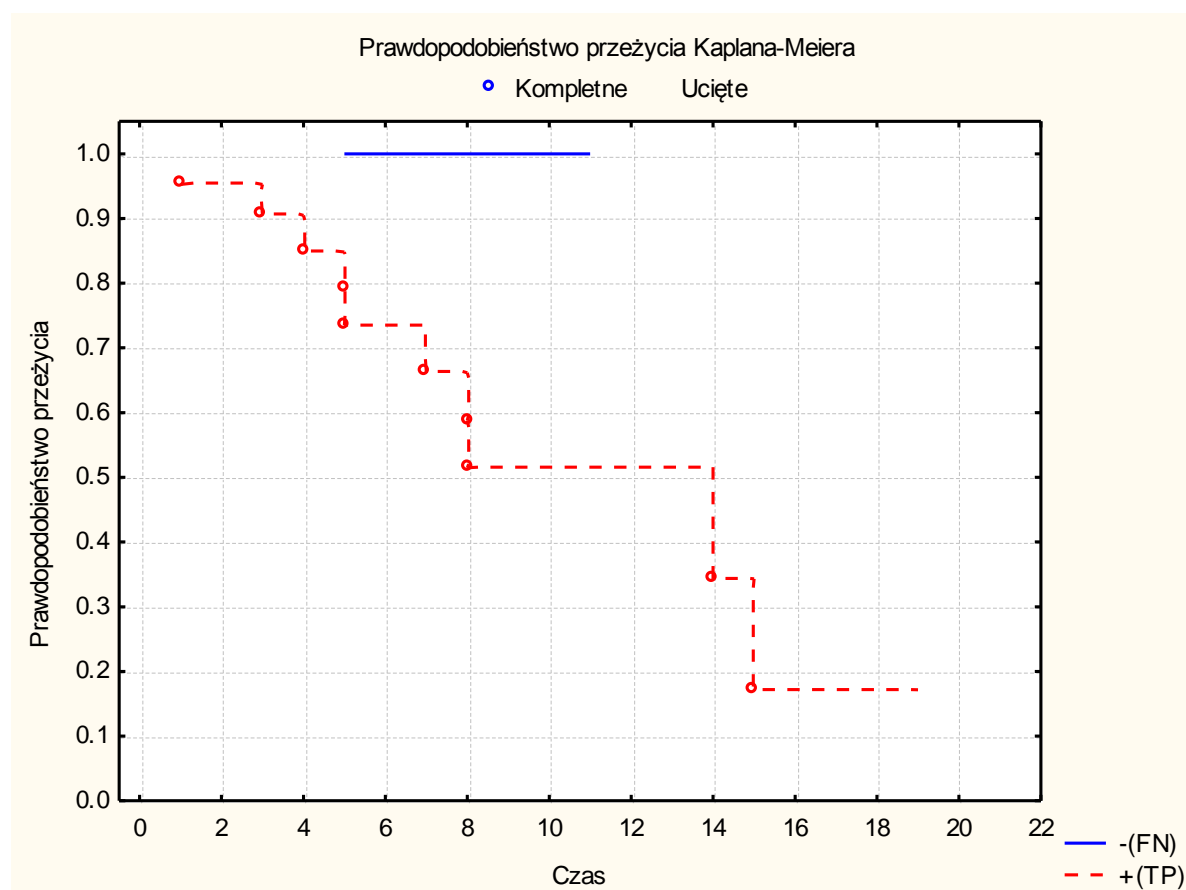
6.6 Znaczenie rokownicze SRS

Obserwacja kliniczna chorych zakwalifikowanych do SRS kontynuowana była u 28 chorych przez okres od 3 do 57 miesięcy od wykonania badania. Z powodu braku kontaktu nie udało się uzyskać informacji na temat 2 chorych (#26 i #29).

W omawianej grupie chorych odnotowano 10 zgonów w czasie od 3 do 48 miesięcy od badania SRS. U wszystkich tych chorych SRS była dodatnia, natomiast histopatologicznie raka brodawkowatego rozpoznano u 5 chorych, a raka pęcherzykowego u 5 chorych. Przerzuty do płuc stwierdzono u 8, do kości u 5, do węzłów chłonnych szyi u 2, do śródpiersia u 2, a wznowę w łożu tarczycy u 1 chorego. W obserwacji klinicznej nadal pozostaje 18 chorych: u 11 SRS była dodatnia, u 7 ujemna.

Dane uzyskane z tych obserwacji posłużyły do wykreślenia krzywych prawdopodobieństwa przeżycia w zależności od wyniku scyntygrafii receptorowej biorąc pod uwagę czas, jaki minął od rozpoznania nowotworu do wykonania scyntygrafii receptorowej i od wykonania scyntygrafii do zakończenia obserwacji.

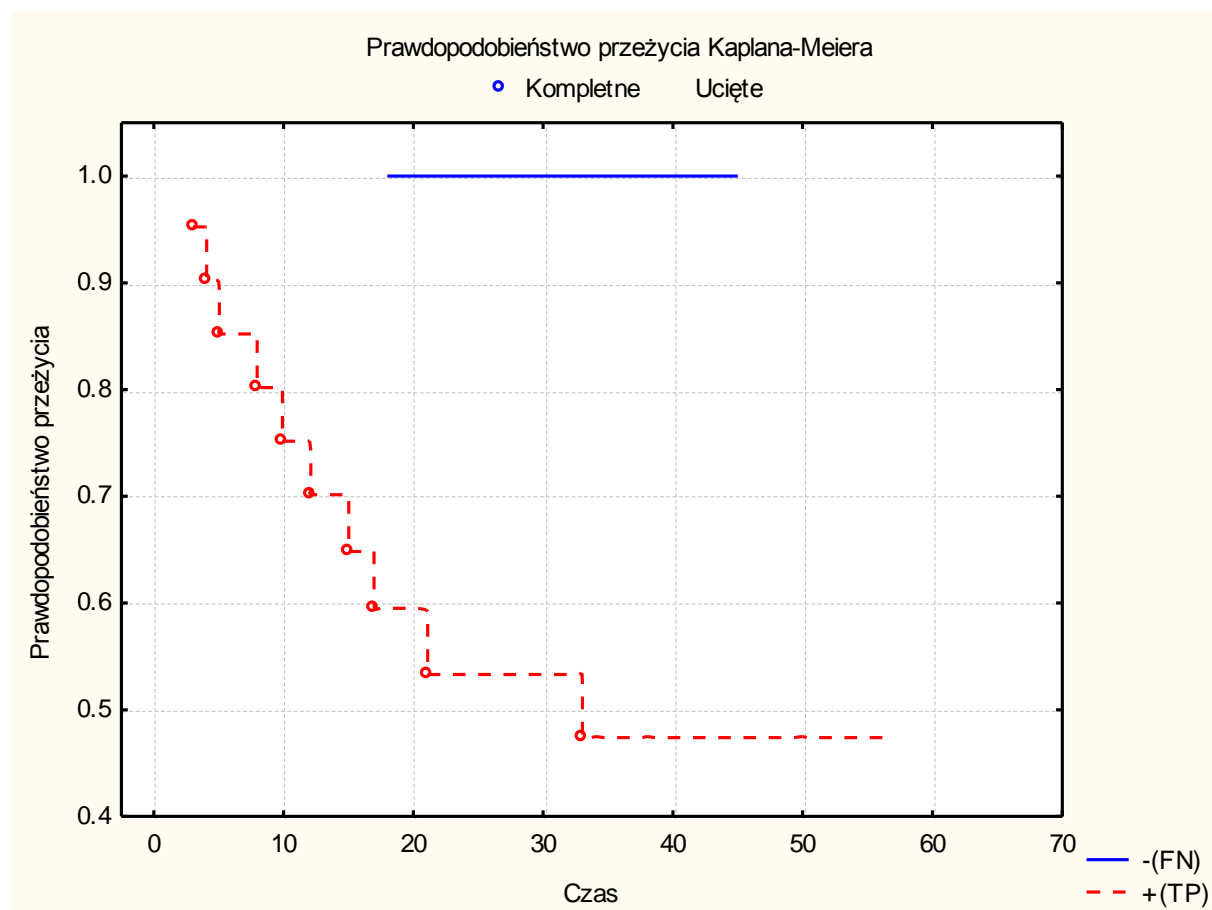
Ryc. IV Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od wyniku scyntygrafii w czasie do wykonania SRS.



Na Ryc. IV przedstawiono krzywe przeżycia w czasie (liczonym w latach) jaki minął od rozpoznania nowotworu do dnia scyntygrafii receptorowej – obie krzywe porównano testem Log-rank, nie wykazując statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami chorych z dodatnim i ujemnym wynikiem SRS ($p=0.070$).

Na Ryc. V przedstawiono krzywe przeżycia Kaplana-Meiera, zaznaczając na osi rzędnych czas (liczony w miesiącach) jaki minął od wykonania SRS do końca obserwacji. Pomimo małej liczebności grupy badanej wykazano statystycznie istotną różnicę w czasie przeżycia pomiędzy chorymi z pozytywnym i negatywnym wynikiem scyntygrafii ($p=0.024$).

Ryc. V Krzywa przeżycia Kaplana-Meiera w zależności od wyniku scyntygrafii w czasie od wykonania SRS.



7. OMÓWIENIE

Zróżnicowany rak tarczycy jest nowotworem o stosunkowo dobrym rokowaniu. Standardowe leczenie obejmujące leczenie operacyjne i izotopowe sprawia, że przeżycia 10-letnie obserwujemy u 80-95 %. [98, 100]. Jedynie u około 10-15 % chorych wykrywa się obecność przerzutów odległych, które jednak w sposób zasadniczy pogarszają rokowanie – przeżycia 10-letnie obserwuje się w około 40 % przypadków [93, 129]. Jeszcze gorszą sytuację obserwujemy u chorych, u których w toku rozwoju choroby nowotworowej doszło do odróżnicowania raka i utraty jodochwytności. Problem niejodochwytności dotyczy około 1/3 chorych z obecnością przerzutów i stanowi wyzwanie dla współczesnej medycyny [118].

7.1 Badana grupa

Grupa objęta badaniem stanowi wyselekcjonowaną grupę pacjentów z rozpoznaniem zaawansowanym rakiem zróżnicowanym tarczycy, u których przy podwyższonym stężeniu markera nowotworowego – tyreoglobuliny – za pomocą jodowej scyntygrafii poterapeutycznej nie udało się uwidocznić ognisk patologicznego gromadzenia znacznika, mogących odpowiadać za wzrost jej stężenia.

Wśród rozpoznań histopatologicznych u tych chorych przeważa rak brodawkowaty: stwierdzono go u 16 z 30 zakwalifikowanych do badania chorych, co stanowi 53,3 %. Rak pęcherzykowy rozpoznany został w 33,3 % przypadków, a jego histopatologiczna odmiana - rak oksyfilny u 13,3 % chorych – łącznie daje to 46,6 % ogółu rozpoznań. Wskazuje to na większy udział raka pęcherzykowego w badanej grupie, niż mogłoby to wynikać z dostępnych danych epidemiologicznych. Jest to jednak zgodne z biologią i przebiegiem klinicznym tych typów nowotworów – częściej stwierdzanym typem histopatologicznym jest rak brodawkowaty, jednak to rak pęcherzykowy i jego bardziej agresywna odmiana – rak oksyfilny - częściej dają wznowy i przerzuty odległe, a tym samym cechują się gorszym rokowaniem [93].

W badanej grupie nie stwierdzono statystycznie istotnej różnicy wieku pomiędzy chorymi z rakiem brodawkowatym, a chorymi z rakiem pęcherzykowym w momencie kwalifikacji do badania, jednak zauważyć należy, iż średnia wieku chorych z rakiem brodawkowatym jest o około 10 lat mniejsza niż chorych z rakiem pęcherzykowym. Zgodne jest to z ogólną tendencją epidemiologiczną – raka

brodawkowego rozpoznajemy najczęściej między 30 a 50 rokiem życia, natomiast raka pęcherzykowego po 50 roku życia [180].

Zgodny z danymi epidemiologicznymi jest również rozkład płci w badanej grupie – kobiety bowiem chorują 2-4 razy częściej niż mężczyźni [181].

Stopień zaawansowania choroby nowotworowej w momencie rozpoznania opisany wg klasyfikacji pTNM dostępny był u 20 badanych chorych. Na tej podstawie wykazano przewagę guzów dużych – cecha T3/T4 obecna była u 12 chorych. Jednocześnie zwraca uwagę fakt, iż u 5 chorych w momencie rozpoznania choroby stwierdzono już obecność przerzutów odległych, przy czym u 3 z nich to przerzuty były pierwszą zauważoną manifestacją raka tarczycy. Niestety brak u aż 10 chorych klasyfikacji pTNM w opisach histopatologicznych nie pozwala na pełne zobrazowanie stopnia zaawansowania nowotworu w badanej grupie. Należy jednak przypuszczać, iż udział guzów wielkości powyżej 4 cm byłby jeszcze wyższy. Wynika to z faktu, iż zdecydowana większość tyreoidektomii przeprowadzona była w latach dziewięćdziesiątych XX wieku, kiedy to do zabiegu operacyjnego kwalifikowano głównie chorych z dużymi zmianami w tarczycy.

Lokalizacja przerzutów w zależności od rozpoznania histopatologicznego odzwierciedla biologię nowotworów [93]. W raku brodawkowym, szerzącym się głównie naczyniami chłonnymi, najczęściej obserwowano wznowę miejscową i przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych (13/20 lokalizacji), w raku pęcherzykowym dominowały hematogenne przerzuty odległe (12/19 lokalizacji) (Tab.3). O znacznym stopniu zaawansowania choroby nowotworowej w badanej grupie świadczy fakt, iż wśród chorych z rakiem brodawkowym w aż 7 przypadkach rozpoznano przerzuty odległe (do płuc i kości), pojawiające się po przekroczeniu bariery układu chłonnego.

Znaczny stopień zaawansowania choroby miał wpływ na wcześniejsze leczenie chorych – otrzymali oni średnio 744 mCi (27528 MBq) ¹³¹I. U żadnego z badanych chorych nie zaobserwowano działań niepożądanych terapii izotopowej ani negatywnego jej wpływu na hematopoezę.

7.2 Kwalifikacja do badania

Wszyscy chorzy zakwalifikowani do SRS musieli spełniać szereg warunków: wiek powyżej 18 roku życia, wyrażenie świadomej zgody na badanie, histopatologicznie potwierdzony rak zróżnicowany tarczycy, podwyższone stężenie tyreoglobuliny nasuwające obecność przerzutów lub obecność przerzutów, których nie udało się uwidocznić w scyntygrafii poterapeutycznej wykonanej po ostatnim leczeniu izotopem jodu-131. Jednocześnie niezwykle istotnym było wykluczenie prozaicznych przyczyn utraty jodochwytności - niewłaściwego przygotowania pacjenta do badań z zastosowaniem izotopu ^{131}I – zbyt niskie stężenie TSH, skutkujące niewystarczającą stymulacją tyreocytów oraz wykluczenie kontaminacji jodem. Pacjenci byli szczegółowo wypytywani o zażywane w ostatnim czasie leki, preparaty witaminowe i suplementy diety, o używanie preparatów odkażających i dezynfekujących, a także o spożywanie produktów bogatych w jod. Jednoczesna wnikliwa analiza dotychczasowego przebiegu choroby u tych chorych wykazała stopniowy wzrost stężenia Tg z paradoksalną normalizacją obrazów scyntygrafii poterapeutycznej.

7.3 Wyniki scyntygrafii receptorowej

Stworzenie analogów somatostatyny i wyznakowanie ich izotopami promieniotwórczymi stworzyło podwaliny nowej metody diagnostycznej – scyntygrafii receptorowej.

Pierwszym powszechnie wykorzystywanym radiofarmaceutykiem był Octreoscan – oktreotyd znakowany ^{111}In . Niekorzystne parametry fizyczne izotopu, mające wpływ zarówno na efekt radiacyjny u chorego, jak i pogorszenie parametrów uzyskiwanych obrazów scyntygraficznych oraz wysoki koszt jego otrzymania przyczyniły się do dalszego intensywnego poszukiwania lepszego radiofarmaceutyku.

Poszukiwania zarówno optymalnego analogu somatostatyny, jak i izotopu zaowocowało stworzeniem w Insbrucku radiofarmaceutyku $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC [172]. Producentem gotowych zestawów do otrzymania $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC jest Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM. Zastosowanie jako izotopu promieniotwórczego technetu-99m ($^{99\text{m}}\text{Tc}$) sprawiło, że uzyskuje się obrazy scyntygraficzne o wyższej rozdzielczości (możliwość zastosowania kolimatorów

niskoenergetycznych) przy jednoczesnym zminimalizowaniu efektu radiacyjnego u pacjenta, pomimo stosowania wyższej aktywności (5 mCi ^{111}In -DTPA-oktreotyd vs 20 mCi $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC).

W dostępnych publikacjach porównujących obie metody wykazano przewagę $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC ze względu na wyższy wskaźnik guz/organ, niższą dawkę pochłoniętą przez pacjenta oraz wyższą czułość w wykrywaniu guzów z ekspresją receptorów somatostatynowych [169, 170, 182]. Niestety brak publikacji, w których bezpośrednio porównanie tych metod scyntygraficznych dotyczyłoby badań wykonanych u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.

Pamiętać należy jednak, że pomimo znacznego udoskonalenia zarówno radiofarmaceutyku, jak i urządzeń służących do rejestracji promieniowania gamma, nadal problemem pozostaje ograniczona rozdzielczość techniki scyntygraficznej. Rozdzielczość przestrzenna scyntygrafii planarnej zależna jest od rozdzielczości własnej gammakamery, rozdzielczości kolimatora, a także od zjawiska rozproszenia promieniowania i wynosi kilkanaście milimetrów w zależności od odległości ogniska od detektora gammakamery. Zastosowanie techniki tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu SPECT (*single photon emission computed tomography*) poprawiło wyniki uzyskiwane metodą planarną i pozwoliło na obniżenie zdolności rozdzielczej do około 10 mm. Oznacza to, że wykrycie ognisk mniejszych od 1 cm może być niemożliwe przy zastosowaniu metody scyntygraficznej.

W celu minimalizacji wpływu fizjologicznego gromadzenia znacznika w poszczególnych narządach (wątrobie, nerkach i jelitach) i uniknięcia fałszywie dodatnich wyników (o czym donoszono we wcześniejszych publikacjach [182]), badanie z użyciem $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC przeprowadzano u każdego chorego dwukrotnie. Początkowo były to akwizycje po 2 i po 4 godzinach od podania radiofarmaceutyku. Brak różnic w wykonywanych obrazach i jednocześnie dane mówiące o większej swoistości później wykonanych akwizycji sprawiły, że nastąpiła modyfikacja protokołu badania – rejestracje obrazów wykonywano po 3 i po 24 godzinach od podania radioznacznika.

W przedstawionych badaniach własnych wykazano, że na wynik SRS nie miał wpływu czas, jaki minął od rozpoznania nowotworu do wykonania scyntygrafii receptorowej, ani otrzymana do tej pory dawka radiojodu. Wykazano natomiast,

że chorzy z dodatnim wynikiem scyntygrafii byli statystycznie istotnie starsi niż chorzy z wynikiem ujemnym oraz osiągnęli wyższe stężenie tyreoglobuliny w porównaniu z chorymi ujemnymi. Czulość zastosowanej metody oceniono na 70 %.

Jedynym znanym autorce doniesieniem na temat zastosowania ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC w diagnostyce niejodochwytnych przerzutów raków zróżnicowanych tarczycy jest praca twórców tego radiofarmaceutyku, porównująca czulość scyntygrafii receptorowej z czulością metody PET z użyciem ^{18}F -FDG [183]. Autorzy w grupie 54 chorych uzyskali 33 wyniki dodatnie, co dało czulość 66 %.

Wznowa miejscowa

Według danych literaturowych wznowa miejscowa i przerzuty regionalne dotyczą 5-20 % pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy [93,184]. W około 30 % wznowa miejscowa zlokalizowana jest w łożu tarczycy i występuje najczęściej jako wznowa wczesna- w ciągu pierwszych 2-3 lat od rozpoznania nowotworu, czasem jako wynik przetrwałej choroby (niedoszczętne usunięcie tkanki tarczycowej) [93, 180]. Wznovy późne obserwowane są rzadziej i pojawić się mogą nawet 10 lat po leczeniu operacyjnym. W badanej grupie wznowa miejscowa obecna była u 12 chorych, z czego w 10 przypadkach została zlokalizowana przy pomocy scyntygrafii receptorowej. W części przypadków były to rozległe zmiany nowotworowe, schodzące za mostek, naciekające mostek i okoliczne tkanki. Niezwykle pomocna okazała się być u 2 badanych technika SPECT/CT. Dzięki jej zastosowaniu możliwe było dokładne określenie charakteru stwierdzonej rozległej wznovy miejscowej: w jednym przypadku był to naciek wzdłuż bocznej ściany części krtańowej gardła, w drugim - wznowa miejscowa niszcząca kość gnykową, krtań oraz naciekająca przestrzeń przygardłową. U 2 badanych chorych negatywne wyniki SRS dotyczyły wznovy miejscowej o wymiarach poniżej 1 cm w ocenie USG, co mogło być przyczyną niewidocznienia ich w badaniu scyntygraficznym.

Przerzuty do węzłów chłonnych szyjnych

Przerzuty do węzłów chłonnych szyi stwierdza się w około 50 % przypadków wnow lokoregionalnych [184, 185], co sprawia, że są to najczęściej stwierdzane przerzuty. Przerzutowe węzły chłonne są najczęściej powiększone, okrągłe, hypoechogenne, nie stwierdza się w nich typowej dla odczynowych węzłów wnetki,

mają też tendencję do tworzenia pakietów. W przedstawionym badaniu własnym przerzuty do węzłów chłonnych wykryto u 7 pacjentów, przy czym u 5 chorych towarzyszyły one wznowie miejscowej. Stwierdzono je u 5 pacjentów z rakiem brodawkowatym i u 2 z rakiem pęcherzykowym. Wszystkie stwierdzone w SRS przerzutowe węzły chłonne zostały potwierdzone badaniem USG i/lub badaniem biopsyjnym. Należy podkreślić, że to właśnie badanie ultrasonograficzne szyi cechuje się najlepszą czułością w wykrywaniu zarówno wznowy, jak i przerzutowych węzłów chłonnych [74, 75, 186, 187]. Powinno być ono wykonywane co 6 miesięcy oraz każdorazowo w trakcie diagnostyki izotopowej. W przedstawionym badaniu własnym czułość SRS w wykrywaniu przerzutów do węzłów chłonnych wyniosła 100 %, a przerzutowe węzły miały wielkość od 8 do 26 mm. Należy jednak pamiętać, że przerzuty mogą wystąpić również w węzłach niepowiększonych, a więc mniejszych niż 1 cm, czyli ich wielkość może znajdować się poza zakresem rozdzielczości metody scyntygraficznej.

Przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersiowych

Przerzuty do węzłów chłonnych dotyczyć też mogą węzłów chłonnych śródpiersiowych. W badanej grupie wychwyty znacznika w śródpiersiu uwidoczono u 7 chorych. Jednak tylko u 5 chorych TK klatki piersiowej potwierdziła obecność przerzutowych węzłów chłonnych, a u jednej chorej stwierdzono również naciekanie mostka przez duży guz szyi schodzący do śródpiersia. U pozostałych 2 chorych SRS wykazała obecność patologicznego gromadzenia znacznika niezwiązanego z chorobą nowotworową tarczycy. U jednej badanej chorej obszar gromadzenia znacznika stwierdzony w SRS odpowiadał prawidłowej morfologicznie grasicy, co zostało potwierdzone badaniem TK klatki piersiowej. Dane literaturowe potwierdzają obecność receptorów somatostatynowych w grasicy w badaniach in vitro, jak i w badaniach z użyciem OctreoScanu [188, 189, 190]. U drugiego chorego z obszarem gromadzenia w śródpiersiu w SRS, w badaniu TK klatki piersiowej nie stwierdzono ani grasicy, ani przerzutowych węzłów chłonnych, ani też żadnej tkanki budzącej podejrzenie zmiany przerzutowej. Spośród 5 chorych, u których w SRS wykazano przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia u 3 rozpoznano raka brodawkowatego, u 2 raka pęcherzykowego. U 4 chorych przerzuty te towarzyszyły przerzutom do węzłów chłonnych szyjnych, a u 2 chorych także wznowie w łożu tarczycy.

Przerzuty odległe

Przerzuty odległe występują u około 5-15 % pacjentów z rakiem zróżnicowanym tarczycy [93, 103, 185]. Są one główną przyczyną zgonów, a 10-letnie przeżycie dotyczy jedynie 40 % chorych. Przerzuty odległe często wykrywane są w ciągu pierwszych kilku lat od rozpoznania choroby, a skuteczne ich wyleczenie możliwe jest w około 45 % przypadków, przy czym lepiej rokują młodzi pacjenci z licznymi, małymi przerzutami do płuc. Gorsze rokowanie dotyczy chorych z przerzutami do kości [93]. Najczęściej stwierdzane są przerzuty do płuc, rzadziej do kości, a najrzadziej w innych lokalizacjach obejmujących mózg, skórę czy wątrobę [93, 103].

W badanej grupie chorych przerzuty odległe stwierdzono u 17 z 30 chorych (56,7 % ogółu badanych). Przerzuty do płuc stwierdzono u 15 badanych, przerzuty do kości u 6 chorych (11 chorych z przerzutami do płuc, 2 z przerzutami do kości i 4 z przerzutami w obu lokalizacjach). Raka brodawkowatego rozpoznano u 6, raka pęcherzykowego u 9, a raka oksyfilnego u 2 z tych chorych. Przerzuty odległe stwierdzono u 90 % badanych z rozpoznaniem rakiem pęcherzykowym, 50 % z rakiem oksyfilnym i 37,5 % z rakiem brodawkowatym, co zgodne jest z doniesieniami z piśmiennictwa [93, 180]. Chorzy z przerzutami do płuc byli średnio o 7 lat młodszy od chorych z przerzutami do kości lub do płuc i kości, co zgodne jest z ogólnie stwierdzaną tendencją [93]. Jednocześnie wart podkreślenia jest fakt, że wśród chorych z przerzutami do kości dominowało rozpoznanie raka pęcherzykowego (5/6 chorych), co obserwowali także inni badacze [93, 191].

Przerzuty do płuc

Przerzuty do płuc stwierdzono u 15 chorych, w tym 6 z rakiem brodawkowatym, 7 z rakiem pęcherzykowym i 2 z rakiem oksyfilnym. U 12 chorych przerzuty te zostały prawidłowo zlokalizowane za pomocą scyntygrafii receptorowej. U pozostałych 3 badanych chorych metoda SRS nie ujawniła obecności licznych mnogich przerzutów wielkości poniżej 1 cm. Wynikać może to z wcześniej już omówionego problemu rozdzielczości metody. Należy także wziąć pod uwagę fakt, iż ruchomość oddechowa klatki piersiowej w znacznej mierze przyczynia się do obniżenia czułości metody. W trakcie trwającego kilkanaście minut badania pacjent wykonuje normalne ruchy oddechowe, które powodują przesuwanie się tkanki

płucnej, a tym samym zmian nowotworowych, o kilka centymetrów. Rejestracja aktywności z ogniska przerzutowego jest więc utrudniona – ulega niejako rozciągnięciu na obszarze większym niż wielkość ogniska z jednoczesnym „rozmyciem“ - spadkiem wskaźnika guz/tło. Podobne obserwacje odnotowano w doniesieniach innych badaczy [183].

Przerzuty do kości

Przerzuty do kości częściej stwierdzane są u chorych z rakiem pęcherzykowym, w starszym wieku [93, 180]. W badaniu własnym lokalizację kostną przerzutów stwierdzono u 6 chorych w tym u 5 z rakiem pęcherzykowym i u 1 z rakiem brodawkowatym. Były to przerzuty do kości kręgosłupa, kości czaszki, miednicy, kości udowej i obojczyka. Scyntygrafia receptorowa wykazała obecność zmian jedynie u 4 z tych pacjentów. Nie udało się zlokalizować przerzutów do kręgosłupa u 2 chorych – w obu przypadkach były to małe zmiany, poniżej 1 cm średnicy, w jednym przypadku uwidocznione w scyntygrafii kości i MR, w drugim w MR i ¹⁸F-FDG-PET.

Inne lokalizacje

W jednym przypadku, oprócz stwierdzanych najczęściej u pacjentów ze zróżnicowanym rakiem tarczycy przerzutów odległych w płucach i kościach, rozpoznano przerzut do mózgdzku. Dane literaturowe potwierdzają rzadkość tego rozpoznania [204, 205, 206].

Guz synchroniczny

U jednego z badanych chorych wykryte w SRS ognisko patologicznego gromadzenia znacznika po wykonanych dalszych badaniach diagnostyczno-terapeutycznych okazało się być rakiem niedrobnokomórkowym płuca (*adenocarcinoma pulmonis*). Wykrycie tego typu nowotworu nie dziwi w świetle doniesień na temat ekspresji receptorów somatostatynowych w komórkach guzów płuca [202, 203]. Niestety w dostępnej literaturze brak danych na temat częstości rozpoznawania guzów synchronicznych w trakcie SRS.

Podsumowując: u 21 z 30 badanych chorych uwidoczniono ogniska gromadzenia znacznika odpowiadające zmianom przerzutowym. U pozostałych

9 chorych nie udało się zlokalizować zmian przerzutowych za pomocą SRS. Podkreślić należy, że u 3 z tych chorych również inne metody diagnostyczne okazały się nieskuteczne i nie pozwoliły na uwidocznienie zmian przerzutowych mimo podwyższonych stężeń Tg. U 3 innych chorych wynik SRS był ujemny przy obecności licznych, mnogich przerzutów do płuc, stwierdzonych w badaniu TK, co może wynikać z omawianego wcześniej problemu rozdzielczości metody oraz ruchomości oddechowej klatki piersiowej. U pozostałych 3 chorych wielkość stwierdzonych ognisk przerzutowych (w łoży tarczycy u dwóch i w kościach u jednego chorego) nie przekraczała około 1 cm, co może być przyczyną braku ich uwidocznienia w SRS.

Łącznie wśród 45 rozpoznanych ognisk przerzutowych, 7 nie udało się uwidocznić za pomocą SRS. Wśród przyczyn fałszywie ujemnych wyników należy wymienić omówione wcześniej problemy związane z rozdzielczością metody oraz z ruchomością oddechową klatki piersiowej. Należy jednak pamiętać, że SRS nie uwidacznia ognisk przerzutowych per se, a jedynie lokalizuje zmiany wykazujące ekspresję receptorów somatostatynowych. Sam radiofarmaceutyk wykazuje największe powinowactwo do SSTR2, mniejsze do SSTR3 i SSTR5. Ekspresja SSTR w rakach tarczycy według opinii różnych badaczy różni się od siebie w sposób znaczący (co zostało omówione powyżej), szczególnie w odniesieniu do SSTR2 [176-179]. Możliwym jest więc, że niewykryte w SRS ogniska przerzutowe cechowały się bardzo słabą lub nawet brakiem ekspresji SSTR. Niestety przyczyna ta jest niemożliwa do zweryfikowania, jako że niemożliwym było przeprowadzenie badań mających na celu określenie ekspresji SSTR w materiale histopatologicznym w badanej grupie.

7.4 Tyreoglobulina

Tyreoglobulina jest markerem zróżnicowanych raków tarczycy. Jej stężenie zależy od zdolności nowotworu do odpowiedzi na stymulację TSH w zakresie syntezy i wydzielania immunoreaktywnej cząsteczki Tg, a także od wielkości pozostałego miąższu tarczycy. Przyjmuje się, że stężenie Tg u chorego wolnego od choroby nowotworowej winno być poniżej 2 ng/ml, przy braku czynników interferujących, przede wszystkim przeciwciał anti-Tg [173]. W badanej grupie wszyscy chorzy zakwalifikowani do wykonania SRS mieli podwyższone stężenie Tg świadczące

o aktywnej chorobie nowotworowej. Najwyższe stężenia Tg obserwowano u chorych z rakiem pęcherzykowym, a biorąc pod uwagę lokalizację przerzutów – u chorych z przerzutami do kości (Tab.2, Tab.3). Wyniki te są zgodne z danymi uzyskiwanymi przez innych autorów [180, 192, 193].

Tyreoglobulina pośrednio może świadczyć o wielkości ogniska przerzutowego. Szacuje się, że 1 gram tkanki powoduje wzrost stężenia Tg o 0,5-1,0 ng/ml w warunkach supresji TSH, natomiast w warunkach stymulacji TSH wartość ta wzrasta 5-10 krotnie [180, 193]. W świetle tych danych wyniki uzyskane u niektórych chorych w badanej grupie mogą budzić kontrowersje.

U 4 chorych stosunkowo niskiej wartości Tg towarzyszyły zaawansowane zmiany przerzutowe: u 3 chorych przerzuty w płucach, u jednego w węzłach chłonnych szyjnych i śródpiersiowych. Podobne obserwacje odnotowali także inni autorzy [194, 195]. Mertens i wsp. opisał przypadek 54-letniej chorej z rakiem pęcherzykowym z przerzutami do płuc i ujemnym wynikiem Tg [195]. Brendel i wsp. natomiast w badanej grupie 224 pacjentów, u 19 chorych stwierdzono niską wartość Tg współistniejącą z przerzutami odległymi [194]. Jako możliwą przyczynę tego dość rzadkiego zjawiska wskazuje się najczęściej obecność czynników interferujących, przede wszystkim przeciwciał anti-Tg, których obecność może spowodować fałszywie ujemny wynik oznaczeń Tg [196]. W związku z powyższym zaleca się wykonywanie oznaczeń Tg w surowicy pozbawionej przeciwciał anti-Tg i jednoczesne oznaczenie anti-Tg w tej samej próbce [197]. W badanej grupie chorych oznaczenia Tg i anti-Tg wykonywano u każdego pacjenta i nie stwierdzono podwyższonej wartości przeciwciał. Inną przyczyną niskich stężeń Tg może być fakt, że w procesie nowotworzenia i odróżnicowania nowotworu dojść może do utraty zdolności syntezy Tg przez tkankę nowotworową co powoduje, że rozwojowi ognisk przerzutowych nie towarzyszy oczekiwany wzrost markera. Możliwe jest także, że tkanka nowotworowa zaczyna syntetyzować Tg, która nie jest rozpoznawana przez przeciwciała stosowane w rutynowych metodach pomiarowych. Pamiętać należy również o możliwym wpływie tzw. efektu Hook'a. Dotyczy on zakrzywienia przebiegu krzywej standardowej przedstawiającej zależność pomiędzy stężeniem badanego antygeny, a sygnałem uzyskiwanym podczas pomiaru przy wysokich stężeniach badanego antygeny. Spowodować to może, że przy wysokich wartościach

badanego antygenu otrzymujemy wynik fałszywie zaniżony. Powyższe przyczyny były niemożliwe do zweryfikowania.

U innych 3 chorych pomimo stwierdzonych podwyższonych stężeń Tg nie udało się uwidocznić ognisk przerzutowych żadną zastosowaną metodą (USG szyi, TK klatki piersiowej, scyntygrafia jodowa, scyntygrafia receptorowa). Przyczyną mogą być albo fałszywie pozytywne oznaczenia Tg albo, co bardziej prawdopodobne, mikroskopijne, rozsiane przerzuty, których wizualizacja jest ograniczona rozdzielczością dostępnych metod. Wszystkie te chore pozostawały pod ścisłą opieką endokrynologiczną. U pacjentki #1 dopiero po 2 latach dalszej obserwacji uwidoczniono w USG szyi zmianę w rzucie płata prawego tarczycy wielkości 5x3x3 mm, przy stale utrzymującym się podwyższonym stężeniu Tg (ostatnio 51,70 ng/ml). U pacjentki #16 w ciągu 4 lat obserwacji od SRS, wykonano, oprócz wyżej wymienionych badań, także badanie PET-CT, ale nadal nie uwidoczniono zmiany odpowiedzialnej za podwyższone stężenie Tg (8,82 ng/ml). U chorej #28 w rok od badania SRS uwidoczniono w USG szyi wznowę w łożu tarczycy, przy stężeniu Tg wynoszącym 14,80 ng/ml.

W badanej grupie wykazano statystycznie istotną różnicę w stężeniu Tg pomiędzy chorymi z dodatnim i ujemnym wynikiem SRS (211,86 ng/ml vs 35,7 ng/ml). Jednocześnie podjęto próbę określenia stężenia Tg, przy którym badanie SRS osiąga najwyższe parametry czułości diagnostycznej, a tym samym wskazuje na celowość jego wykonania. Analiza krzywej ROC wykazała, że największą czułość badania uzyskujemy przy Tg 96 ng/ml.

7.5 Wynik SRS a decyzje terapeutyczne

U chorych, u których stwierdza się obecność niejodochwytnych przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy rokowanie jest znacznie gorsze. Przede wszystkim u chorych tych tracimy możliwość skutecznego i dobrze tolerowanego leczenia z zastosowaniem izotopu jodu ¹³¹I. Brak jednocześnie innej równie skutecznej metody leczniczej. Konwencjonalne metody stosowane w onkologii mają niestety dużo ograniczeń. Leczenie chirurgiczne jest niemożliwe w przypadku rozsianego procesu nowotworowego, podobnie zresztą jak radioterapia, którą ewentualnie prowadzi się

tylko w zlokalizowanych zmianach przerzutowych. Chemioterapia w zróżnicowanym raku tarczycy okazała się być jak dotąd metodą nieskuteczną [93, 198].

Pozytywny wynik SRS daje szanse nowym możliwościom terapeutycznym. W badanej grupie 21 chorych z dodatnim wynikiem SRS, u 11 zastosowano leczenie izotopowe oparte na analogach somatostatyny znakowanych izotopem itru - ^{90}Y -DOTA-TOC. Pełną ocenę skuteczności leczenia po 3 miesiącach od zakończenia terapii przeprowadzono u 7 chorych (4 chorych zmarło w trakcie leczenia na skutek progresji choroby). Na podstawie przeprowadzonych badań stwierdzono progresję choroby u 2 chorych, a stabilizację u 5 chorych. Podobne wyniki leczenia odnotowano w doniesieniach innych badaczy [51, 183, 208]. U 5 badanych chorych, u których stwierdzono stabilną chorobę nowotworową, kontynuowano leczenie długodziałającym analogiem somatostatyny – Sandostatin LAR. Niestety, na podstawie badań przeprowadzonych po 6 miesiącach leczenia, stwierdzono progresję choroby u 4 chorych, a stabilizację u jednego chorego. Podobne wyniki odnotowali także inni autorzy [209, 210].

7.6 Znaczenie rokownicze SRS

Rokowanie w zróżnicowanym raku tarczycy jest zasadniczo dobre. Przeżycia 10-letnie obserwujemy u 80-95 %. [98, 100]. Gorsze rokowanie dotyczy chorych z obecnością przerzutów, szczególnie odległych, a najgorsze jest w przypadku odróżnicowania nowotworu i obecności przerzutów, które utraciły zdolność wychwytu jodu. Według dostępnych danych literaturowych 10-letnie przeżycie w przypadku obecności niejodochwytnych przerzutów dotyczy 11 % chorych [200]. Istotnym jest więc szybkie wykrycie zarówno zmian przerzutowych, jak i ocena stopnia jodochwytności. W przedstawionych badaniach własnych udowodniono skuteczność SRS w wykrywaniu niejodochwytnych przerzutów zróżnicowanych raków tarczycy. Jednocześnie, na podstawie krzywych Kaplana-Meiera stwierdzono, że rokowanie u chorych z dodatnim wynikiem SRS jest gorsze w porównaniu z chorymi z wynikiem ujemnym SRS. W dostępnej literaturze brak jest danych na temat znaczenia rokowniczego scyntygrafii $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -EDDA/HYNIC-TOC u chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy. W badaniach z zastosowaniem Octreoscanu wykazano, że 10-letnie przeżycie u chorych z ujemnym wynikiem badania wynosiło 100 %, podczas gdy w grupie z dodatnim wynikiem jedynie 33 % [53].

Przedstawione wyniki badań własnych potwierdzają przydatność scyntygrafii ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC w wyselekcjonowanej grupie chorych z rakiem zróżnicowanym tarczycy. Chociaż nie we wszystkich przypadkach SRS okazała się skutecznym narzędziem w lokalizacji przerzutów, to jednak wydaje się, że może być ona uznana za skuteczną, alternatywną metodę wizualizacyjną w diagnostyce chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Pamiętać należy, że wybór metody mającej na celu określenie zaawansowania choroby nowotworowej każdorazowo powinien być podyktowany wnikliwą oceną indywidualną. Uwzględnić należy dotychczasowy przebieg choroby i stan kliniczny pacjenta, a także dostępność poszczególnych technik obrazowania i wynikające z ich zastosowania możliwości terapeutyczne. Potwierdzono, że w przypadku SRS stosowanie dwukrotnej akwizycji oraz SPECT/CT zwiększa szanse skutecznej diagnostyki. Dodatni wynik SRS uzasadnia rozważenie terapii analogami somatostatyny u chorych z niejodochwytnymi przerzutami zróżnicowanego raka tarczycy.

8. WNIOSKI

1. Scyntygrafia z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC jest przydatną metodą w diagnostyce niejodochwytnych przerzutów u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy.
2. Wynik scyntygrafii receptorowej powinien być interpretowany łącznie z innymi metodami obrazowymi, ze względu na możliwość wystąpienia wyników fałszywie ujemnych bądź fałszywie dodatnich.
3. Wynik scyntygrafii receptorowej zależy od stężenia tyreoglobuliny w surowicy – najwyższą czułość badania uzyskuje się dla $\text{Tg} > 96 \text{ ng/ml}$.
4. Scyntygrafia receptorowa jest mniej skuteczna w lokalizacji rozszanych, drobnych przerzutów do płuc wielkości poniżej 1 cm.
5. Wynik scyntygrafii receptorowej może być podstawą dalszych decyzji terapeutycznych, szczególnie w zakresie kwalifikacji do terapii izotopowej znakowanymi analogami somatostatyny.
6. Wynik scyntygrafii receptorowej u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy nie zależy od rozpoznania histopatologicznego ani dotychczasowego leczenia ^{131}I .

9. STRESZCZENIE

Wprowadzenie: Zróżnicowany rak tarczycy [ZRT] jest najczęstszym nowotworem gruczołów dokrewnych. Przebieg naturalny choroby jest w głównej mierze zależny od rozpoznania histopatologicznego oraz stopnia zaawansowania w momencie rozpoznania. Przerzuty ZRT pojawiają się w około 20% w postaci wznowy miejscowej i w około 5 % w postaci przerzutów odległych, najczęściej do płuc i kości. Zróżnicowany rak tarczycy, podobnie do zdrowej tkanki tarczycy, ma zdolność wychwytu jodu, stąd w diagnostyce i terapii zastosowanie znajduje izotop jodu promieniotwórczego ^{131}I . W przypadku około 20 % wznów miejscowych i aż około 50 % przerzutów odległych brak wystarczającego wychwytu izotopu ^{131}I , co stanowi istotne ograniczenie w diagnostyce i terapii chorych. Wykazanie ekspresji receptorów somatostatynowych w ZRT daje podstawy do badań nad możliwym zastosowaniem innych metod w diagnostyce ZRT.

Cel pracy. Celem pracy była ocena przydatności scyntygrafii receptorowej z użyciem znakowanego technetem- $^{99\text{m}}$ analogu somatostatyny ($^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$) w diagnostyce i planowaniu leczenia u chorych z niejodochwytnymi przerzutami w przebiegu ZRT.

Material i metodyka pracy. Do badania zakwalifikowano 30 chorych z potwierdzonym histopatologicznie ZRT, u których, pomimo wzrostu stężeń tyreoglobuliny, w poterapeutycznej scyntygrafii całego ciała stwierdzono niedostateczny lub brak wychwytu izotopu ^{131}I . Scyntyografię receptorową wykonano przy użyciu $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ otrzymanym z zestawów radiofarmaceutycznych Mtc-K20 (Tektrotyd) produkcji Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku. Akwizycję prowadzono po 3 i 24 h od podania znacznika. Badania oceniane były niezależnie przez dwóch lekarzy. Uzyskane wyniki porównywano z wynikami innych badań obrazowych (ultrasonografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, scyntygrafia kości).

Wyniki. W badanej grupie 30 chorych z ZRT, SRS wykazała obecność patologicznego gromadzenia znacznika w 21 przypadkach, co dało 70 % czułość metody. SRS wykazała obecność wznowy w rzucie łoża tarczycy w 10/12

przypadków, przerzutów do węzłów chłonnych szyi w 7/7, przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia w 5/5, przerzutów do płuc w 12/15 i przerzutów do kości w 4/6 przypadków. Najwyższą czułość metody wykazano w przypadku przerzutów do węzłów chłonnych, najniższą – do kości. Stężenie Tg było statystycznie istotnie wyższe w grupie chorych z dodatnim wynikiem SRS w porównaniu z grupą z ujemnym wynikiem SRS (211,86+/- 169,9 vs 35,7 +/-31,32). Wynik SRS miał wpływ na wybór postępowania w 18 przypadkach – dwóch chorych skierowano na radioterapię, 5 na leczenie operacyjne, a 11 chorych zakwalifikowano do terapii izotopowej z analogami somatostatyny znakowanymi emiterami promieniowania beta. W czasie kilkuletniej obserwacji chorych odnotowano 10 zgonów. Analiza krzywych przeżycia metodą Kaplana-Meiera wykazała statystycznie istotną różnicę w czasie przeżycia liczonym od dnia wykonania SRS do końca obserwacji pomiędzy chorymi z dodatnim i ujemnym wynikiem scyntygrafii (p=0.024).

Wnioski. Scyntygrafia z zastosowaniem ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC jest przydatną uzupełniającą metodą diagnostyczną u chorych ze zróżnicowanym rakiem tarczycy. Wynik SRS powinien być interpretowany łącznie z wynikami innych metod obrazowych, ze względu na możliwość wystąpienia wyników fałszywie ujemnych bądź fałszywie dodatnich. Wynik SRS może mieć wpływ na dalsze postępowanie terapeutyczne szczególnie ewentualną kwalifikację do terapii izotopowej ze znakowanymi analogami somatostatyny.

10. ABSTRACT

Introduction: Differentiated thyroid cancer (DTC) is the most common endocrine neoplasm. Natural history of the disease is largely dependent on histopathological result and staging at diagnosis. DTC metastases occur in approximately 20% in the form of local recurrence, and approximately 5% in the form of distant metastases, usually to the lungs and bones. Both the diagnostics and treatment of DTC use the fact that cancer cells, similar to healthy thyroid tissue, have the ability to uptake iodine, hence in the diagnostic technics and treatment radioactive iodine ^{131}I is applied. Approximately 20% of local recurrences and up to 50% of distant metastases do not show sufficient uptake of the isotope ^{131}I , which constitutes a significant limitation in the diagnosis and therapy of these patients. In the studies on the possibilities of other methods of diagnosis and therapy the expression of somatostatin receptors has been demonstrated in some DTC.

Objective: To evaluate the usefulness of receptor scintigraphy using technetium-99m-labeled somatostatin analogue ($^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$) in the diagnosis and the schedule of therapy of patients with no specific accumulation of ^{131}I in the metastases of DTC.

Materials and methods: 30 cases of DTC with elevated thyroglobulin concentration and insufficient or no uptake of ^{131}I in the posttherapeutic whole body scan were qualified to this study. In these patients scintigraphies with the use of $^{99\text{m}}\text{Tc-EDDA/HYNIC-TOC}$ received from radiopharmaceutical kits Mtc-K20 (Tectrotide) purchased from Polatom (Świerk, Poland) were done. Evaluation of scintigraphic images independently by two physicians took place after 3 and 24 hours after administration of radiolabeled tracer. The obtained results were compared with other radionuclide and radiological imaging methods (ultrasonography, computed tomography, magnetic resonance and bones scintigraphy).

Results: In the study group of 30 patients somatostatin receptor scintigraphy reveals pathological accumulation of the tracer in 21 cases which gives 70 % of sensitivity of this method. SRS showed the presence of local recurrence in the thyroid bed in 10 out of 12 cases, metastases to cervical lymph nodes in 7 out of 7 cases, metastases to mediastinal lymph nodes in 5 out of 5 cases, lung metastases in 12 out

of 15 cases and bone metastases in 4 out of 6 cases. The method showed the highest sensitivity in detecting lymph node metastases, the lowest - to the bone. Positive results of the SRS were observed in patients with higher serum concentration of thyroglobulin- Tg concentration was significantly higher in patients with positive SRS, compared with a group with a negative SRS (211.86 + / - 35.7 vs. 169.9 + / -31 , 32). SRS had an influence on the proceedings in 18 cases – 2 patients were sent to radiotherapy, 5 patients underwent surgical treatment, 11 patients were enrolled for the somatostatin analogues isotope-labeled beta-ray emitters. During several years of follow-up there were 10 deaths. Analysis of survival curves by Kaplan-Meier analysis showed a significant statistical difference in survival time counted from the date of execution of the SRS by the end of follow-up between patients with positive and negative results of scintigraphy (p = 0.024).

Conclusions: Scintigraphy with the use of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC is a useful method to assess staging of the disease in patients with differentiated thyroid cancer. SRS result should be interpreted together with results of other imaging methods because of the possibility of false negative or false positive results. SRS result affects on further actions, particularly in terms of qualification for the treatment of isotope-labeled somatostatin analogues.

11. PIŚMIENNICTWO

1. **Brazeau P**, Vale WW, Burgus R, Ling N, Butcher M, Rivier J, Guillemin R, Hypothalamic peptide that inhibits the secretions of immunoreactive pituitary growth hormone. *Science* 1973;179: 77-79.
2. **Patel YC**. General aspect of the biology and function of somatostatin. In: Weil C, Muller EE, Thorner MO, Eds. *Basic and Clinical Aspects of Neuroscience*. Berlin: Springer-Verlag, 1992; Vo.4, 1-16.
3. **Reichlin S**. Somatostatin *N Engl J Med* 1983; 309: 1495-1501, 1556-1563.
4. **Aguila MC**, Dees WL, Haensly WE, McCann SM. Evidence that somatostatin is localized and synthesized in lymphoid organs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11485-11489.
5. **Elliott DE**, Blum AM, Li J, Metwaki A, Weinstock JV. Preprosomatostatin messenger RNA is expressed by inflammatory cells and induced by inflammatory mediators and cytokines. *J Immunol* 1998; 160: 3997-4003.
6. **Takeba Y**, Suzuki N, Takeno M, Asai T, Tsuboi S, Hoshino T, Sakane T. Modulation of synovial cell function by somatostatin in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatism* 1997; 40: 2128-2138.
7. **Fuller P**, Verity K. Somatostatin gene expression in the thymus gland. *J Immunol* 1989; 143: 1015-1017.
8. **Epelbaum J**, Dournaud P, Fodor M, Viollet C. The neurobiology of somatostatin. *Crit Rev Neurobiol* 1994; 8: 25-44.
9. **Blum AM**, Metwali A, Matthew RC, Cook G, Elliott D, Weinstock JV. Granuloma T lymphocytes in murine schistosomiasis mansoni have somatostatin receptors and respond to somatostatin with decreased INFgamma secretion. *J Immunol* 1992; 149: 3621-3626.
10. **Shen LP**, Rutter WJ. Sequence of the human somatostatin I gene. *Science* 1984; 224: 168-171.
11. **Quintela M**, Senaris RM Dieguez C. Transforming growth factor-Bs inhibit somatostatin messenger ribonucleic acid levels and somatostatin secretion in hypothalamic cells in culture. *Endocrinology* 1997; 138: 4401-4409.
12. **Karalis K**, Mastroarakos G, Sano H, Wilder RL Chrousos GP. Somatostatin may participate in the antiinflammatory actions of glucocorticoids. *Endocrinology* 1995; 136: 413-4138
13. **Bruno JF**, Xu Y, Song J, Berelowitz M. Molecular cloning and functional expression of a brain-specific somatostatin receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 11151-11155.
14. **Corness JD**, Demchyshyn LL, Seeman P, Van Tol HHM, Srikant CB, Kent G, Patel YC, Niznik HB. A human somatostatin receptor (SSTR3), located on chromosome 22, displays preferential affinity for somatostatin-14 like peptides. *FEBS Lett* 1993; 321: 279-284.
15. **Demchyshyn LL**, Srikant CB, Sunahara RK, Kent G, Seeman P, Van Tol HHM, Panetta R, Patel YC, Niznik HB. Cloning and expression of a human somatostatin-14 selective receptor variant (SSTR4) located on chromosome 20. *Mol Pharmacol* 1993; 43: 894-901.

16. **O'Carroll AM**, Lolait SJ, Konig M, Maham LC. Molecular cloning and expression of a pituitary somatostatin receptor with preferential affinity for somatostatin-28. *Mol Pharmacol* 1992; 42: 939-946.
17. **Panetta R**, Greenwood MT, Warszyńska A, Demchyshyn LL, Day R, Niznk HB, Srikant CB, Patel YC. Molecular cloning, functional characterization, and chromosomal localization of a human somatostatin receptor (somatostatin receptor type 5) with preferential affinity for somatostatin-28. *Mol Pharmacol* 1994; 45: 417-427.
18. **Yasuda K**, Rens-Domiano S, Breder CD, Law SF, Saper CB, Reisine T, Bell GI. Cloning of a novel somatostatin receptor, SSTR3, coupled to adenylyl cyclase. *J Biol Chem* 1992; 267: 20422-20428.
19. **Yamada Y**, Reisine T, Law SF, Ihara Y, Kubota A, Kagimoto S, Seino M, Seino Y, Bell GI, Seino S. Somatostatin receptors, an expanding gene family: Cloning and functional characterization of human SSTR3, a protein coupled to adenylyl cyclase. *Mol Endocrinol* 1993; 6: 2136-2142
20. **Patel YC**, Greenwood MT, Kent G, Panetta R, Srikant CB. Multiple gene transcripts of the somatostatin receptor SSTR2: Tissue selective distribution and cAMP regulation. *Biochem Biophys Res Commun*. 1993; 192: 288-294.
21. **Patel YC**, Greenwood MT, Panetta R, Demchyshal L, Nizik H, Srikant CB. The somatostatin receptor family: A mini review. *Life Sci* 1995; 57: 1249-1265.
22. **Patel YC**. Molecular pharmacology of somatostatin receptor subtypes. *J Endocrinol Invest* 1997; 20: 348-367.
23. **Patel YC**, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hsstr1-5). *Endocrinology* 1994; 135: 2814-2817.
24. **Bauer W**, Briner U, Doepfner W, Halber R, Huguenin R, Marbach P, Petcher TJ, Pless J. SMS201-995: A very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982; 31: 1133-1140.
25. **Lamberts SWJ**, Krenning EP, Reubi J-C. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocr Rev* 1991; 12: 450-482.
26. **Lamberts SWJ**, Van Der Lely AJ, de Herder WW. Drug therapy: Octreotide. *N Engl J Med* 1996; 334: 246-254.
27. **Fukusumi S**, Kitada C, Takekawa S, Kizawa H, Sakamoto J, Miyamoto M, Kitano K, Fujino M. Identification and characterization of a novel human corticostatin like peptide. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 232: 157-163.
28. **Hoyer D**, Bell GI, Berelowitz M, Epelbaum J, Feniuk W, Humphrey PPA, O'Carroll AM, Patel YC, Schonbrunn A, Taylor JE, Reisine T. Classification and nomenclature of somatostatin receptors. *Trends Pharmacol Sci* 1995; 16: 86-88.
29. **Hoyer D**, Lubbert H, Bruns C. Molecular pharmacology of somatostatin receptors. *Naunyn-Schmied Arch Pharmacol*. 1994; 350: 441-453.
30. **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 tumors. A correlative immunohistochemical and reverse-transcriptase polymerase chain reaction analysis. *Virchows Arch* 2002; 440: 461-475.

31. **Pisarek H**, Pawlikowski M. Immunohistochemiczna lokalizacja receptorów somatostatynowych sstr1-5 w pozaprzysadkowych guzach endokrynych. *Pol J Endocrinol* 2005; 56: 488 (abstrakt S11-S15).
32. **Panetta R**, Patel YC. Expression of mRNA for all five human somatostatin receptors (hSSTR1-5) in pituitary tumors. *Life Sci* 1995; 56: 333-342.
33. **Nielsen S**, Mellekjær S, Rasmussen LM, Ledet T, Olsen N, Bojsen-Møller M, Astrup J, Weeke J, Jørgensen JO. Expression of somatostatin receptors on human pituitary adenomas in vivo and ex vivo. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 430-437.
34. **Pawlikowski M**, Pisarek H, Kunert-Radek J, Radek M. Receptory somatostatynowe w gruczołach przysadki wydzielających GH – związek z odpowiedzią na oktreotyd. *Pol J Endocrinol* 2008; 59: 196-199.
35. **Mundschenk J**, Unger N, Schultz S, Holtt V, Schultz S, Steinke R, Lehnert H. Somatostatin receptor subtypes in human pheochromocytoma: subcellular expression pattern and functional relevance for octreotide scintigraphy. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5150-5157.
36. **Unger N**, Serdiuk I, Sheu SY, Walz MK, Schulz S, Schmid KW, Mann K, Petersenn S. Immunohistochemical determination of somatostatin receptor subtypes 1, 2A, 3, 4 and 5 in various adrenal tumors. *Endocr Res* 2004; 30: 931-934.
37. **Kumar U**, Grigorakis SI, Watt HL, Sasi L, Snell L, Watson P, Chaudhari S. Somatostatin receptors in primary human breast cancer: quantitative analysis of mRNA for subtypes 1-5 and correlation with receptor protein expression and tumor pathology. *Breast Cancer Treat* 2005; 92: 175-186.
38. **Ferone D**, Arvigo M, Semino C, Jaquet P, Saveanu A, Taylor JE, Moreau JP, Albertelli M, Minuto F, Barreca A. Somatostatin and dopamine receptor expression in lung carcinoma cells and effects of chimeric somatostatin-dopamine molecules on cell proliferation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 289: E1044-E1050.
39. **Reubi JC**, Waser B, Schaer JC. Somatostatin receptors in human prostate and prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2806-2814.
40. **Reynaert H**, Rombouts K, Vandermonde A, Urbain D, Kumar U, Bioulac-Sage P, Pinzani M, Rosenbaum J, Geerts A. Expression of somatostatin receptors in normal and cirrhotic human liver and hepatocellular carcinoma. *Gut* 2004; 53: 1180-1189.
41. **Arena S**, Barbieri F, Thellung S, Pirani P, Corsaro A, Villa V, Dadati A, Lapertosa G, Ravetti JL, Spaziante R, Schettini G, Florio T. Expression of somatostatin receptor mRNA in human meningiomas and their implication in vitro antiproliferative activity. *J Neurooncol* 2004; 66: 155-166.

42. **Patel YC.** Somatostatin and its receptors family. *Frontiers in Neuroendocrinol* 1999; 20: 157-198.
43. **Reisine T,** Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr Rev* 1995; 16: 427-442.
44. **Patel YC,** Greenwood MT, Warszyńska A, Panetta R, Srikant CB. All five cloned human somatostatin receptors (hSTR1-5) are functionally coupled to adenyl cyclase . *Biochem Biophys Res Commun* 1994; 198: 605-612.
45. **Krenning EP,** Bakker WH, Breeman WAP, Koper JP, Kooij PP, Ausema L, Lameris JS, Reubi JC, Lamberts SWJ. Localisation of endocrine-related tumours with radioiodinated analogue of somatostatin. *Lancet* 1989; 1: 242-244.
46. **Bakker WH,** Krenning EP, Breeman WAP, Koper JW, Kooij PP, Reubi JC, Klij JG, Visser TJ, Docter R, Lamberts SWJ. Receptor scintigraphy with a radioiodinated somatostatin analogue: radiolabeling, purification, biologic activity, and in vivo application in animals. *J Nucl Med* 1990; 31: 1501-1509.
47. **Bakker WH,** Krenning EP, Reubi JC, Breeman WAP, Setyono-Han B, Jong M de, Kooij PPM, Bruns C, Hagen PM van, Marbach P, Visser TJ, Pless J, Lamberts SWJ. I vivo application of [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide for detection of somatostatin receptor-positive tumors in rats. *Life Sci* 1991; 49: 1593-1601.
48. **Bakker WH,** Albert R, Bruns C, Breeman WAP, Hofland LJ, Marbach P, Pless J, Pralet D, Stolz B, Koper JW, Lamberts SWJ, Visser TJ, Krenning EP. [¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹]-octreotide, a potential radiopharmaceutical for imaging of somatostatin receptor-positive tumors: synthesis, radiolabeling and in vitro validation. *Life Sci* 1991; 49: 1583-1591.
49. **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.
50. **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 nonmedullary thyroid cancer. *Digestion* 1996; 57: 36-37.
51. **Gorges R,** Kahaly G, Muller-Brand J, Macke H, Roser HW, Bockisch A. Radionuclide-labeled somatostatin analogues for diagnostic and therapeutic purposes in nonmedullary thyroid cancer. *Thyroid* 2001; 11: 647-659.
52. **Haslinghuis LM,** Krenning EP, de Herder WW, Reijns AE, Kwekkeboom DJ. Somatostatin receptor scintigraphy in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 415-422.
53. **Sokkel MPM,** Reigman HIE, Verkooijen RBT, 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: 287-294.

54. **Brendel AJ**, Guyot M, Jeandot R, Lefort G, Manciet G. Thallium-201 imaging in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1988; 29: 1515-1520.
55. **Hoefnagel CA**, Delprat CC, Mercuse HR, de Fijlder JJM. Role of thallium-201 total-body scintigraphy in follow-up of thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1986; 27: 1854-1857.
56. **Carril JM**, Quirce R, Serrano J. Total body scintigraphy with thallium-201 and iodine-131 in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med* 1997; 38: 686-692.
57. **Lorberboym M**, Murthy S, Mechanick JI, Bergman D, Morris JC, Kim CK. Thallium-201 and iodine-131 scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 1487-1491.
58. **Dadparvar S**, Krishna L, Brady L. The role of I-131 and Tl-201 imaging and serum thyroglobulin in the management of differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1993; 71: 3767-3773.
59. **Aktay R**, Unal S, Adalet I, Cantez S. The role of Tl-201 total body scintigraphy in detection of thyroid carcinoma metastases. *Eur J Nucl Med* 1991; 1: 633 [Abstract].
60. **Dadparvar S**, Chevres A, Tulchinsky M, Krishna-Badrinatham L, Khan AS, Slizofski WJ. Clinical utility of Tc-99m methoxisobutylisonitril imaging in differentiated thyroid carcinoma: comparison with thallium-201 and iodine-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation. *Eur J NuclMed* 1995; 22: 1330-1338.
61. **Yen T**, Lin H, Lee C, Chang S, Yen S. The role of technetium-99m-sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hurtle cell carcinoma of the thyroid gland after total thyroidectomy: a comparison with iodine-131 and thallium-201 whole-body scans. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 980-983.
62. **Meyer G**, Lommatzsch B, Tiling R. Follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma: the role of Tc-99m-sestamibi scans in diagnosing metastases or local recurrence. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 769 [Abstract].
63. **Kosuda S**, Yokoyama H, Katayama M, Yokoyawa T, Kusano S, Yamamoto O. Technetium-99m-tetrofosmin imaging of multiple metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 1218-1220.
64. **Lind P**, Gallowitsch HJ. The use of nonspecific tracers in the follow-up of differentiated thyroid cancer: results with Tc-99m tetrofosmin whole body scintigraphy. *Acta Medica Austriaca* 1996; 23: 69-75.
65. **Platts EA**, North TL, Pickert RD et al. Mechanism of uptake of technetium tetrofosmin. Uptake into isolated adult rat ventricular myocytes and subcellular localization. *J Nucl Cradiol* 1995; 2: 317-326.
66. **Gallowitsch HJ**, Kresnik E, Mikosch P, Lind P. Technetium-99m-sestamibi and ^{99m}Tc-tetrofosmin scintigraphy: alternative scintigraphic methods in follow-up of DTC. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 909 [Abstract].
67. **Nemec J**, Nyvltova O, Blazek T, Vicek P, Racek P, Novak Z, Preningerova M, Hubilckova M, Krizova M, Zimak J, Bilec R.

- Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m-methoxyisobutylisonitrile. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 69-71.
68. **Tonami N**, Hisada K. Thallium-201 scintigraphy in postoperative detection of thyroid cancer: a comparative study with ¹³¹I. *Radiology* 1980; 136: 461-464.
 69. **Miyamoto S**, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1997; 38: 352-356
 70. **Elser H**, Henze M, Hermann C, Eckert W, Mende U. ^{99m}Tc-MIBI for recurrent and metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Nuklearmedizin* 1997; 36: 7-12.
 71. **Casara D**, Rubello D, Tomasella G, Saladini G, Ferlin G, Girelli ME, Busnardo B. Importance of ^{99m}Tc-methoxy-isobutyl-isinitrile (MIBI) scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma patients with elevated serum thyroglobulin levels and negative ¹³¹I scan. *Thyroidol Clin Exp* 1997; 9: 95-100.
 72. **Ugur O**, Kostakoglu L, Caner B, Uysal U, Elahi N, Nalilghi M, Yuksel D, Aras T, Bekdik C. Comparison of Tl-201, Tc-99m-MIBI and I-131 imaging in the follow-up of patients with well differentiated thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 1996; 17: 373-377.
 73. **Fridrich L**, Messa C, Landoni C, Licignani G, Moncayo R, Kendler D, Riccabona G, Fazio F. Whole-body scintigraphy with ^{99m}Tc-MIBI, ¹⁸F-FDG and ¹³¹I in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 1997; 18: 3-9.
 74. **Rubello D**, Mazzarotto R, Casara D. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the planning of therapy and follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma after surgery. 2000; 27: 431-440.
 75. **Franceschi M**, Kusic Z, Franceschi D, Luiniac L, Roncevic S. Thyroglobulin determination, neck ultrasonography and iodine-131 whole body scintigraphy in differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1996; 37: 446-451.
 76. **Sutton RT**, Reading CC, Charboneau JW, James EM, Grant CS, Hay ID. US-guided biopsy of the neck masses in postoperative management of patients with thyroid cancer. *Radiology* 1988; 168: 769-774.
 77. **DeGroot LJ**, Kaplan EL, McCormik M, Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 71: 414-424.
 78. **Schlumberger M**, Tubiana M, De Vathaire F, Longterm results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 960-970.
 79. **Casara D**, Rubello D, Saldini G Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables. *J Nucl Med* 1993; 34: 1626-1631.
 80. **Grunwald F**, Schomburg A, Bender H, Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1996; 23: 312-319

81. **Dietlein M**, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 1342-1348.
82. **Shiga T**, Tsukamoto E, Nakada K, Morita K, Kato T, Mabuchi M, Yoshinaga K, Katoh C, Kuge Y, Tamaki N. Comparison of ^{18}F -FDG, ^{131}I -Na, and ^{201}Tl in diagnosis of recurrent or metastatic thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2001; 42: 414-419.
83. **Joesuu H**, Ahonen A. Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18 fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 1987; 28: 910-914.
84. **Sisson JC**, Ackermann RJ, Meyer MA, Wahl RL. Uptake of ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose by thyroid cancer: implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1090-1094.
85. **Uematsu H**, Sadato N, Ohtsubo T, Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET versus thallium-201 scintigraphy evaluation of thyroid tumor. *J Nucl Med* 1998; 39: 453-459.
86. **Grunwald F**, Kalick T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the thyroid cancer: result of multicentre study. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1547-1552.
87. **Petrich T**, Borner AR, Otto D, Hofmann M, Knap WH. Influence of rhTSH on [^{18}F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Imaging* 2002; 29: 641-647.
88. **Wang W**, Larson SM, Fazzari M, Tickoo SK, Kolbert K, Sgouros G, Yeung H, Macapinlac H, Rosai J, Robbins RJ. Prognostic value of [^{18}F]fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1107-1113.
89. **Schonenberger J**, Ruschoff J, Meyringer R, Marienhagen J, Hofstadter F, Eilles C. Over expression of glucose transporter 1 as a sign of increased malignancy in thyroid carcinoma: an immunohistochemical study. *Nuklearmedizin* 1997; 36: A97 (Abstract)
90. **Feine U**, Lietzenmayer R, Hanke JP, Held J, Worhle H, Muller-Schauenburg W. Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 1996; 37: 1468-1472.
91. **Wang W**, Macapinlac H, Larson SM, [^{18}F]-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography localizes residual thyroid cancer in patients with negative diagnostic ^{131}I whole-body scans and elevated serum thyroglobulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2291-2302.
92. **Ron E**, Lubin JH, Shore RE, Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-277.
93. **Schlumberger MJ**. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338: 297-306.
94. **Dobyns BM**, Hyrmer BA. The surgical management of benign and malignant thyroid neoplasms in Marshall Islanders exposed to hydrogen bomb fallout. *World J Surg* 1992; 16: 126-140.

95. **Kazakov VS**, Demidchik EP, Astakhova LN. Thyroid cancer after Chernobyl. *Nature* 1992; 359: 21.
96. **Franceschi S**, Boyle P, Maisonneuve P, The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 1993; 4: 25-52.
97. **Mazzaferrri EL**. Management of a solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993; 328: 553-559.
98. **Samaan NA**, Schultz PN, Hickey RC, The results of various modalities of treatment of well defferentiated thyroid carcinoma: a retrospective review of 1599 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1992; 75: 714-720.
99. **Simpson WJ**, Panzarella T, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sucliffe SB. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 1063-1075.
100. **Tubiana M**, Schlumberger M, Rougier P, Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55: 794-804.
101. **Vassilopoulou-Sellin R**, Klein MJ, Smith TH, Pulmonary metastases in children and young adults with differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1993; 71: 1348-1352.
102. **Tubiana M**, Haddad E, Schlumberger M, Hill C, Rougier P, Sarrazin D. External radiothepapy in thyroid cancers. *Cancer* 1985; 55: 2062-2071 [suppl].
103. **Hoie J**, Stenwig AE, Kullmann G, Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer: a review of 91 patients. *Cancer* 1988; 61: 1-6.
104. **Schlumberger M**, Challeton C, De Vathaire F, Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma, *J Nucl Med* 1996; 37: 598-605.
105. **Pacini F**, Gasperi M, Fugazzola L, Testicular function in patients with defferentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *J Nucl Med* 1994; 35: 1418-1422.
106. **Raymond JP**, Izembart M, Marliac V, Temporary ovarian failure n thyroid cancer patients after thyroid remnant ablaton with radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69 186-190.
107. **Schlumberger M**, Charbord P, Fragu P, Lumbroso J, Parmentier C, Tubiana M.. Circulating thyroglobulin and thyroid hormones in patients with metastases of differentiated thyroid carcinoma: relationship to serum thyrotroprn levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 51: 513-519.
108. **Ozata M**, Suzuki S, Miyamoto T, Liu RT, Fierro-Renoy F, DeGroot LJ. Serum thyroglobulin in the follow-up of patients with treated differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 98-105.
109. **De Vathaire F**, Schlumberger M, Delisle MJ, Leukaemias and cancers following iodine -131 administration for thyroid cancer. *Br J Cancer* 1997; 75: 734-739.
110. **Dottorini ME**, Lomuscio G, Mazzucchelli L, Vignati A, Colombo L. Assessment of female fertility and carcinogenesis after

- iodine-131 therapy for differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 1995; 36: 21-27.
111. **Schlumberger M**, De Vathaire F, Ceccarelli C, Exposure to radioactive iodine-131 for sintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 1996; 37: 606-612.
 112. **Robbins RJ**, Schlumberger M. The evolving role of ¹³¹I for the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 2005; 46: 28-37 [suppl]
 113. **Wang W**, Larson SM, Tuttle RM, Resistance of [¹⁸F]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid* 2001; 11: 1169-1175.
 114. **Mandel SJ**, Mandel L. Radioactive iodine and the salivary glands. *Thyroid* 2003; 13: 265-271.
 115. **Burns JA**, Morgenstern KE, Cahil KV, Foster JA, Jhiang SM, Kloos RT. Nasolacrimal obstructuion secondary to I (131) therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2004; 20: 126-129.
 116. **Chang CY**, Lin LF, Hung YZ, Shen HY, Cheng CY, Huang WS. Nuclear Medicine in the evaluation of differentiated thyroid carcinoma: a clinical review. *J Med Sci* 2005; 25: 173-180.
 117. **Pacini L**, Agate R, Elisei M. Outcome of differentiated thyroid cancer with detecteble serum Tg and negative diagnistic ¹³¹I whole body scan: comparison of patients treated with high ¹³¹I activities versus untrated patients *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 4092-4097.
 118. **Ma C**, Kuang A, Xie J, Ma K. Possible explanations for patients with discordant findings of serum thyroglobulin and ¹³¹I whole-body scanning. *J Nucl Med* 2005; 46: 1473-1480.
 119. **Mazzaferrri EL**, Robbins RJ, Spenceer CA, A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1433-1441.
 120. **Yoshidi A**, Taniguchi S, Hisatome I, Pendrin is an iodine-specific apicalporter responsible for iodine efflux from thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3356-3361.
 121. **Shimura H**, Haraguchi K, Miyazaki A, Iodine uptake and experimental ¹³¹I therapy in transplanted undifferentiated thyroid cancer cells expressing the Na⁺/I symporter gene. *Endocrinology* 1997; 138: 4493-4496.
 122. **Dohan O**, Baloch Z, Banrevi Z, Rapid communication: predominant intracelluar overexpression of the Na⁺/I symporter (NIS) in a large sampling of thyroid cancer cases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2697-2700.
 123. **Saito T**, Endo T, Kawaguchi A, Increased expression of the sodium/iodine transporter in papillary thyroid carcinomas. *J Clin Invest* 1998; 101: 1296-1300.
 124. **Bidart JM**, Mian C, Lazar V, Expression of pendrin and pendred syndrome (PDS) gene in human thyroid tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 200; 85: 2028-2033.
 125. **AldingerKA**, Samaan NA, Ibanez M, Anaplastic carcinoma of the thyroid: a review of 84 cases of spindle giant cel carcinoma of the thyroid. *Cancer* 1978; 41: 2267-2275.

126. **Ito T**, Seyama T, Mizuno T, Unique association of p53 mutation with undifferentiated but not with differentiated carcinomas of the thyroid gland. *Cancer Res* 1992; 52: 1369-1371.
127. **Moretti F**, Nanni S, Farsetti A, Effects of exogenous p53 transduction in thyroid tumor cells with different p53 status. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 302-308.
128. **Hundahl SA**, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. A National Cancer Data Base report on 53856 cases of thyroid carcinoma treated in the US 1985-1995. *Cancer* 1998; 83: 2638-2648.
129. **Degrossi OJ**, Rozados IB, Damilano S, Serum thyroglobulin and whole body scanning as markers in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Medicine* 1991; 51: 291-295.
130. **Schlumberger M**, Arcangioli O, Piekarski JD, Tubiana M, Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases fo differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-ray. *J nUcl Med* 1988; 29: 1790-1794.
131. **Smanic PA**, Liu Q, Furminger TL, Cloning of the human sodium iodide symporter. *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 226: 339-345.
132. **Smanic PA**, Ryu K-Y, Theil KS, Mazzaferri EL, Jhiang SM. Expression, exon-intron organization, and chromosome mapping of the human sodium iodide symporter. *Endocrinology* 1997; 138: 3555-3558.
133. **Dulgeroff AJ**, Hershman JM. Medical therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 500-515.
134. **Dai G**, Levy O, Carrasco N. Cloning and characterization of the thyroid iodide transporter. *Nature* 1996; 379: 458-460.
135. **Caillou B**, Troalen F, Baudin E, Na⁺/I⁻ symporter distribution in human thyroid tissues: an immunohistochemical study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 4102-4106.
136. **Arturi F**, Russo D, Schlumberger M, Iodide symporter gene expression in human thyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2493-2496.
137. **Min JJ**, Chung JK, Lee YJ, Jeong JM, Lee DS, Jang JJ, Lee MC, Cho BY. Relationship between expresion of the sodium/iodide symporter and ¹³¹I uptake in recurent lesions of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 639-645.
138. **Park HJ**, Kim JY, Park KY, Gong G, Hong SJ, Ahn IM. Expression of human sodium iodide symporter mRNA in primary and metastatic papillary thyroid carcinomas. *Thyroid* 2000; 10: 211-217.
139. **Castro MR**, Berget ER, Beito TG, Development of monoclonal antibodies against the human sodium iodide symporter: immunihistochemical characterization of this protein in thyroid cells. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2957-2962.
140. **Filletti S**, Bidart JM, Arturi F, Caillou B, Russo D, Schlumberger M Sodium/iodide symporter: a key transport system in thyroid cancer cell membrane. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 443-457
141. **Wapnir IL**, van de Rijn M, Nowels K, Immunohistochemical profile of the sodium/ iodide symporter in thyroid, breast, and other

- carcinomas using high density tissue microarrays and conventional sections. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1880-1888.
142. **Lazar V**, Bidart J-M, Caillou B, Expression of the Na⁺/I symporter gene in human thyroid tumors: a comparison study with other thyroid-specific genes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3228-3234.
 143. **Ward LS**, Santarosa PL, Granja F, Low expression of sodium iodide symporter identifies aggressive thyroid tumors. *Cancer Lett* 2003; 200: 85-91.
 144. **Patel S**, Jhiang S, Dogra S, Differentiated thyroid carcinoma that express sodium-iodide symporter has a lower risk of recurrence for children and adolescents. *Pediatr Res* 2002; 52: 737-744.
 145. **Fragu P**, Nataf B. Human thyroid peroxidase activity in benign and malignant thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 1977; 45: 1089-1096.
 146. **Tanaka T**, Umeki K, Yamamoto I, Sugiyama S, Noguchi S, Ohtaki S. Immunohistochemical loss of thyroid peroxidase in papillary thyroid carcinoma: strong suppression of peroxidase gene expression. *J Pathol* 1996; 179: 89-94.
 147. **Smyth P**, Dwyer RM. The sodium iodide symporter and thyroid disease. Commentary. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 427-429.
 148. **Riedel C**, Levy O, Carrasco N. Post-transcriptional regulation of the sodium/iodide symporter [NIS] by thyrotropin. *J Biol Chem* 2001; 276: 21458-21463.
 149. **Scipioni A**, Ferreti E, Soda G, hNIS protein in thyroid: the iodine supply influences its expression and localization. *Thyroid* 2007; 17: 613-618.
 150. **Suzuki K**, Mori A, Saito J, Follicular thyroglobulin suppresses iodide uptake by suppressing expression of the sodium/iodide symporter gene. *Endocrinol* 1999; 140: 5422-5430.
 151. **Spitzweg C**, Joba W, Morris JC, Regulation of sodium-iodide symporter gene expression in FRTL-5 rat thyroid cells. *Thyroid* 1999; 9: 821-830.
 152. **Le HN**, Norton JA. Perspective on RET proto-oncogene and thyroid cancer. *Cancer J* 2000; 6: 50-57.
 153. **Ho T**, Li G, Zhao C, RET polymorphisms and haplotypes and risk of differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope*. 2005; 115: 1035-1041.
 154. **Collins B**, Chiapetta G, Schneider AB, RET expression in papillary thyroid cancer from patients irradiated in childhood for benign conditions. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3941-3946.
 155. **Learoyd DL**, Messina M, Zedenius J, RET/PTC and RET tyrosine kinase expression in adult papillary thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3631-3635.
 156. **Xing M**. BRAF mutation in papillary thyroid cancer: pathogenic role, molecular bases, and clinical implications. *Endoc Rev* 2007; 28: 742-762.
 157. **Rabes HM**, Demidchik EP, Sidorow JD, Pattern of radiation-induced RET and NTRK1 rearrangements in 191 post-chernobyl

- papillary thyroid carcinomas: biological, phenotypic, and clinical implications. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1093-1103.
158. **Bongarzone I**, Vigneri P, Mariani L, RET/NTRK1 rearrangements in thyroid gland tumors of the papillary carcinoma family: correlation with clinicopathological features. *Clin Cancer Res* 1998; 4: 223-228.
 159. **Musholt TJ**, Musholt PB, Khaladj N, Prognostic significance of RET and NTRK1 rearrangements in sporadic papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 2000; 128: 984-993.
 160. **Mineo R**, Constantino A, Fransca F, Activation of the HGF/MET system in papillary thyroid cancer: biological effects of HGH in thyroid cancer cells depend on Met expression levels. *Endocrinol* 2004; 145: 4355-4365.
 161. **Nikiforova MN**, Kimura ET, Gandhi M, BRAF mutations in thyroid tumors are restricted to papillary carcinomas and anaplastic or poorly differentiated carcinomas arising from papillary carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 599-5404.
 162. **Namba H**, Nakashima M, Hayashi T, Clinical implication of hot spot BRAF mutation, V599E, in papillary thyroid cancers. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4393-4397.
 163. **Xing M**, Westra WH, Tufano RP. BRAF mutation predicts a poorer clinical prognosis for papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 6373-6379.
 164. **Xing M**, BRAF mutation in thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 245-262.
 165. **Garin E**, Devillers A, Le Cloirec J, Bernatd AM, Lescouarch J, Henry 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: 687-694.
 166. **Valli N**, Catargi B, Ronci N, Leccia F, Guvot 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: 583-589.
 167. **Maecke HR**, Behe M. New octreotide derivatives labelled with technetium-99m. *J Nucl Med* 1996; 37 (suppl): 29P
 168. **Decristoforo C**, Mather SJ. Technetium-99m somatostatin analogues: effect of labelling methods and peptide sequence. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 869-876.
 169. **Decristoforo C**, Melendez-Alafort L, Sosabowski JK, Mather S. ^{99m}Tc-HYNIC-[Tyr³]-octreotide for imaging somatostatin-receptor-positive tumors: preclinical evaluation and comparison with ¹¹¹In-octreotide. *J Nucl Med* 2000; 41: 1114-1119.
 170. **Decristoforo C**, Mather SJ, Cholewinski W, Donnemiller E, Riccabona G, Moncayo R. ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc-labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours: first clinical results and intra-patient comparison with ¹¹¹In-labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1318-1325.

171. **Von Guggenberg E**, Sarg B, Lindner H, Melendez-Alafort L, Mather SJ, Moncayo R, Decristoforo C. Preparation via coligand exchange and characterisation of [^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-D-Phe¹,Tyr³]octreotide (^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC). *J Label Compd Radiopharm* 2003; 46: 307-318.
172. **Von Guggenberg E**, Mikolajczak R, Janota B, Riccabona G, Decristoforo C. Radiopharmaceutical development of a freeze-dried kit formulation for the preparation of [^{99m}Tc-EDDA-HYNIC-D-Phe¹,Tyr³]-octreotide, a somatostatin analog for tumor diagnosis. *J Pharmaceut Sci* 2004; 93: 2497-2506.
173. **Jarząb B**, Sporny S, Lange D, Włoch J, Lewiński A. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. *Endokrynol Pol* 2010; 61:518-568.
174. **Makarewicz J**, Lewiński A. Czynniki rokownicze w zróżnicowanym raku tarczycy. *Postpy Hig Med Dosw* 2004; 58: 514-521.
175. **Ain KB**, Taylor KD, Tofiq S, Ventkataraman G. Somatostatin receptor subtype expression in human thyroid and thyroid carcinoma cell lines. *J Endocrinol Metab* 1997; 80: 1857-1862.
176. **Forsell-Aronson EB**, Nilsson O, Benjegard SA, Kolby L, Bernhardt P, Molne J, Hashemi SH, Wangberg B, Tisel LE, Ahlman H. ¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-Octreotide binding and somatostatin receptor subtypes in thyroid tumors. *J Nucl Med* 2000; 41: 636-642.
177. **England RJA**, Bedford KJ, Karsai L, Atkin SL. Somatostatin receptor expression in thyroid disease. *Endocrine Abstracts* 2003; 5: P269.
178. **Druckenthaner M**, Schwarzer C, Ensinger C, Gabriel M, Prommegger R, Riccabona G, Decristoforo C. Evidence for somatostatin receptor 2 in thyroid tissue. *Regulatory peptides* 2007; 138: 32-39.
179. **Pisarek H**, Stępień T, Kubiak T, Borkowska E, Pawlikowski M. Expression of somatostatin receptor subtypes in human thyroid tumors: the immunohistochemical and molecular biology (RT-PCR) investigation. *Thyroid Res* 2009; 2: 1.
180. **Schlumbereger M**, Pacini F. Thyroid tumors. Editions Nucleon. Paris 2003: 35-47; 305-335.
181. **Gryczyńska M**. Rak tarczycy – najważniejsze zasady diagnostyki i leczenia w świetle aktualnych Rekomendacji Polskiej Grupy ds. Nowotworów Endokrynnych. *Postępy w chirurgii głowy i szyi* 2007; 1: 3-17.
182. **Gabriel M**, Decristoforo C, Donnemiller W, Ulmer H, Rychlinski CW, Mather SJ, Moncayo R. An inpatient comparison of ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC with ¹¹¹In-DTPA-Octreotide for diagnosis of somatostatin receptor-expressing tumors. *J Nucl Med* 2003; 44: 708-716
183. **Gabriel M**, Froehlich F, Decristoforo C, Ensinger C, Donnemiller E, von 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: 330-341.

184. **Schlumberger MJ.** Diagnostic follow-up of well-differentiated thyroid carcinoma historical perspective and current status. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 3-7.
185. **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.
186. **Krishnamurthy S, Bedi DG, Garaway N.** Ultrasound-guided fineneedle aspiration biopsy of the thyroid bed. *Cancer* 2001; 25: 199-205.
187. **Frilling A, Gorges R, Tecklenborg K, Gassmnn P, Bockhorn M, Clausen M, Broelsch CE.** Value of preoperative diagnostic modalities in patients with recurrent thyroid carcinoma. *Surgery* 2000; 128: 1067-1074.
188. **Ferone D, van Hagen PM, Colao A, Annunziato L, Lamberts SW, Hoflad LJ.** Somatostatin receptors in the thymus. *Ann Med* 1999; 31: 28-33.
189. **Feron D, van Hagen MP, Kwekkeboom DJ, van Koetsyveld PM, Mooy DM, Lichtenauer-Kaligis E, Schonbrunn A, Colao A, Lamberts SW, Hofland LJ.** Somatostatin receptor subtypes in human thymona and inhibition of cell proliferation by octreotide in vitro. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1719-1726.
190. **Feron D, Montella L, De Chiara A, Hofland LJ, Lamberts SW, Palmieri G.** Somatostatin receptor expression in thymic tumors. *Front Biosci* 2009; 14: 3304-3309.
191. **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: 701-707.
192. **Robbins RJ, Srivastawa S, Shaha A, Ghossein R, Larson SM, Fleisher M, Tuttle RM.** Factors influencing the basal and recombinant human thyrotropin-stimulated serum thyroglobulin in patients with metastatis thyroid carcinoma. *J Endocrinol Metab* 2004; 89: 6010-6016.
193. **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: 707-711.
194. **Brendel AJ, Lambert B, Guyot M, Jeandot R, Dubourg H, Roger P, Wynchauk S, Manciet G, Lefort G.** Lose levels of serum thyroglobulin after withdrawal of thyroid suppression therapy in the follow up of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 35-38.
195. **Mertens IJ, De Klerk JM, Zellisen PM, Thijssen JH, Sie-Go DM, Han SH, Van Rijk PP.** Undetectable serum thyroglobulin in a patient with metastatic follicular thyroid cancer. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 346-349.
196. **Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Gutler RB, Singer PA, Fatemi S, LoPresti JS, Nicoloff JT.** Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin mesurement, and prognostic significance in patients with

- differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1121-1127.
197. **Mazzaferrri EL**, Robbins RJ, Spencer CA, A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:1433-1441.
 198. **Williams SD**, Birch R, Einhorn LH. Phase II evaluation of doxorubicin plus cisplatin in advanced thyroid cancer: a Southeastern Cancer Study Group Trial. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 405-407.
 199. **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: 107S-114S.
 200. **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: 92-99.
 201. **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.
 202. **Plachcińska A**, Mikołajczak R, Kozak J, Rzeszutek K, Kuśmierk J. Differential diagnosis of solitary pulmonary nodules based on 99m-Tc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy: the effect of tumour size on the optimal method of image assesment. *Eur J Nucl Med Imaging* 2006; 33: 1041-1047.
 203. **Plachcińska A**, Mikołajczka R, Maecke HR, Michalski A, Rzeszutek K, Kozak J, Kuśmierk J. 99mTc-EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy in the differential diagnosis of solitary pulmonary nodules. *Eur J Nucl Med Imaging* 2004; 31: 1005-1010.
 204. **Pacak K**, Screeney DC, Wartofsky L, Mark AS, Punja U, Azzam CJ, Burman KD. Solitary cerebellar metastasis from papillary thyroid carcinoma:a case report. *Thyroid* 1998; 8: 327-335.
 205. **Cha ST**, Jarrahy R, Mathiesen RA, Suh R, Shahinian NK. Cerebellopontine angle metastasis from papillary carcinoma of the thyroid: a case report and literature review. *Surg Neurol* 2000; 54: 320-326
 206. **Pazaitou-Panaviotou K**, Kaprara A, Chrisoulidou A, Boudina M, Georgiou E, Patakiouta F, Drimontis A, Vainas I. Cerebellar metastasis as first metastasis from papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 2005; 52: 653-657.
 207. **Reubi JC**, Chayvialle JA, Franc B, Cohen R, Calmettes C, Modigliani E. Somatostatin receptors and somatostatin content in medullary thyroid carcinomas. *Lab Invest* 1991; 64: 567-573
 208. **Waldherr C**, Schumacher T, Pless M, Crazzolara A, Maecke HR, Nitzsche EU, Haldemann A, Mueller-Brand J. Radiopeptide transmitted internal irradiation of non-iodophil thyroid cancer and conventionally untreatable medullary thyroid cancer using. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 673-678.

- 209.** **Zlock DW**, Greenspan FS, Clark OH, Higgins CB. Octreotide therapy in advanced thyroid cancer. *Thyroid* 1994; 4: 427-431.
- 210.** **Kohlfuerst S**, Igerc I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Matschnig S, Lind P. Is there a role for sandostatin treatment in patients with progressive thyroid cancer and iodine-negative but somatostatin-receptor-positive metastases? *Thyroid* 2006; 16: 1113-1119.