

Anna Pasiuk-Czepczyńska

DIAGNOSTYKA OBRAZOWA PRZERZUTÓW ZRÓŻNICOWANEGO RAKA TARCZYCY DO PŁUC

z II Zakładu Radiologii Ogólnej Katedry Radiologii Uniwersytetu
Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Praca na stopień doktora nauk medycznych

Promotor

dr hab. n. med. Marek Stajgis

Poznań 2012

Dziękuję Panu dr hab. n. med. Markowi
Stajgisowi za bezcenne wskazówki oraz
pomoc w przygotowaniu niniejszej pracy

Spis treści

1.0. Skorowidz skrótów	5
2.0. Wprowadzenie.....	6
2.1. Epidemiologia raka tarczycy.....	6
2.2. Brodawkowy rak tarczycy.....	7
2.3. Pęcherzykowy rak tarczycy.....	8
2.4. Przerzuty do węzłów chłonnych.....	9
2.5. Przerzuty odległe.....	9
2.6. Diagnostyka zróżnicowanego raka tarczycy.....	10
2.7. Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy.....	12
2.8. Diagnostyka obrazowa przerzutów do płuc w ZRT.....	13
2.9. Leczenie przerzutów do płuc.....	14
3.0. Cel pracy.....	17
3.1. Cele szczegółowe.....	17
4.0. Materiał.....	18
5.0. Metody	19
5.1. Tomografia komputerowa.....	19
5.2. Badanie rentgenowskie klatki piersiowej.....	20
5.3. Scyntygrafia całego ciała	20
5.4. Oznaczenia laboratoryjne.....	21
5.5. Analiza statystyczna.....	21

6.0. Wyniki.....	22
6.1. Wyniki WBS.....	24
6.2. Wyniki badania rentgenowskiego klatki piersiowej.....	26
6.3. Wyniki tomografii komputerowej klatki piersiowej.....	29
6.4. Wyniki pomiarów stężenia tyreoglobuliny.....	32
7.0. Omówienie.....	46
7.1. Grupa badana.....	46
7.2. Poziom tyreoglobuliny i scyntygrafia z użyciem ¹³¹ I.....	47
7.3. Badanie rentgenowskie klatki piersiowej.....	50
7.4. Tomografia komputerowa klatki piersiowej.....	51
8.0. Wnioski.....	54
9.0. Piśmiennictwo.....	55
10.0. Streszczenie.....	66

1.0. Skorowidz skrótów

AJCC – American Joint Committee on Cancer

BAC – biopsja aspiracyjna cienkoigłowa

aTg – przeciwciała przeciw tyreoglobulinie

FDG – 18F-fluorodeoksyglukoza

PET – pozytonowa tomografia emisyjna

RTG – zdjęcie rentgenowskie

SEER – Surveillance and Epidemiology and End Results

Tg – tyreoglobulina

TK – tomografia komputerowa

TSH – tyreotropina

USG – ultrasonografia

U. S. – United States

WBS – whole body scintigraphy – scyntygrafia całego ciała z użyciem 131-I

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia

ZRT – zróżnicowany rak tarczycy

2.0. Wprowadzenie

2.1 Epidemiologia raka tarczycy

Rak tarczycy to najczęściej występujący nowotwór złośliwy narządów dokrewnych. Roczna zapadalność na ten typ nowotworu na 100 000 ludności wynosi w różnych rejestrach od 1,2 do 2,6 wśród mężczyzn i od 2,0 do 3,8 wśród kobiet [1]. Zapadalność jest szczególnie wysoka w takich krajach, jak Hawaje i Nowa Kaledonia [2], gdzie ryzyko wystąpienia raka tarczycy jest dziesięciokrotnie większe w porównaniu do krajów wysokorozwiniętych, dotychczas nie ustalono czynników zwiększających ryzyko raka tarczycy w tych rejonach [3]. Dwa razy częstszą niż średnia zapadalność notuje się w Szwecji, Kanadzie, Stanach Zjednoczonych i Izraelu, gdzie wysoki poziom usług medycznych i sprawnie prowadzone rejestry nowotworowe mogą tłumaczyć wysoką częstość rozpoznawania raka tarczycy.

W Polsce zapadalność na raka tarczycy w skali roku wynosi 4,1 przypadków /100 000 wśród kobiet i 1,8 wśród mężczyzn [4]. Roczna śmiertelność z powodu raka tarczycy na 100 000 ludności wynosi od 0,2 do 1,2 wśród mężczyzn i od 0,4 do 2,8 wśród kobiet [1]. W większości państw na świecie śmiertelność z powodu raka tarczycy wśród kobiet dwukrotnie przewyższa śmiertelność wśród mężczyzn, stanowiąc jednak mniej niż 1% zgonów wywołanych chorobą nowotworową [5].

Na podstawie badań epidemiologicznych wyróżniono następujące cechy wspólne dla raka tarczycy[1,6,7]:

- występuje dwu- do czterokrotnie częściej u kobiet niż u mężczyzn,
- rzadko występuje u dzieci poniżej 16 roku życia z roczną zapadalnością od 0,02 do 0,3 przypadków na 100 000 dzieci. Wyjątkowo pojawia się u dzieci poniżej 10 roku życia. U kobiet częstość występowania raka tarczycy wzrasta z wiekiem od 16 roku życia, osiągając plateau około 40 roku życia. U mężczyzn częstość

występowania wzrasta aż do 75-79 roku życia, a średni wiek w momencie rozpoznania to 45-50 lat. U dzieci guzki tarczycy występują rzadko, ale obciążone są one wyższym ryzykiem zezłośliwienia w porównaniu z grupą dorosłych. Ryzyko zezłośliwienia łagodnych guzków tarczycy wzrasta również u mężczyzn po 60 roku życia.

- w państwach z prawidłową suplementacją jodu w diecie rak brodawkowaty i pęcherzykowy stanowią 85% przypadków raka tarczycy, z przewagą rozpoznania raka brodawkowego (60-80%). W państwach, gdzie występuje niedobór jodu, częściej rozpoznawany jest rak pęcherzykowy i anaplastyczny.

Z analizy badań epidemiologicznych wyłania się kilka czynników ryzyka raka tarczycy, jednak jedynym czynnikiem bezpośrednio wywołującym rak tarczycy jest ekspozycja na promieniowanie jonizujące [8,9]. Dane epidemiologiczne sugerują, że od 3 do 5 % przypadków raka brodawkowego ma podłoże genetyczne i występuje w dziedzicznych zespołach chorobowych takich jak: rodzinna polipowatość jelita grubego i zespół Gardnera. Natomiast w obszarach, na których występuje niedobór jodu, obserwuje się zwiększoną częstość występowania guzków tarczycy, przy czym ryzyko wystąpienia raka tarczycy jest takie samo jak na obszarach z prawidłową suplementacją jodu [10, 11].

Najczęściej występujące typy raka tarczycy: rak brodawkowaty i pęcherzykowy wywodzą się z komórek pęcherzykowych, zwykle posiadają zdolność wychwytu jodu i są traktowane łącznie, jako zróżnicowany rak tarczycy.

2.2. Brodawkowaty rak tarczycy

Stanowi około 80% raków tarczycy występujących na obszarach z niedoborem jodu. Może wystąpić w każdym wieku, najczęściej pomiędzy 30 a 50 rokiem życia (średnio w 45 r.ż.), częściej występuje u kobiet niż u mężczyzn (w stosunku 2:1). Rak brodawkowaty występuje, jako twardy, nieotorebkowany

lub częściowo otorebkowany guz, wychodzący poza torebkę tarczycy w 8-10% przypadków. Rak brodawkowy może przybierać postać częściowo torbielowatą, może też zawierać ogniska martwicy. Nowotwór ten jest często wieloogniskowy w obrębie jednego płata. Obustronny (występujący jednocześnie w obu płatach tarczycy) rak brodawkowy spotykany jest od 20-80% przypadków. Często na wczesnym etapie rozwoju choroby rak brodawkowy nacieka naczynia chłonne. W 15 do 80% przypadków stwierdza się zajęcie węzłów chłonnych. Rak brodawkowy rzadko nacieka naczynia krwionośne, a przerzuty odległe (głównie do płuc) obserwowane są w 5-10% przypadków i są głównie wynikiem szerzenia się drogą naczyń chłonnych [5].

2.3. Pęcherzykowy rak tarczycy

Rak pęcherzykowy występuje rzadziej niż rak brodawkowy, pojawia się najczęściej u pacjentów w 50 r.ż. Często występuje, jako pojedynczy guzek tarczycy. Rak pęcherzykowy nacieka naczynia krwionośne, głównie naczynia żyłne, rzadziej szerzy się drogą układu limfatycznego [12]. Przerzuty odległe występują częściej w płucach i kościach, rzadziej w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

Jako wariant raka pęcherzykowego tarczycy w klasyfikacji WHO i AJCC traktowany jest rak oksyfilny, wywodzący się z komórek onkocytarnych [13]. Rak oksyfilny może mieć agresywny przebieg w przypadku naciekania naczyń krwionośnych oraz u starszych pacjentów z dużymi guzami [14].

W dwóch dużych badaniach przerzuty odległe pojawiły się u 25% i 35% pacjentów z rakiem oksyfilnym, dwa razy częściej niż u pacjentów z rakiem pęcherzykowym [15,16]. Komórki raka oksyfilnego w mniejszym stopniu gromadzą ¹³¹I niż komórki raka pęcherzykowego czy też raka brodawkowego. W badaniu obejmującym 100 pacjentów z przerzutami odległymi ZRT, jodochwytnie przerzuty do płuc uwidoczniło w 50% w przypadku raka pęcherzykowego i brodawkowego, a tylko w 36% w przypadku raka oksyfilnego [17].

2.4. Przerzuty do węzłów chłonnych

W jednej z prac poglądowych, przerzuty do węzłów chłonnych stwierdzano u 36% wśród 8029 dorosłych pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy, oraz u 17% z 1540 pacjentów z rakiem pęcherzykowym i u 80% dzieci z rakiem brodawkowatym [18]. Powiększony węzeł chłonny w obrębie szyi może być jedynym objawem raka tarczycy. U tych chorych najczęściej zmiany przerzutowe obecne są w kilku węzłach chłonnych w momencie tyroidektomii [19]. Wartość prognostyczna przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych jest kontrowersyjna [20]. Jednakże w badaniu analizującym ponad 9900 pacjentów w bazie danych SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results) wykazano istotną różnicę w czasie przeżycia w ciągu 14 lat u pacjentów z obecnością i bez przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych szyi (79% i 82%) [21]. U pacjentów powyżej 45 roku życia z rozpoznanych brodawkowatym rakiem tarczycy i przerzutami do węzłów chłonnych również wykazano skrócony średni czas przeżycia [22].

2.5. Przerzuty odległe

Przerzuty odległe są główną przyczyną zgonów wywołanych brodawkowatym i pęcherzykowym rakiem tarczycy. Niemal u 10% pacjentów z rakiem brodawkowatym i u 25% z rakiem pęcherzykowym występują przerzuty odległe. Około 50% tych przerzutów stwierdza się w momencie rozpoznania. [18]. Przerzuty odległe występują częściej u pacjentów z rozpoznaniem rakiem oksyfilnym (u 35%) oraz u pacjentów powyżej 40 roku życia [15,17].

Wśród 1231 pacjentów opisywanych w 13 pracach, najczęstszymi lokalizacjami przerzutów odległych były płuca (49%), kości (25%), płuca i kości (15%), ośrodkowy układ nerwowy oraz tkanki miękkie (10%). Głównymi czynnikami prognostycznymi dla pacjentów z przerzutami odległymi są: wiek,

lokalizacja przerzutów odległych, jodochwytność i morfologia w badaniu RTG klatki piersiowej [15,17,23,24].

Według najnowszych danych rejestru nowotworowego SEER – U.S. Institute of Health uśredniona roczna śmiertelność pacjentów z ZRT w latach 2005-2009 wynosiła 0,5 na 100 000. W piśmiennictwie można spotkać doniesienia o pacjentach, których długość życia nie zależała od obecności przerzutów do płuc. W jednej z prac ponad 50% chorych z rozpoznanymi przerzutami odległymi w mięszu płucnym, przeżywało ponad 10 lat, natomiast u pacjentów z przerzutami do kości czas przeżycia był znacznie krótszy [25]. Wśród pacjentów z przerzutami odległymi czas przeżycia jest najdłuższy u młodych pacjentów z rozsianymi przerzutami do płuc widocznymi tylko na scyntygrafii z użyciem ¹³¹I i niewidocznymi w badaniu RTG klatki piersiowej [24,25,26]. Rokowanie, co do czasu przeżycia jest znacznie gorsze u pacjentów, u których stwierdzono obecność większych przerzutów do płuc, niegromadzących ¹³¹I [15,17,23].

2.6. Diagnostyka zróżnicowanego raka tarczycy

U pacjenta z guzkiem w obrębie tarczycy zaleca się oznaczenie poziomu tyreotropiny (TSH) i wykonanie badania ultrasonograficzne tarczycy i węzłów chłonnych centralnego obszaru szyi. Badania te powinny być wykonane u każdego pacjenta bez względu na rozmiar guzka. [20,27]. Poziom TSH, wynik badania USG i obraz kliniczny pozwala na ocenę prawdopodobieństwa obecności ogniska złośliwego i pomaga zdecydować o kwalifikacji do biopsji cienkoigłowej [28, 29].

Ostatnie doniesienia wykazują, że podwyższony poziom TSH jest powiązany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia ZRT w guzkach tarczycy [30,31]. Ultrasonograficzne cechy podejrzanych guzków tarczycy to:

- guzki lite
- mikrozwapnienia

- nieregularny kształt
- zatarte granice
- naciekanie poza torebkę tarczycy
- wzmożony i chaotyczny przepływ wewnątrz guzka
- zwiększony wymiar przednio tylny ogniska w porównaniu do szerokości
- obniżenie elastyczności zmiany w badaniu elastosonograficznym [32,33].

Biopsja aspiracyjna cienkoigłowa jest procedurą z wyboru do oceny guzków podejrzanych w badaniu USG [20, 28, 34].

Wielkość guzka ma znaczenia w kontekście ryzyka złośliwości w jego obrębie. Guzki tarczycy mniejsze niż 1 cm występują bardzo często w populacji ogólnej i często są znaleziskami przypadkowymi. Są to na ogół łagodne ogniska, zazwyczaj nie wymagające wykonania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej. Jedynie obecność cech podejrzanych w badaniu USG powinna prowadzić do wykonania biopsji cienkoigłowej takiego guzka [35, 36, 37]. Wiek i płeć pacjenta również mają znaczenie w ocenie ryzyka złośliwości guzków tarczycy. Ryzyko złośliwości jest wyższe u mężczyzn, u pacjentów poniżej 15 roku życia i powyżej 45 roku życia. Inne czynniki zwiększające ryzyko raka tarczycy to:

1. Radioterapia głowy i szyi w wywiadzie,
2. Choroby zwiększające ryzyko raka tarczycy (rodzinna polipowatość jelita grubego, zespół Cowdena,
3. Współistnienie nadczynności przytarczyc, guza chromochłonnego, marfanoidalnej budowy ciała (zespoły MEN 2A i MEN 2B o zwiększonym ryzyku wystąpienia raka rdzeniastego tarczycy),
4. Zwiększony wychwyt fluorodeoksyglukozy (FDG) w badaniu pozytonowej tomografii emisyjnej (PET),
5. Obecność centralnego unaczynienia, nieregularne granice i/lub mikrozwapnienia w badaniu ultrasonograficznym [20, 38].

O rozpoznaniu ZRT decyduje badanie histopatologiczne preparatu operacyjnego, które określa typ nowotworu oraz stopień miejscowego zaawansowania.

2.7. Leczenie zróżnicowanego raka tarczycy

Leczeniem z wyboru jest tyreoidektomia. Całkowite wycięcie tarczycy, według aktualnych polskich rekomendacji dotyczących diagnostyki i leczenia raka tarczycy, jest wskazane w przypadku każdego raka tarczycy rozpoznanego lub podejrzanego przedoperacyjnie na podstawie BAC. Autorzy rekomendacji uważają, że jakkolwiek zasada całkowitego wycięcia tarczycy we wszystkich przypadkach raka tarczycy nadal obowiązuje, to w najmniejszych ogniskach (< 5 mm, pojedyncze ognisko) można rozważyć lobektomię, a w ogniskach 0,5–1 cm warto w tym celu przeprowadzić kontrolowane badanie kliniczne [40]. Większość światowych wytycznych postępowania w ZRT zezwala na wykonanie subtotalnej strumektomii z całkowitym usunięciem jednego płata oraz cieśni w przypadku raka brodawkowatego o średnicy nie przekraczającej 10 mm (microcarcinoma papillare) [20,39].

Następnie pacjenci poddawani są leczeniu jodem radioaktywnym ¹³¹I w warunkach stymulacji TSH. Celem terapii radiojodem jest ablacja tkanki tarczycy, pozostałej po tyreoidektomii oraz eliminacja podejrzanых ognisk mikroprzerzutowych [20]. Leczenie to zalecane jest u wszystkich pacjentów z ZRT po całkowitym wycięciu tarczycy, jednakże doniesienia z ostatnich dwóch lat stawiają pod znakiem zapytania konieczność terapii radiojodem u chorych z niskim stopniem zaawansowania [39,41,42]. Stymulację TSH uzyskuje się poprzez odstawienie preparatu L-tyroksyny na 4-6 tygodni (stymulacja endogenna) lub poprzez podanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny w dawce 0,9 mg i.m. 48 i 24 h przed pomiarem stężenia TSH. Rozmieszczenie dawki terapeutycznej ¹³¹I w ciele pacjenta dokumentowane jest za pomocą scyntygrafii całego ciała wykonywanej 3-10 dni od podania izotopu. Po terapii radiojodem pacjenci otrzymują L-tyroksynę w dawkach supresyjnych.

Po leczeniu chirurgicznym i ablacyjnej dawce radiojodu chorzy pozostają pod opieką ośrodka specjalistycznego i przechodzą rutynowe kontrole ambulatoryjne obejmujące: USG szyi, pomiar stężenia TSH i Tg w odstępach kilkumiesięcznych [20]. Po około 12 miesiącach od leczenia radiojodem przeprowadza się kolejną diagnostykę izotopową w warunkach stymulacji TSH, uzupełnioną o oznaczenie Tg i badanie rentgenowskie klatki piersiowej.

2.8. Diagnostyka obrazowa przerzutów do płuc w ZRT.

Lokalizacja przerzutów odległych zależy od wielu czynników. Przerzuty do płuc występują częściej u pacjentów z rakiem brodawkowatym i u młodych pacjentów. Płuca są jedyną lokalizacją przerzutów odległych u dzieci [26, 43,44,45,46].

Typ zmian przerzutowych w obrębie płuc może być różny, od zmian guzkowych po rozlane nacieki nowotworowe. W przypadku rozlanej aktywności w obrębie płuc w scyntygrafii ^{131}I , badanie TK klatki piersiowej często uwidacznia obwodowe zmiany drobnoguzkowe. Powiększone węzły chłonne śródpiersia są często obecne u pacjentów z rakiem brodawkowatym, głównie u dzieci.

Scyntygrafia przy użyciu ^{131}I wykazuje obecność przerzutów u 2/3 pacjentów. Jodochwytność przerzutów zanika u większości pacjentów po leczeniu radiojodem. Leczenie ^{131}I uważa się za skuteczne, gdy spadek poziomu tyreoglobuliny jest połączony ze znikaniem zmian morfologicznych. Natomiast w przypadku, gdy zmiany morfologiczne utrzymują się, przy spadku jodochwytności, wskazuje to na zniszczenie komórek wychwytyjących ^{131}I i wzrost komórek mniej zróżnicowanych.

Częstość wychwytu ^{131}I przez zmiany przerzutowe jest podobna dla przerzutów do płuc i do kości. Wg Schlumbergera wychwyt ^{131}I jest związany z trzema czynnikami [45]:

1. występuje u 80% pacjentów z rakiem brodawkowatym, u 96% pacjentów z dobrze zróżnicowanym rakiem pęcherzykowym oraz u mniej niż 50% pacjentów ze słabo zróżnicowanym lub inwazyjnym rakiem pęcherzykowym lub z rakiem oksyfilnym,
2. wychwyt ¹³¹I występuje u 90% młodszych pacjentów (poniżej 40 r.ż.) i u 56% starszych pacjentów (powyżej 40 r. ż.),
3. wychwyt widoczny jest u 95% pacjentów z przerzutami do płuc, które nie są widoczne na przeglądowym zdjęciu RTG klatki piersiowej, w 88% przypadków zmian drobnoguzkowych w płucach i tylko u 37% pacjentów z guzkami powyżej 1 cm.

Ponadto, wychwyt ¹³¹I jest niższy u starszych pacjentów, w przypadkach raków nisko zróżnicowanych i w przypadku dużych zmian przerzutowych [5].

2.9. Leczenie przerzutów do płuc.

W postępowaniu z pacjentami z przerzutami do płuc czynnikami decydującymi o doborze sposobu leczenia są:

1. rozmiar ognisk przerzutowych (zmiany wykryte w badaniu RTG klatki piersiowej (makroguzkowe), zmiany widoczne w badaniu TK (mikroguzkowe), zmiany poniżej rozdzielczości badania TK,
2. jodochwytność,
3. stabilność obrazu lub brak innych ognisk przerzutów odległych [20].

Zmiany drobnoguzkowe (poniżej 10 mm) powinny być leczone ¹³¹I, którą należy powtarzać, co 6-12 miesięcy, tak długo jak zmiany są jodochwytnie i następuje poprawa kliniczna, ponieważ u tych pacjentów występuje największy odsetek całkowitych remisji [45,47,48,49].

Zmiany powyżej 10 mm (makroguzkowe) gromadzące ¹³¹I, powinny również być leczone za pomocą radiojodu. Wielkość i liczba dawek powinny być

dobierane indywidualnie w zależności od odpowiedzi na leczenie, progresji choroby pomiędzy dawkami leczniczymi ¹³¹I, wieku pacjenta i obecności lub braku innych przerzutów odległych [45,47].

Jodochwytne makroprzerzuty powinny być leczone za pomocą ¹³¹I. Leczenie powinno być powtarzane w przypadku obecności obiektywnej odpowiedzi na leczenie (zmniejszenie wielkości przerzutów, obniżenie poziomu tyreoglobuliny). W przypadku tego rodzaju przerzutów rzadko dochodzi do całkowitej remisji i rokowanie jest niekorzystne [20].

Obecność niejodochwytnych zmian przerzutowych w obrębie płuc jest przeciwwskazaniem do leczenia ¹³¹I. W przypadku mikroprzerzutów część z nich może pozostać niewidoczna w scyntygrafii diagnostycznej i ujawnić się mogą dopiero na poterapeutycznych obrazach i dobrze reagować na terapię ¹³¹I. Niejodochwytne zmiany powyżej 1 cm nie mają tendencji do pojawiania się na obrazach w scyntygrafii poterapeutycznej. U tych pacjentów duże znaczenie prognostyczne ma wynik badania PET, pacjenci, u których zmiany przerzutowe w płucach gromadziły ¹⁸F-FDG, mają rokowanie niekorzystne w porównaniu do pacjentów, których zmiany w płucach nie gromadziły ¹⁸F-FDG [50].

Większość badań dotyczących systemowej terapii przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy obejmuje głównie pacjentów ze zmianami przerzutowymi w obrębie płuc. Tradycyjnie stosowane leki w ramach chemioterapii, takie jak doksorubicyna i cisplatyna dają odpowiedź na leczenie w 25% przypadków, kompletna remisja występuje rzadko a leczeniu towarzyszą poważne objawy uboczne [51].

Brak dowodów na skuteczność rutynowego leczenia niejodochwytnych przerzutów do płuc, powoduje, że nie ma ustalonych standardów ich leczenia. Ostatnio w leczeniu tych zmian proponowane są leki z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej.

Jak wynika z badań kontrolnych RTG i TK, u większości pacjentów z niejodochwytnymi przerzutami do płuca w trakcie supresji TSH zmiany te ulegają powolnej progresji.

Przytoczone poglądy, dane i opinie skłoniły mnie do podjęcia badań, które pomogłyby w opracowaniu sposobu postępowania diagnostycznego z chorymi z podejrzeniem przerzutów ZRT do płuc.

3.0. Cel pracy

Głównym celem pracy jest ocena przydatności zdjęć rentgenowskich klatki piersiowej, tomografii komputerowej oraz poterapeutycznej scyntygrafii całego ciała ^{131}I do oceny przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy do płuc.

3.1. Cele szczegółowe:

1. Określenie zależności między wielkością przerzutów a poziomem stężenia Tg, wiekiem i typem histologicznym nowotworu.
2. Określenie zależności pomiędzy jodochwytnością zmian przerzutowych a ich obrazem w tomografii komputerowej.
3. Ustalenie wskazań do badania tomografii komputerowej u pacjentów z podejrzeniem przerzutów ZRT do płuc.

4.0. Materiał

Badaniem objęto chorych hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego Karola Marcinkowskiego w latach 2005-2011.

Spośród 767 pacjentów z rozpoznaniem zróżnicowanym rakiem tarczycy do badania zakwalifikowano 52 chorych (39 kobiet i 13 mężczyzn) z przerzutami do płuc.

Rozpoznanie ZRT postawiono na podstawie badania histopatologicznego po tyroidektomii całkowitej.

Podejrzanie przerzutów odległych u pacjentów zakwalifikowanych do badania postawiono na podstawie podwyższonego poziomu tyreoglobuliny w warunkach stymulacji TSH endo- lub egzogennej, u jednej pacjentki podejrzanie odległych zmian przerzutowych postawiono na podstawie znacznie podwyższonych wartości aTg (4000 U/ml).

Stężenie tyreoglobuliny w warunkach stymulacji powyżej 2 ng/ml, zgodnie z zaleceniami polskimi [40] uznawano za nieprawidłowe.

Obecność zmian przerzutowych w obrębie płuc potwierdzono u wszystkich pacjentów w badaniu TK klatki piersiowej wykonanym w Pracowni Tomografii Komputerowej Ośrodka Diagnostyki Obrazowej Szpitala Klinicznego UM w Poznaniu.

5.0. Metody

5.1. Tomografia komputerowa

Badania tomografii komputerowej klatki piersiowej zostały wykonane w Pracowni Tomografii Komputerowej w Ośrodku Diagnostyki Obrazowej Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu przy użyciu 64-rzędowego aparatu firmy GE Light Speed z zastosowaniem protokołu badania o następujących parametrach:

- grubość warstwy wyjściowej 2,5 mm z przeliczeniem na 0,625 mm.
- pole widzenia (FOV) zależne od typu budowy pacjenta – w protokole large body wynosiło 45-50mm.
- napięcie 120 kV, natężenie od 100-700 mA.
- średni czas badania 2,7 s

Do badania użyto niejonowych środków cieniujących (Omnipaque 350) w dawce 80 -90 ml (nie mniej niż 70 ml), średnio 1-1,5 ml/kg masy ciała. Środek ten był podawany przy użyciu strzykawki automatycznej, z zastosowaniem prędkości przepływu 3,5 ml/s.

Badanie TK klatki piersiowej wykonywano zwykle po zakończeniu diagnostyki izotopowej, nie później niż 1 miesiąc od oznaczenia poziomu tyreoglobuliny w warunkach stymulacji.

Badanie TK klatki piersiowej z użyciem jodowego niejonowego środka cieniującego wykonano w odstępie minimum 6 miesięcy przed kolejną planowaną diagnostyką izotopową z użyciem ^{131}I .

5.2. RTG Klatki piersiowej

Wszystkie zdjęcia rentgenowskie klatki piersiowej wykonano w II Zakładzie Radiologii Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu, przy użyciu aparatu Proteus XR/a firmy GE Healthcare. Badanie RTG klatki piersiowej wykonywano zwykle w trakcie diagnostyki izotopowej podczas hospitalizacji w Klinice Endokrynologii.

5.3. Scyntygrafia całego ciała (WBS)

WBS wykonywano w Pracowni Medycyny Nuklearnej Katedry i Kliniki Endokrynologii i Przemiany Materii UM w Poznaniu, przy pomocy gammakamery Varicam firmy Elscint (rok produkcji 1998) lub gammakamery Infinia Hawkeye firmy General Electric Healthcare (rok produkcji 2008). Standardowo rejestrowano obrazy całego ciała w projekcji przedniej i tylnej przy przesuwie łóżka 8 cm/min.

Scyntyografię terapeutyczną wykonywano 7 do 10 dni po podaniu terapeutycznej aktywności ^{131}I (60-150mCi) w celu oceny rozmieszczenia leczniczej aktywności radiojodu i detekcji ewentualnych ognisk przerzutowych, które mogły nie ujawnić się w scyntygrafii diagnostycznej rejestrowanej przed leczeniem. W pracy zostały uwzględnione tylko wyniki scyntygrafii terapeutycznej.

5.4. Oznaczenia laboratoryjne

Stężenie tyreotropiny (TSH) było oznaczane w Centralnym Laboratorium Szpitala Klinicznego im. H. Święckiego w Poznaniu. Stężenie oznaczano metodą elektrochemiluminescencji przy użyciu zestawów produkcji Roche Diagnostics. Zakres wartości referencyjnych 0,25-4,5 mU/l. Zgodnie z przyjętym w Klinice Endokrynologii schematem postępowania TSH oznaczano 1-2 dni przed planowanym leczeniem ^{131}I . Stymulację TSH uzyskano poprzez odstawienie preparatu L-tyroksyny na 4-6 tygodni (stymulacja endogenna) lub poprzez podanie rekombinowanej ludzkiej tyreotropiny w dawce 0,9mg i.m. 48 i 24 h przed pomiarem stężenia TSH.

Stężenie tyreoglobuliny (Tg) i przeciwciał przeciw tyreoglobulinie (aTg) wykonywano w pracowni Radioimmunologii Katedry Endokrynologii i Przemiany Materii. Badanie wykonywano przy pomocy metody radioimmunologicznej z użyciem zestawów firmy Brahms Diagnostics. Pomiar wykonywano 1-2 dni przed planowanym leczeniem ^{131}I . Stężenie Tg powyżej 2ng/ml uznawano za podwyższone.

5.5. Analiza statystyczna

Dla parametrów takich jak wiek, Tg, liczba przerzutów, wielkość przerzutów i dawka lecznicza wyznaczono średnią wraz z odchyleniem standardowym oraz wartość minimalną i maksymalną a następnie za pomocą testu Shapiro-Wilka sprawdzono czy badane cechy mają rozkład zgodny z rozkładem normalnym. Cechy te nie wykazały zgodności z rozkładem normalnym stąd do porównań dwóch grup użyto nieparametrycznego testu Manna - Whitney'a, a do porównań więcej niż dwóch grup nieparametrycznego testu Kruskala-Wallisa.

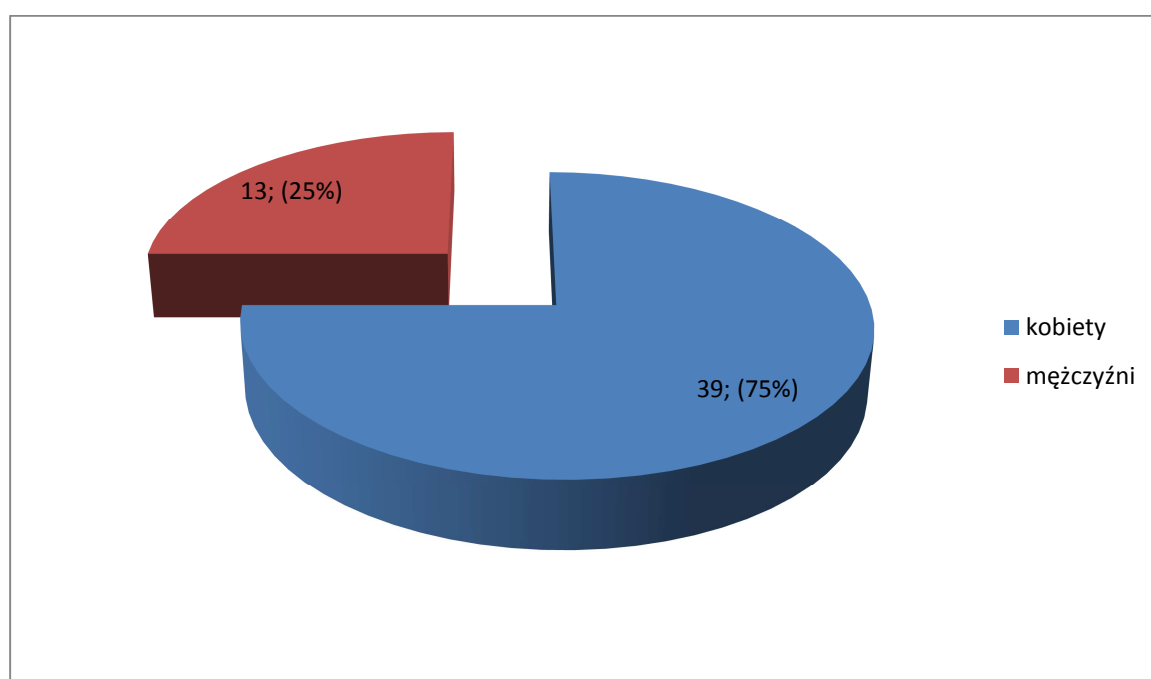
Do porównań w tabelach wielkodzielczych wykorzystano test Chi-kwadrat.

Współczynnik korelacji r dla Tg a liczba przerzutów, Tg a wielkość przerzutów oraz wiek a liczba i wielkość przerzutów wyznaczono za pomocą korelacji rang Spearmana.

Obliczenia wykonano za pomocą programu STATISTICA PL 9.0 firmy StatSoft. Wyniki uznano za istotne statystycznie, gdy $p < 0,05$.

6.0. Wyniki

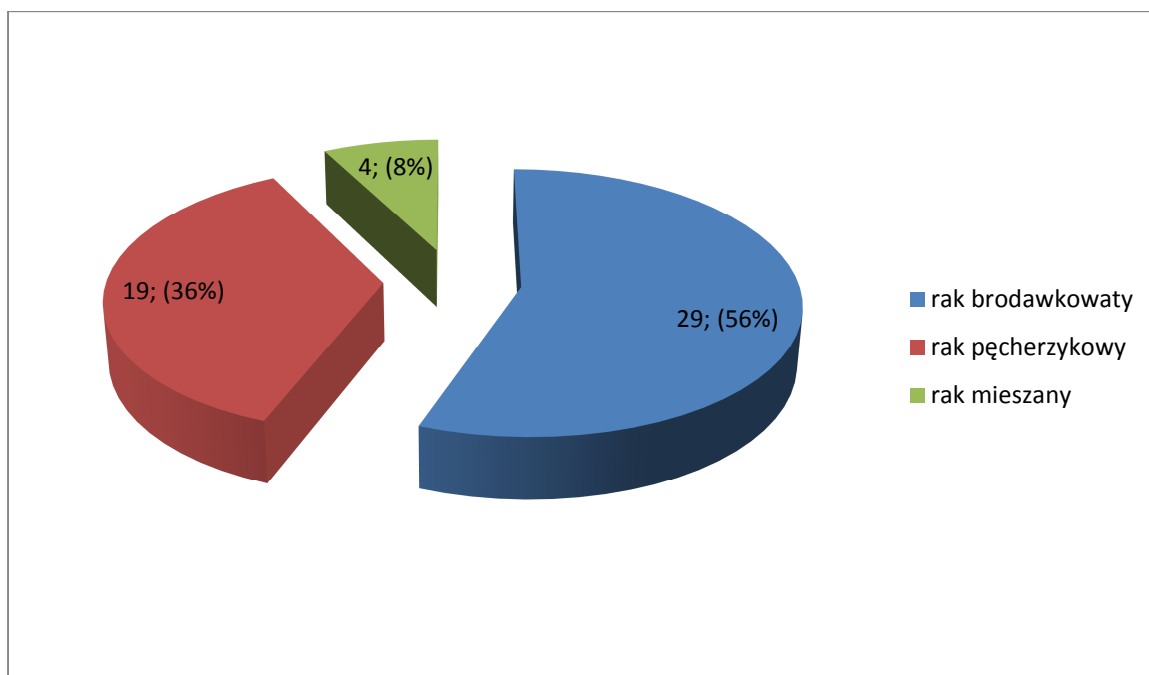
Spośród 767 pacjentów z rozpoznaniem ZRT hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu w latach 2005-2011, do badania zakwalifikowałam 52 chorych (39 kobiet i 13 mężczyzn) z przerzutami do płuc.



Rycina 1. Liczbowy i procentowy rozkład płci w grupie badanej (wartości procentowe podane w zaokrągleniu).

Rozpoznanie ZRT postawiono na podstawie badania histopatologicznego po tyreoidektomii całkowitej. Wiek pacjentów wynosił od 14 do 82 lat (średnia $58,2 \pm 16,8$, mediana 62 lata).

U 29 pacjentów (55,7%) rozpoznano raka brodawkowego, u 19 pacjentów (36,5%) raka pęcherzykowego, u 4 pacjentów wykryto jednocześnie oba rodzaje nowotworów (7,7%).



Rycina 2. Liczbowy i procentowy rozkład rozpoznań histopatologicznych w grupie badanej (wartości procentowe podane w zaokrągleniu).

U wszystkich pacjentów zostało wykonane badanie WBS, RTG i TK klatki piersiowej.

U 51 pacjentów podejrzenie przerzutów odległych ZRT wysunięto na podstawie podwyższonego poziomu Tg, a u jednej pacjentki na podstawie bardzo wysokiej wartości aTg (4000 U/ml) przy prawidłowym poziomie Tg.

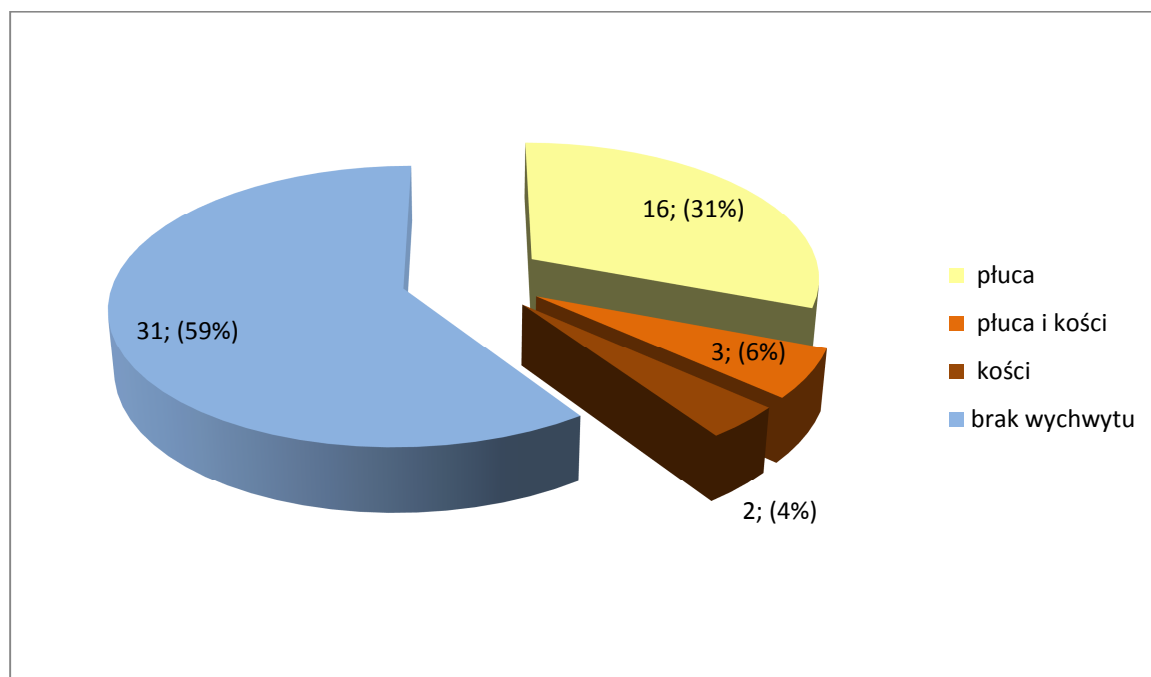
Stężenie Tg wynosiło od 0,5 do 1000 ng/ml (średnio $218,9 \pm 317$, mediana 64 ng/ml). Poziom aTg wynosił od 8 do 4000 U/ml (średnia $162,3 \pm 598,0$; mediana 23 U/ml).

U pacjentów z rakiem pęcherzykowym (n=19) średni poziom tyreoglobuliny wynosił $358,3 \pm 37,60$ ng/ml, a u pacjentów z rakiem brodawkowatym (n=29) - $153,8 \pm 263,6$ ng/ml.

W celu weryfikacji podejrzenia przerzutów odległych wykonano WBS, badanie RTG klatki piersiowej i TK klatki piersiowej.

6.1. Wyniki WBS

Poterapeutyczna scyntygrafia całego ciała wykazała obecność ognisk patologicznego wychwytu w obrębie płuc u 19 pacjentów (36,5%). U 2 pacjentów (3,9%) stwierdzono pojedyncze ogniska przerzutowe w obrębie kości bez zajęcia płuc, u pozostałych 31 (59,6 %) pacjentów nie wykazano ognisk patologicznego wychwytu ^{131}I . Jednoczesne występowanie zmian przerzutowych w płucach i w obrębie kości poterapeutyczna WBS wykazała u 3 pacjentów (5,7%).

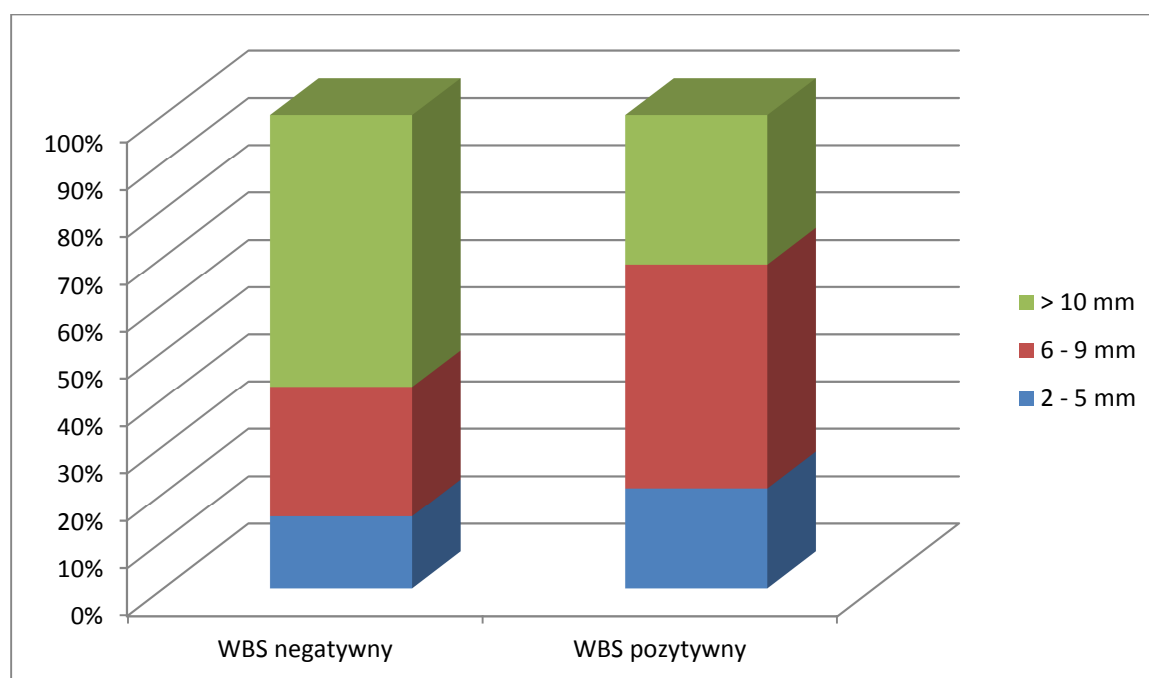


Rycina 3. Rozkład liczbowy i procentowy przerzutów odległych rozpoznanych za pomocą WBS (wartości procentowe podane w zaokrągleniu).

Maksymalną wielkość zmian w płucach zmierzoną na podstawie obrazów TK przedstawiłam w tabeli 1 i na rycinie 4.

Tabela 1. Wynik WBS w zależności od wielkości zmian w płucach ocenianej w TK klatki piersiowej.

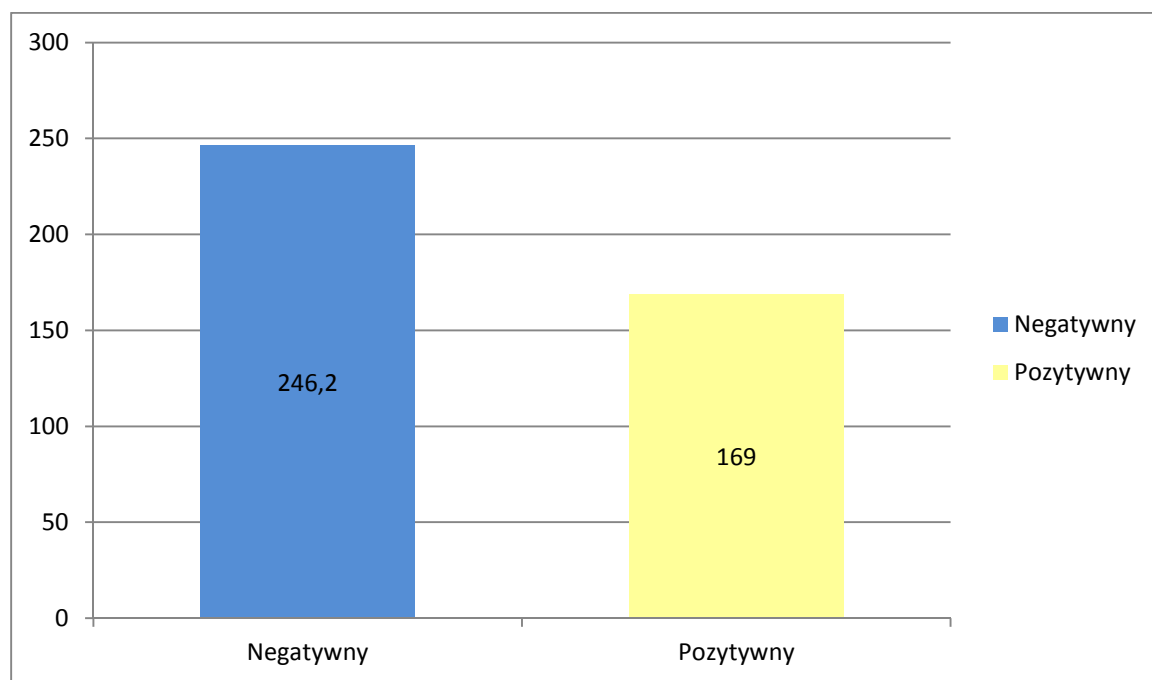
	śr. 2-5 mm	śr. 6-9 mm	10mm i powyżej
Negatywny wynik WBS (n=33)	5 (15,1%)	9 (27,3%)	19 (57,6%)
Pozytywny wynik WBS (n=19)	4 (21,1%)	9 (47,4%)	6 (31,5%)



Rycina 4. Rozkład wielkości zmian w płucach zmierzonych na podstawie TK u pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem WBS

U pacjentów z dodatnim wynikiem scyntygrafii poterapeutycznej z użyciem ^{131}I średni poziom Tg wynosił $169,0 \pm 247,7$ ng/ml a u pacjentów z obecnością niejodochwytnych zmian przerzutowych średnie stężenie Tg wynosiło $246,2 \pm 360,2$ ng/ml. Różnice te zbadano testem różnic między dwoma wskaźnikami struktury i otrzymano wynik $p=0,4156$, co świadczy

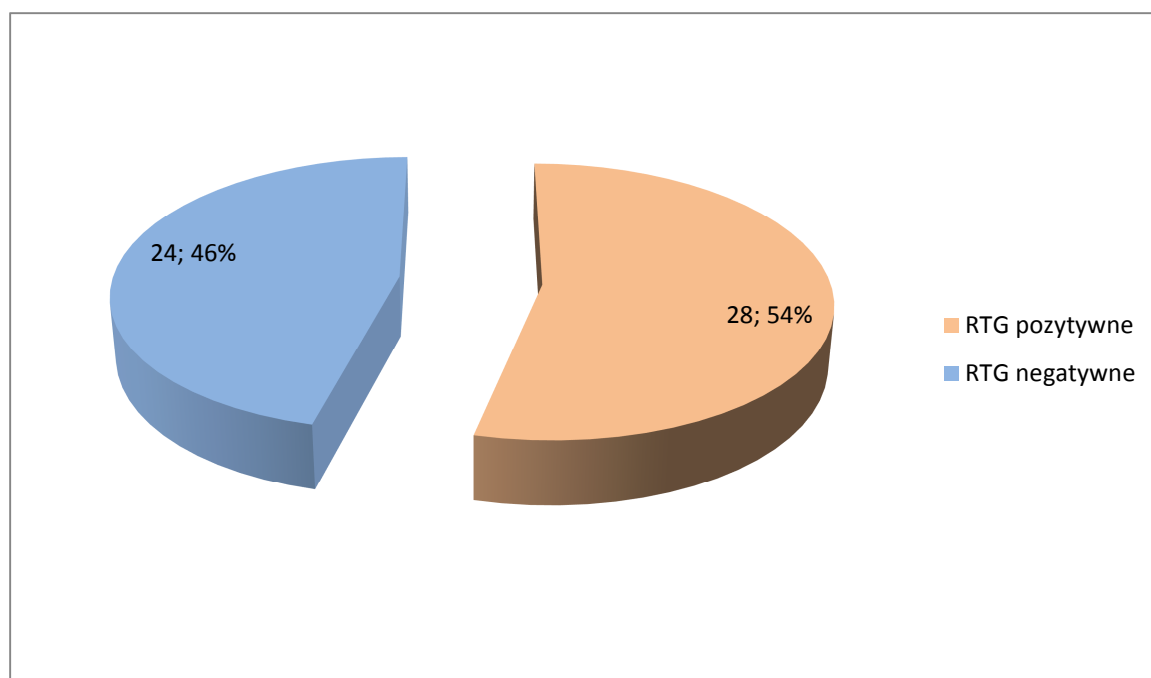
o braku statystycznie istotnych różnic w poziomie Tg w dwóch grupach pacjentów. Wyniki te przedstawiłam graficznie na rycinie 5.



Rycina 5. Średni poziom Tg (ng/ml) u pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem WBS ($p=ns$).

6.2. Wyniki RTG klatki piersiowej

Badanie RTG klatki piersiowej wykazało obecność zmian przerzutowych w obrębie płuc u 28 pacjentów (54,8%). U 24 pacjentów nie stwierdzono podejrzanych ognisk przerzutowych w obrębie tkanki płucnej. U 24 pacjentów (45,2%), u których badanie RTG klatki piersiowej nie wykazało odchyień od normy, w badaniu TK klatki piersiowej z podaniem środka cieniującego wykazano zmiany ogniskowe typowe dla przerzutów do płuc.



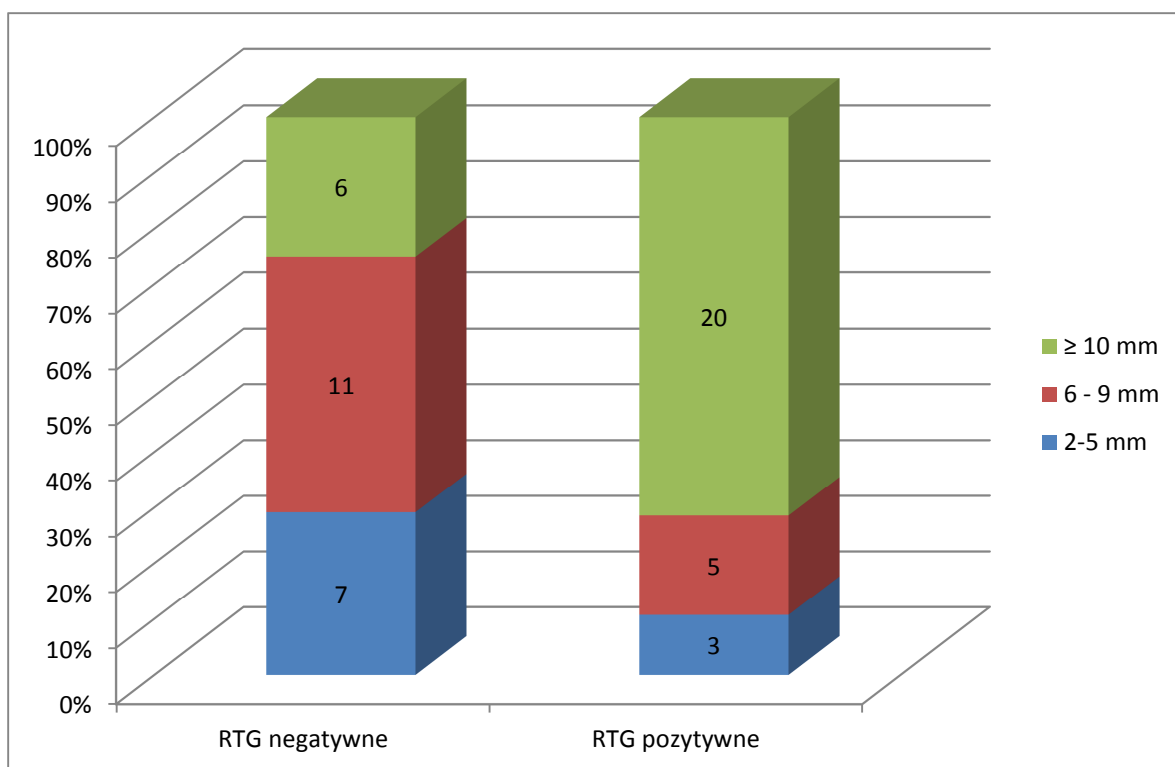
Rycina 6. Rozkład liczbowy i procentowy wyników RTG klatki piersiowej.

Średnicę zmian w płucach zmierzoną na podstawie obrazów TK przedstawiłam w tabeli 2 i na rycinie 7.

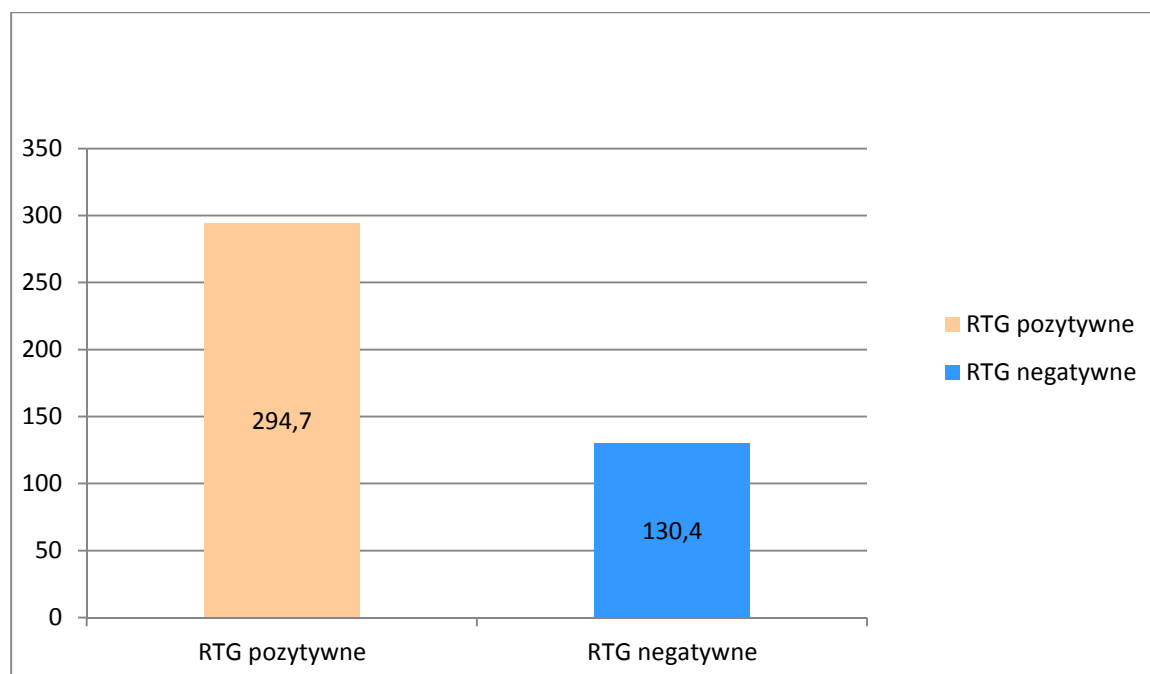
Tabela 2. Rozkład wielkości zmian przerzutowych w płucach zmierzonych w TK z uwzględnieniem wyniku RTG klatki piersiowej.

	śr. 2-5 mm	śr. 6-9 mm	10 mm i powyżej
Negatywny wynik RTG	7 (29,2%)	11 (45,8%)	6 (25%)
Pozytywny wynik RTG	3 (10,8%)	5(17,8%)	20 (71,4%)

U pacjentów z dodatnim wynikiem RTG średni poziom Tg wynosił $294,7 \pm 326,1$ ng/ml, a u pacjentów z ujemnym wynikiem RTG średnie stężenie Tg wynosiło $130,4 \pm 204,7$ ng/ml. Różnice te zbadano testem różnic między dwoma wskaźnikami struktury i otrzymano wynik $p < 0,05$. Wyniki te ilustruje rycina 8.



Rycina 7. Rozkład wielkości zmian przerzutowych u pacjentów z negatywnym i pozytywnym wynikiem RTG klatki piersiowej.



Rycina 8. Średnie stężenie Tg u pacjentów z pozytywnym lub negatywnym wynikiem badania RTG klatki piersiowej ($p < 0,05$)

6.3. Wyniki tomografii komputerowej klatki piersiowej

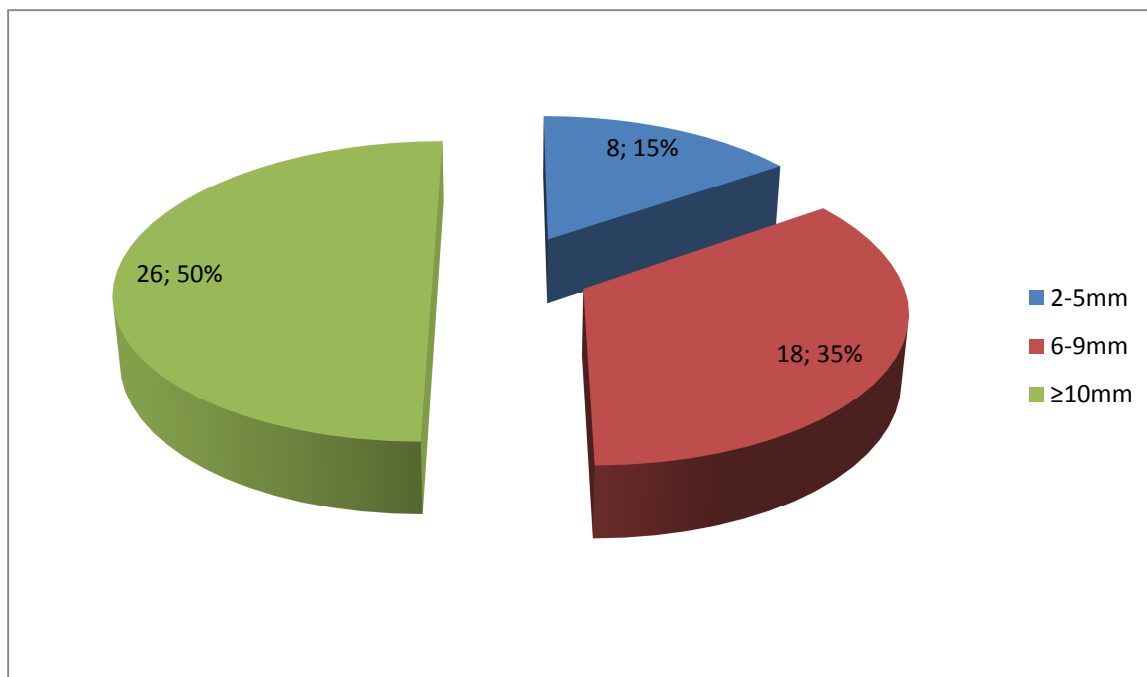
U wszystkich pacjentów z podwyższonym poziomem Tg w badaniu TK klatki piersiowej potwierdzono obecność zmian ogniskowych w płucach typowych dla przerzutów.

Zmiany przerzutowe stwierdzone w TK podzieliłam na trzy typy w zależności od ich wielkości:

- typ 1 – przerzuty średnicy od 2 do 5 mm
- typ 2 – przerzuty średnicy od 6 do 9 mm
- typ 3 – przerzuty średnicy ≥ 10 mm

Liczebność podgrup w zależności od typu przerzutu przedstawiłam na rycinie 9.

W tabeli 3 przedstawiłam minimalne, średnie i maksymalne liczby przerzutów w zależności od rozpoznania histopatologicznego. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między liczbą przerzutów a typem histologicznym raka.



Rycina 9. Rozkład liczbowy i procentowy pacjentów w zależności od typu przerzutów.

W tabeli 4 przedstawiłam minimalne, średnie i maksymalne wymiary przerzutów w zależności od rozpoznania histopatologicznego. Analiza statystyczna wykazała, że średnica przerzutów w podgrupie raka pęcherzykowego była istotnie większa niż w podgrupie raka brodawkowatego.

Niezależnie od tego za pomocą testu Chi-kwadrat wykazano zależność między średnicą zmian w płucach a rozpoznaniem histopatologicznym ($p=0,0415$).

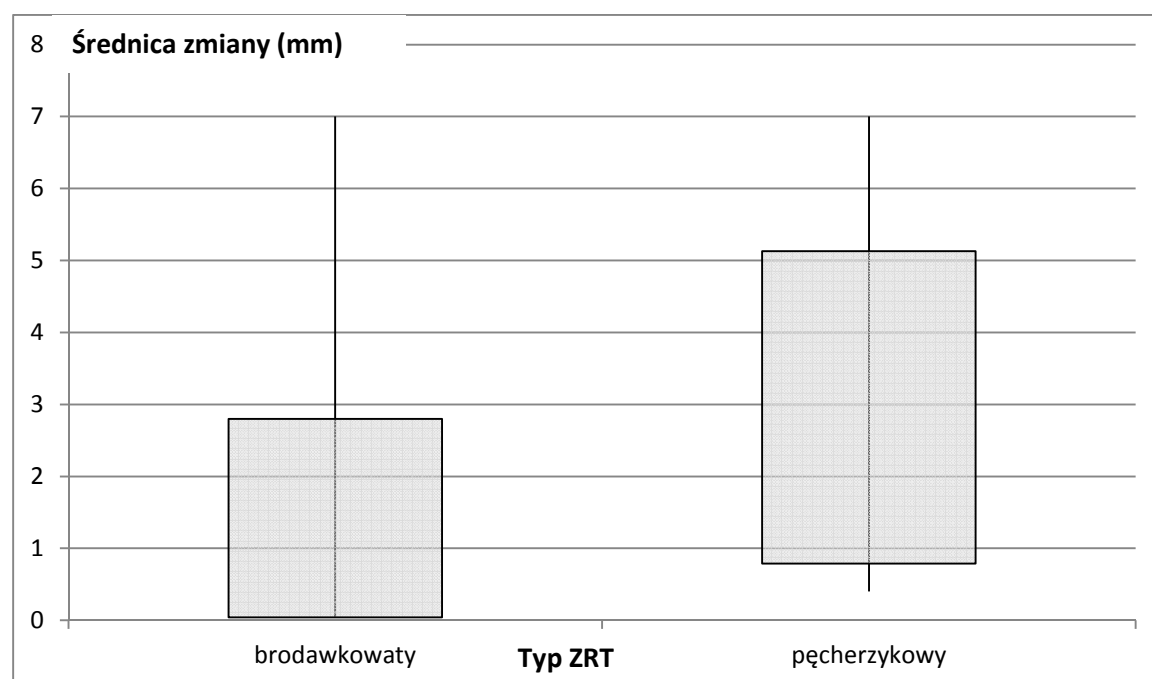
Tabela 3. Liczba przerzutów w płucach w zależności od typu histologicznego ZRT.

Typ histologiczny	N	średnia	minimum	maksimum	odch.stand.
brodawkowaty	29	29,07	1,00	135,00	36,19
pęcherzykowy	19	20,21	1,00	80,00	24,64
mieszany	4	31,50	1,00	60,00	32,95

Tabela 4. Wielkość przerzutów w płucach w zależności od typu histologicznego ZRT w cm.

Typ histologiczny	N	średnia	minimum	maksimum	odch. stand.
brodawkowaty	29	1,44	0,40	7,00	1,36
pęcherzykowy	19	2,96	0,40	7,00	2,17
mieszany	4	0,65	0,50	0,80	0,17

Rycina 10 ilustruje zakresy wielkości zmian przerzutowych w płucach w raku brodawkowatym i pęcherzykowym.



Rycina 10. Średnice zmian przerzutowych (zakres, średnia $\pm$ SD) w podgrupie raka brodawkowego i pęcherzykowego.

6.4. Stężenie tyreoglobuliny

Zależność stężenia Tg od typu przerzutów do płuc przedstawiłam w tabeli 5. Analiza statystyczna nie wykazała istotnych różnic ($p=0,124$).

Tabela 5. Stężenie Tg w poszczególnych typach przerzutów.

	Tg (ng/ml)				
	N	średnia	minimum	maksimum	odch. stand.
Typ 1	8	70,50	9,00	247,00	73,39
Typ 2	17	137,85	0,50	1000,00	253,79
Typ 3	27	313,93	5,00	1000,00	368,41

Typ 1 – 2-5mm, Typ 2 - 3-6 mm, Typ 3 - ≥ 10 mm

W tabeli 6 przedstawiłam średnią, minimalną i maksymalną wielkość oraz liczbę przerzutów w zależności od płci. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między liczbą przerzutów u kobiet a liczbą przerzutów u mężczyzn ($p=0,835$), wykazano natomiast statystycznie istotną różnicę między wielkością przerzutów u kobiet a wielkością przerzutów u mężczyzn ($p=0,011$). U kobiet średnia wielkość przerzutów wynosiła 1,32 cm, a u mężczyzn 2,93 cm.

Tabela 6. Liczba i wielkość przerzutów w zależności od płci.

	płeć	N	średnia	minimum	maksimum	odch. stand.
liczba przerzutów (n)	K	39	24,48	1,00	135,00	31,13
	M	13	30,61	1,00	100,00	34,98
średnica przerzutów (cm)	K	39	1,32	0,40	5,40	1,17
	M	13	2,93	0,50	7,00	2,51

W tabeli 7 przedstawiłam zależność pomiędzy typem przerzutów a wiekiem pacjentów. Analiza statystyczna wykazała, że istnieje istotna różnica między wiekiem dla typu 2 i typu 3 ($p=0,0173$).

Tabela 7. Wiek chorych w poszczególnych typach przerzutów.

	wiek (lata)				
	N	średnia	minimum	maksimum	odch. stand.
Typ 1	8	50,25	20,00	70,00	20,58
Typ 2	17	52,53	14,00	76,00	16,71
Typ 3	27	64,22	20,00	82,00	13,82

Typ 1 – 2-5mm, Typ 2 - 3-6 mm, Typ 3 - ≥ 10 mm

Oceniając znaczenie płci i wieku, sprawdziłam również, czy w badanej grupie istniała zależność między stężeniem Tg oraz skumulowaną dawką ^{131}I a płcią i wiekiem. Uzyskane wyniki zestawiałam w tabeli 8. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między Tg u kobiet a Tg u mężczyzn ($p=0,146$) oraz między dawką podawaną kobietom a dawką podawaną mężczyznom ($p=0,325$).

Za pomocą testu Spearmana nie wykazano korelacji między wiekiem a dawką ^{131}I ($r=0,0013$, $p=0,9924$). Wykazano natomiast wysoką korelację między wiekiem a stężeniem Tg ($r=0,5109$, $p=0,0001$).

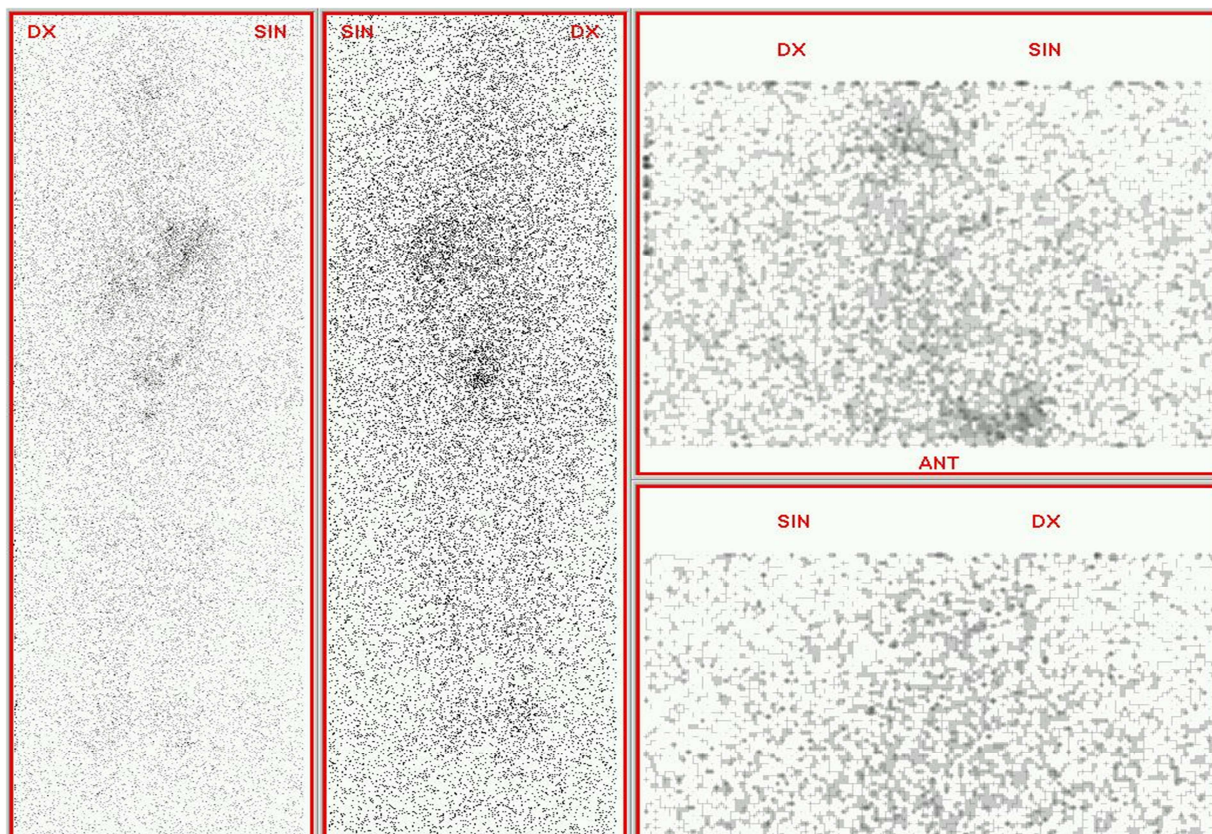
Tabela 8. Stężenie Tg oraz skumulowana dawka ^{131}I w zależności od płci.

	płeć	N	średnia	minimum	maksimum	odch. stand.
Tg (ng/ml)	K	39	169,45	0,50	1000,00	270,09
	M	13	367,31	7,00	1000,00	405,71
^{131}I dawka (mCi)	K	39	641,08	90,00	1440,00	334,60
	M	13	540,00	120,00	1400,00	373,63

Oceeniłam również zależność wieku od rozpoznania histopatologicznego ZRT. Nie wykazano statystycznie istotnej różnicy między wiekiem pacjentów dla poszczególnych rodzajów raka ($p=0,172$). Wyniki zestawiałam w tabeli 9.

Tabela 9. Wiek chorych w podgrupach chorych w zależności od rozpoznania histopatologicznego ZRT.

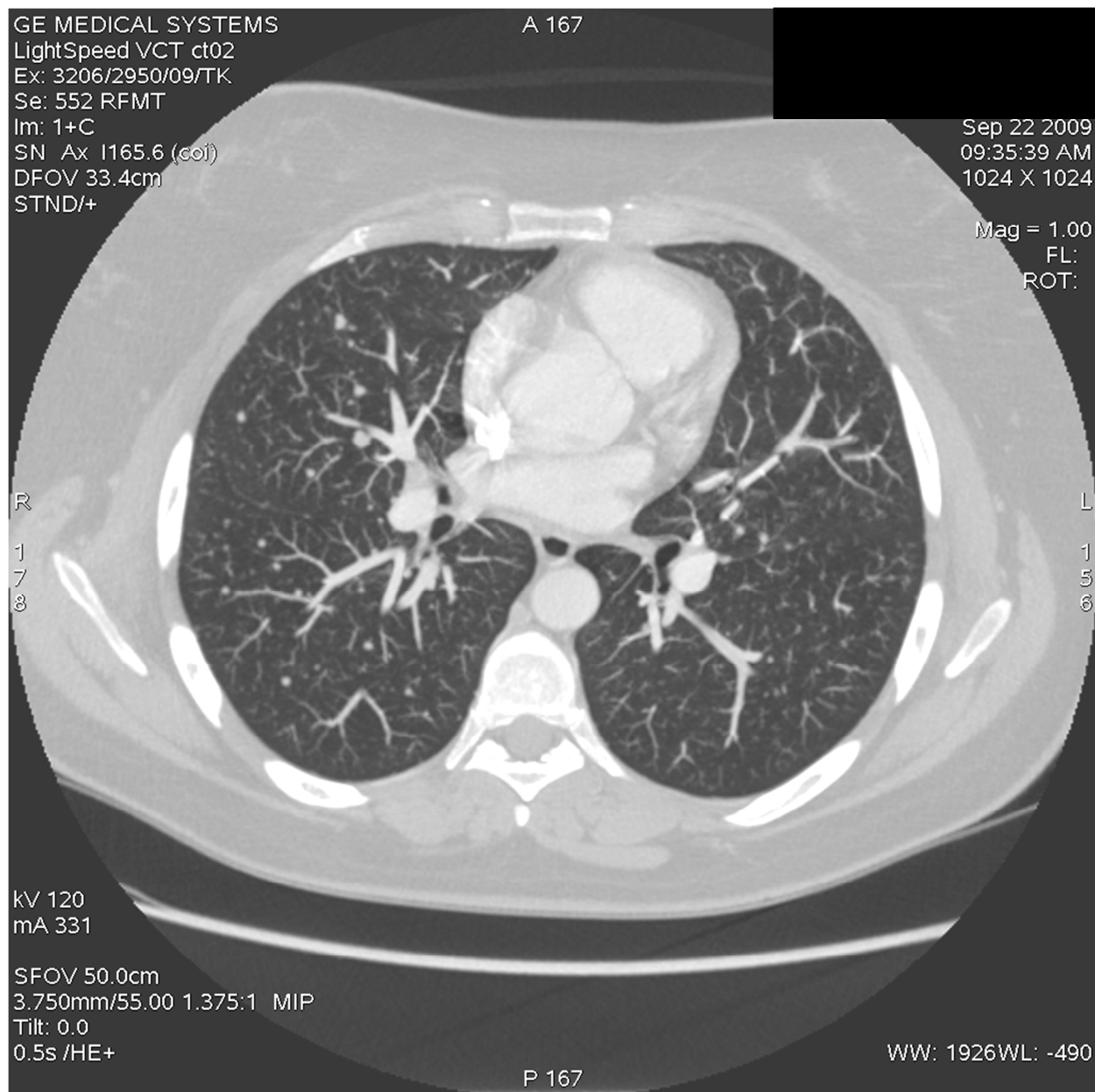
wiek (lata)					
	N	średnia	minimum	maksimum	odch. stand.
brodawkowaty	29	54,59	14,00	81,00	19,28
pęcherzykowy	17	64,35	32,00	82,00	12,39
mieszany	4	56,00	39,00	65,00	11,69



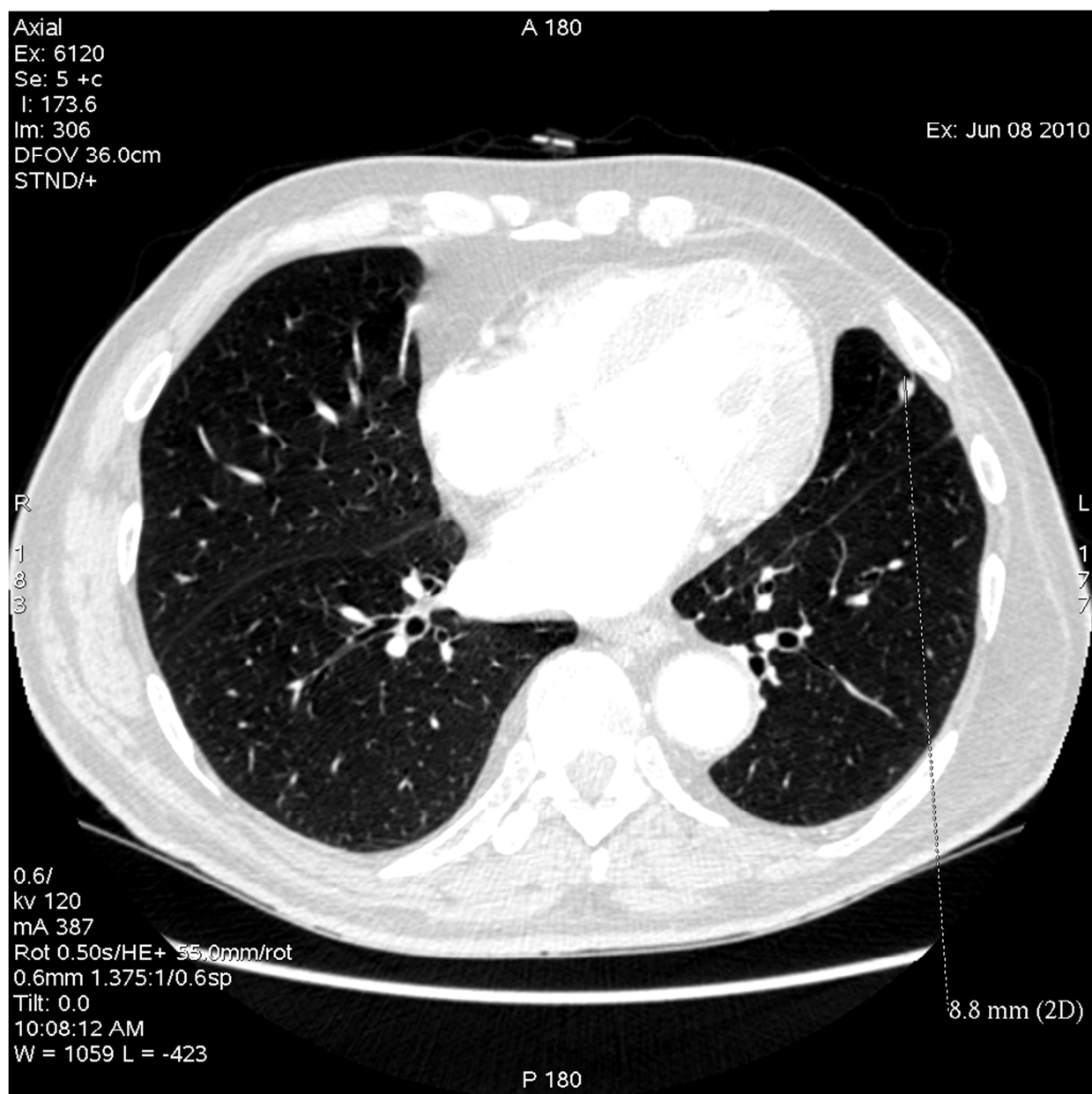
Rycina 11. Poterapeutyczna scyntygrafia całego ciała bez ognisk patologicznego wychwytu.



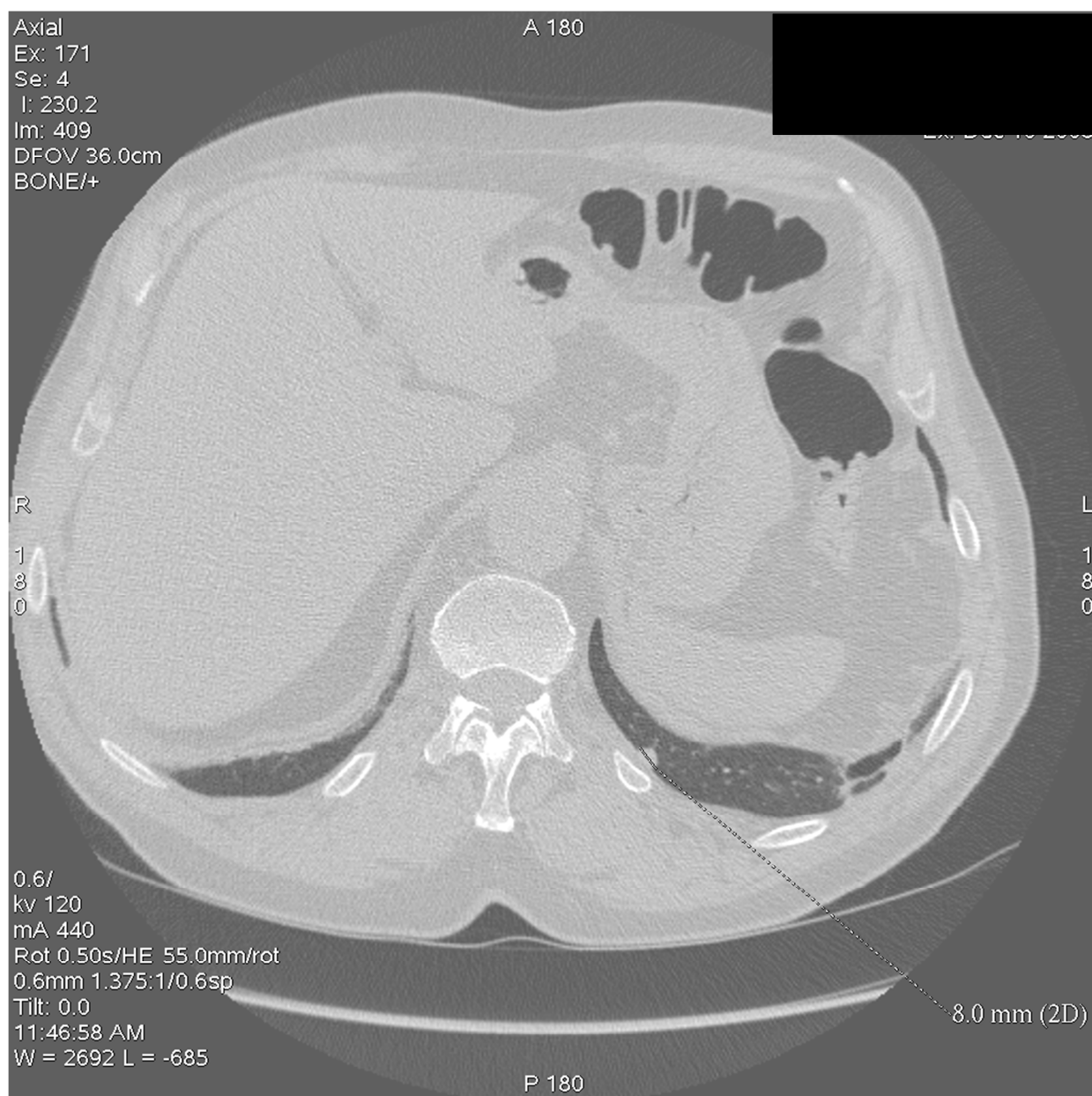
*Rycina 12. Badanie TK klatki piersiowej po podaniu środka cieniującego.
Przerzuty do płuc typ 1 (średnica 2-5 mm) – przekrój czołowy.*



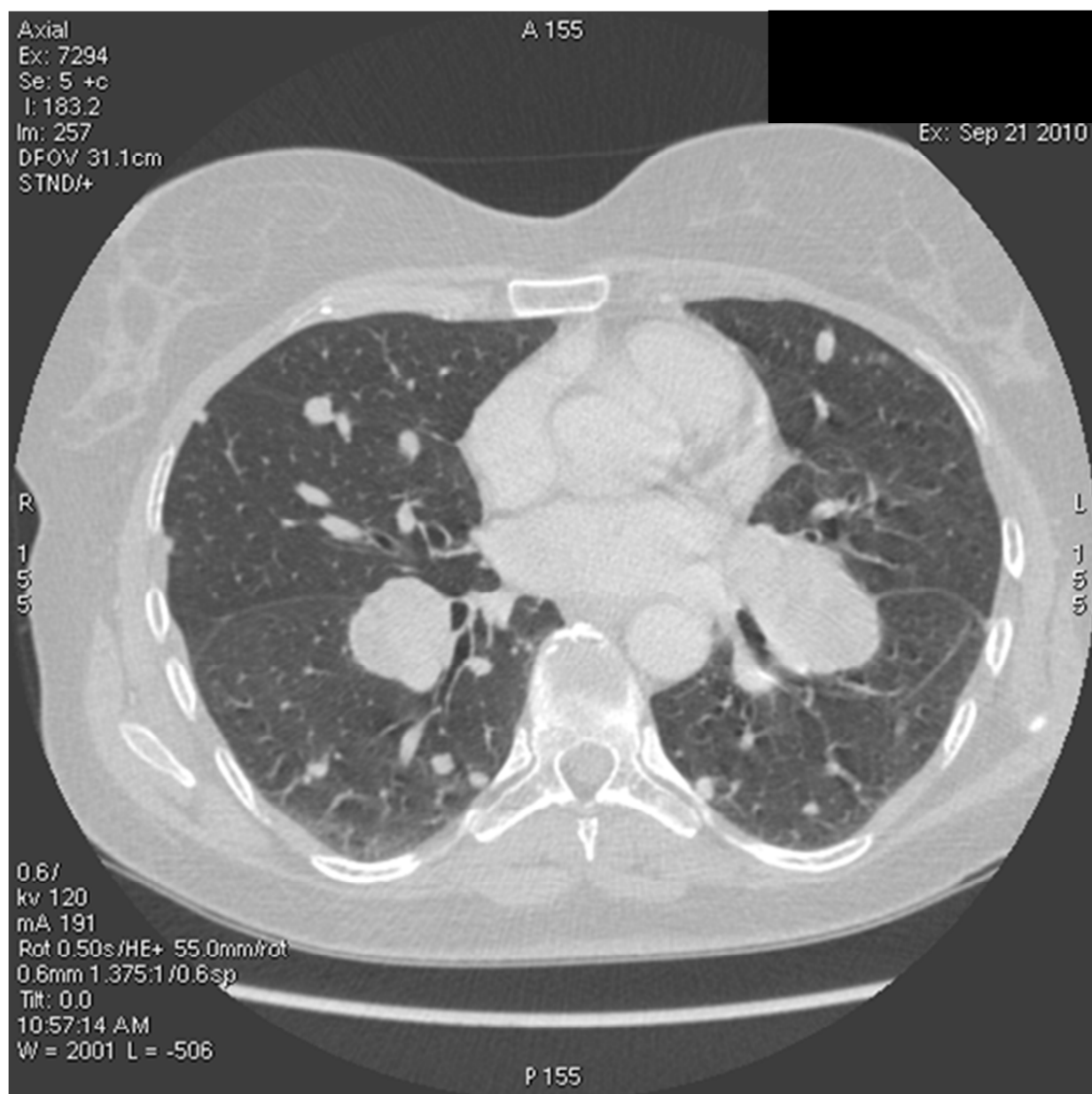
*Rycina 13. Badanie TK klatki piersiowej po podaniu środka cieniującego.
Przerzuty do płuc typ 1 (średnica 2-5 mm) – przekrój osiowy.*



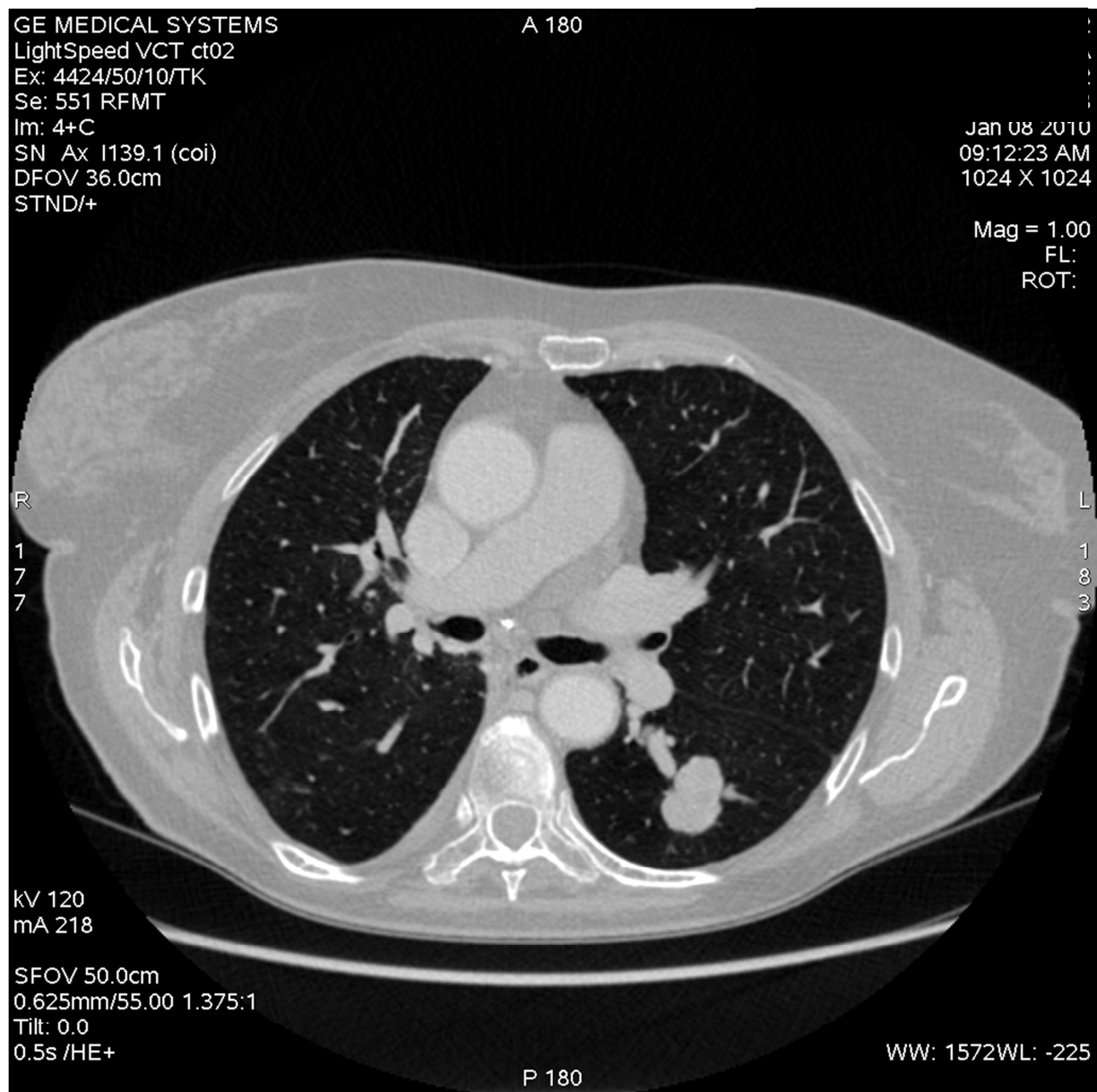
Ryc. 14. Badanie TK klatki piersiowej po podaniu środka cieniującego. Przerzuty do płuc typ 2 (6-9mm) – przekrój osiowy.



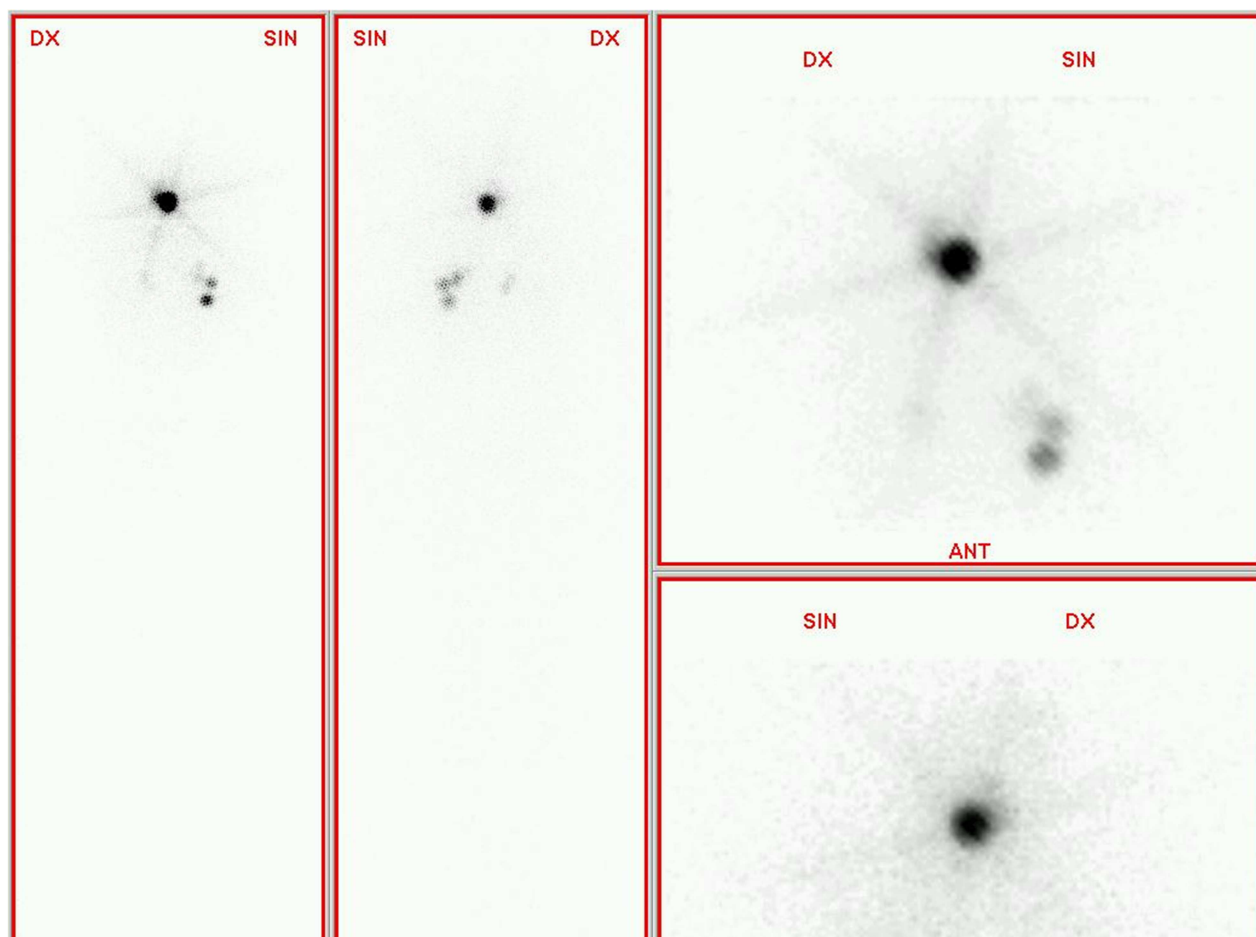
Ryc. 15. Badanie TK klatki piersiowej po podaniu środka cieniującego. Przerzuty do płuc typ 2 (6-9mm) – przekrój osiowy.



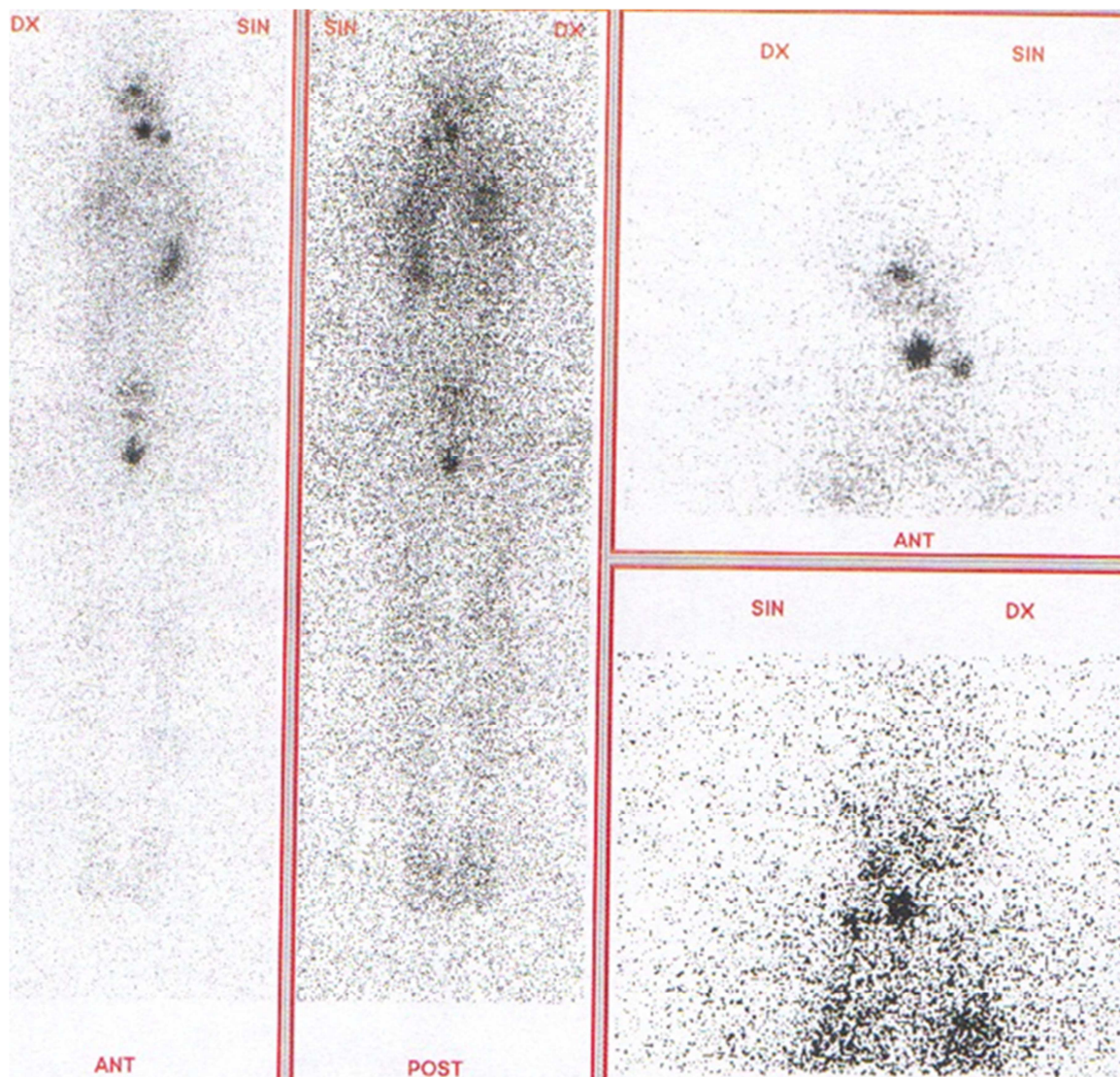
Ryc. 16. Badanie TK klatki piersiowej po podaniu środka cieniującego. Przerzuty do płuc typ 3 (>10 mm) – przekrój osiowy.



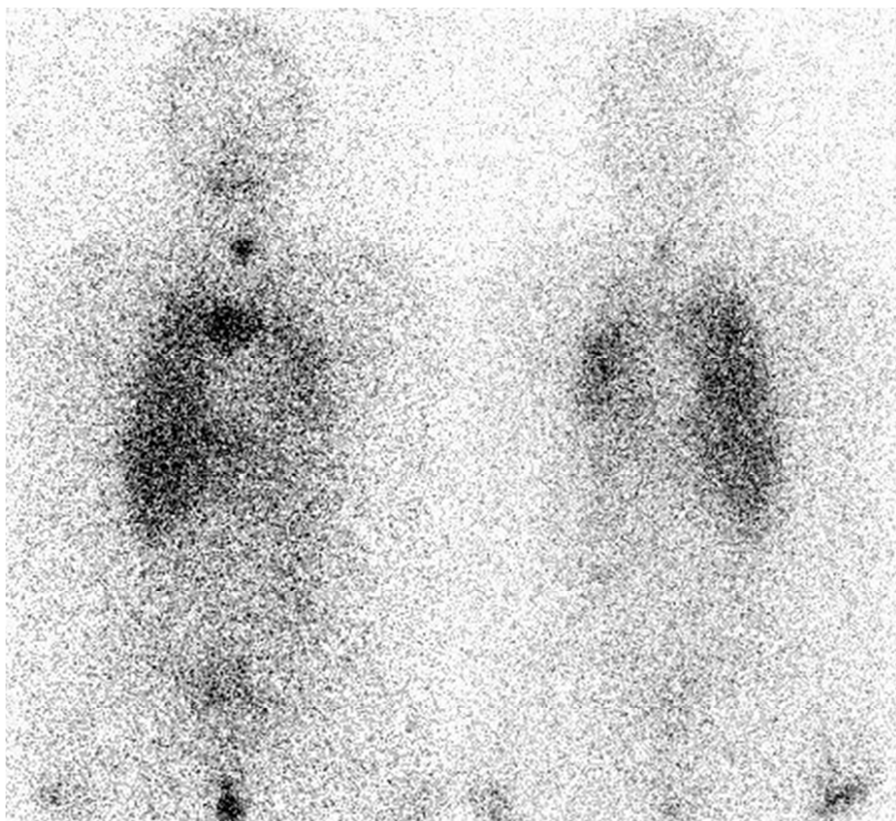
Ryc. 17. Badanie TK klatki piersiowej po podaniu środka cieniującego. Przerzuty do płuc typ 3 (>10 mm) – przekrój osiowy.



Ryc. 18. Ogniska patologicznego wychwytu ^{131}I w obrębie szyi i płuca lewego w badaniu WBS.



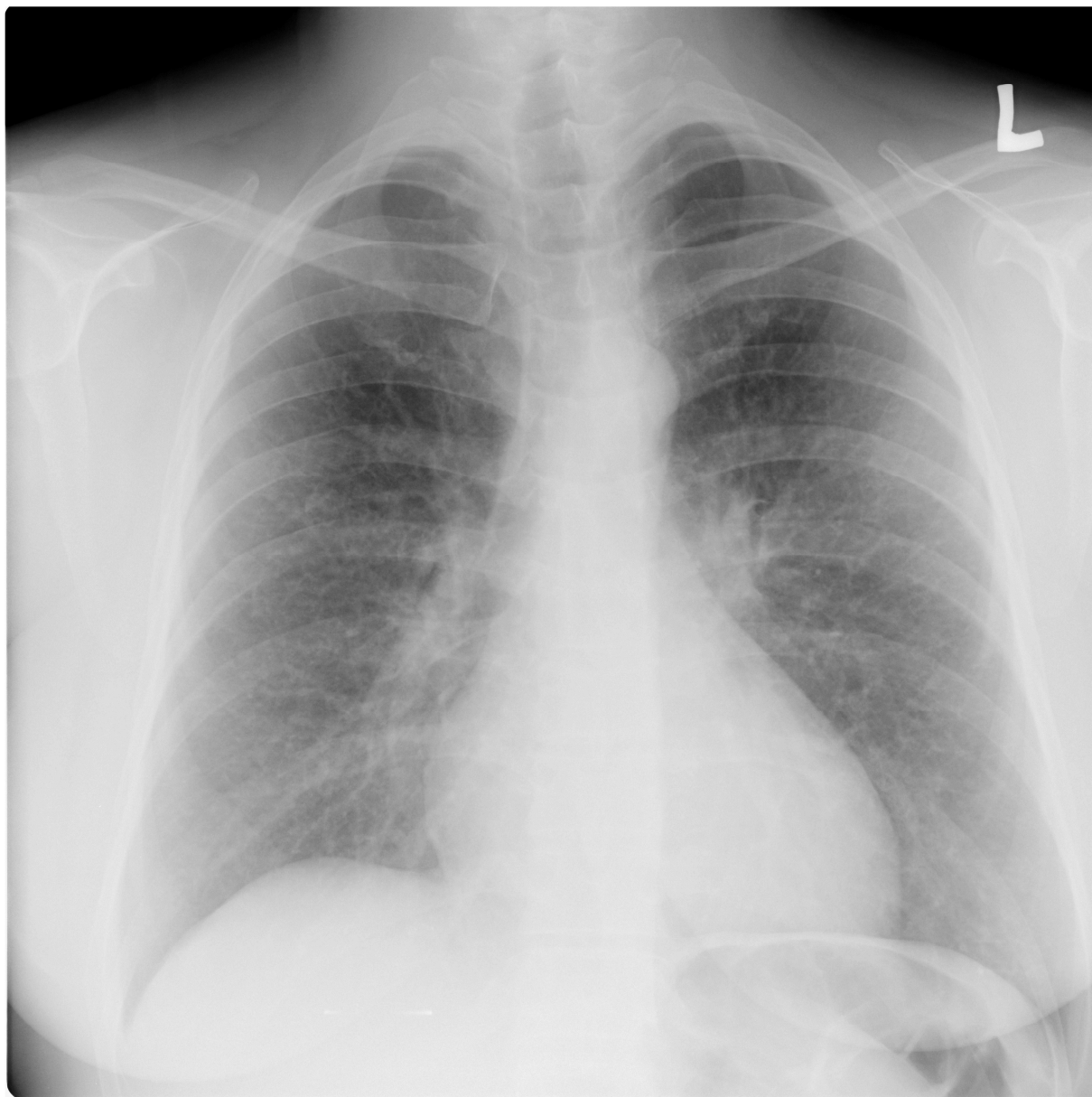
Ryc. 19. Ogniska patologicznego wychwytu ^{131}I w obrębie szyi i rozlany wychwyt znacznika w obrębie obu płuc w badaniu WBS.



Ryc. 20. Ogniska patologicznego wychwytu ^{131}I w obrębie szyi i śródpiersia oraz rozlany wychwyt znacznika w obrębie obu płuc.



Ryc. 21. Rozlany wychwyt znacznika w obrębie obu płuc w badaniu WBS.



Ryc. 22. Zdjęcie RTG P-A klatki piersiowej, zmiany przerzutowe typ I.

7.0. Omówienie

7.1. Grupa badana

Do badania zakwalifikowałam 52 chorych (39 kobiet i 13 mężczyzn) z przerzutami do płuc, którzy zostali wybrani spośród 767 pacjentów z rozpoznany zróznicowanym rakiem tarczycy (ZRT). Spośród 52 osób (6,7 % pacjentów) u 29 pacjentów rozpoznano raka brodawkowatego, u 19 – pęcherzykowego, natomiast u 4 pacjentów występowały jednocześnie dwa typy nowotworu.

W dostępnym piśmiennictwie spotyka się grupy badanych o różnej liczebności. W pracy z 2008r. opublikowanej przez Sugitani i wsp. [52] przebadano 1023 pacjentów z brodawkowatym rakiem tarczycy, wśród których wyróżniono grupę 86 (8,4 %) pacjentów z przerzutami do płuc.

Kolejne duże, retrospektywne badanie opublikowane w 2004 przez Ronga i wsp. [53] obejmowało 1900 przypadków ZRT, wśród których wyodrębniono grupę 121 pacjentów z przerzutami do płuc (6,4%). W tym samym roku Ilgan i wsp. opublikowali pracę dotyczącą roli TK i leczenia 131-I u pacjentów z przerzutami ZRT do płuc, gdzie badaniem objęto 42 (4%) spośród 1023 pacjentów. Nieco starsze doniesienie Casary i wsp. [26] opisywało 134 (7,7%) przypadki przerzutów ZRT do płuc spośród 1726 pacjentów ze ZRT.

Analiza piśmiennictwa poświęconego przerzutom ZRT do płuc wykazuje, że procent występowania przerzutów ZRT do płuc wśród pacjentów Kliniki Endokrynologii jest podobny do częstości występowania tych zmian opisywanych w doniesieniach światowych, choć według różnych źródeł może ona wahać się od 5%-23% [15,54-66].

W grupie badanej większość chorych stanowiły kobiety (75%), co pozostaje w zgodności z danymi literaturowymi [1,5].

7.2. Poziom tyreoglobuliny i scyntygrafia z użyciem ^{131}I

Scyntygrafia całego ciała z użyciem ^{131}I stosowana jest do monitorowania pacjentów z ZRT po leczeniu operacyjnym, podejrzanych o proces wznowy na podstawie podwyższonego poziomu Tg, która jest najbardziej specyficznym i najczulszym markerem wznowy [5, 67,68].

Tyreoglobulina jest glikoproteiną produkowaną przez komórki pęcherzykowe tarczycy, zarówno prawidłowe jak i przez komórki zróżnicowanego raka tarczycy. U pacjentów po tyroidektomii całkowitej jej stężenie nie powinno przekraczać 2 ng/ml. Jeżeli stężenie Tg u tych pacjentów jest podwyższone oznacza to:

1. niedoszczętną strumektomię
2. obecność ektopowej tkanki tarczycowej
3. obecność masy resztkowej nowotworu
4. obecność przerzutów [68]

Tg wytwarzają niemal wszystkie komórki raka pęcherzykowego i brodawkowego, co tłumaczy bardzo niski odsetek wyników fałszywie negatywnych. [70,71,72]. W grupie badanej u pacjentów z rozpoznanym rakiem brodawkowym (n=29) średni poziom Tg wynosił $153,8 \pm 263,6$ ng/ml, natomiast u pacjentów z rakiem pęcherzykowym (n=19) średni poziom tyreoglobuliny wynosił $358,3 \pm 37,60$ ng/ml. Wyniki te pokrywają się z doniesieniami z piśmiennictwa, w którym potwierdzono wyższe stężenie tyreoglobuliny u pacjentów z rakiem pęcherzykowym w porównaniu do pacjentów z rakiem brodawkowym [5,72]. Różnicę tą można wytłumaczyć innymi drogami rozsiewu nowotworowego obu typów raka tarczycy. Rak pęcherzykowy jest nowotworem bardziej agresywnym, naciekającym naczynia krwionośne. Xiaoqi i wsp. na podstawie różnych typów markerów immunohistochemicznych swoistych dla naczyń limfatycznych i krwionośnych dowodzi, że rak pęcherzykowy wykazuje tendencję do naciekania naczyń żylnych [12]. Rak brodawkowy natomiast wykazuje tendencję do rozsiewu drogą naczyń limfatycznych i szerzy się pierwotnie do lokalnych węzłów chłonnych szyi i śródpiersia.

Poziom Tg jest również znacząco wyższy u pacjentów z przerzutami ZRT do kości w porównaniu do pacjentów z przerzutami do płuc. Również u pacjentów z guzkami w płucach o średnicy powyżej 1 cm poziom Tg jest wyższy, w porównaniu do pacjentów ze zmianami drobnoguzkowymi, czy też do pacjentów z negatywnym wynikiem RTG klatki piersiowej. Warto też zwrócić uwagę na to, że stężenie Tg jest podwyższone zarówno u pacjentów z przerzutami wykazującymi wychwyt ^{131}I w WBS, jak i w przypadku przerzutów niejodochwytnych [73].

Jedną z pacjentek zakwalifikowano do badania pomimo niskich stężeń tyreoglobuliny z uwagi na utrzymujące się od lat znacząco podwyższone stężenie przeciwciał przeciw tyreoglobulinie. Obecność tych przeciwciał jest znanym czynnikiem interferującym z oznaczeniami Tg, dlatego w przypadku tym niskiego poziomu Tg nie można było interpretować, jako cechę całkowitego wyleczenia. Rzeczywiście wykonane badania obrazowe wykazały obecność przerzutów do płuc [74].

W grupie badanej poziom Tg różnił się również u pacjentów z dodatnimi i ujemnymi wynikami poterapeutycznej scyntygrafii z użyciem ^{131}I . U pacjentów z ujemnym wynikiem WBS wynosił $248 \pm 366,1$ ng/ml, natomiast u pacjentów z dodatnim wynikiem WBS – $178,6 \pm 240$ ng/ml. Ta różnica w stężeniach ma bezpośrednie przełożenie na rozkład wielkości zmian przerzutowych w obu tych grupach. Według doniesień Schlumbergera i wsp.[5] oraz Bachelot i wsp. [75] 1 g tkanki nowotworowej ZRT zwiększa stężenie tyreoglobuliny w warunkach supresji TSH o 0,5-1,0 ng/ml, natomiast po odstawieniu preparatów L-tyroksyny wartość ta zwiększa się 5-10 –krotnie. W grupie pacjentów z ujemnym wynikiem WBS poterapeutycznej u 19 pacjentów (57,6%) średnica zmian przerzutowych w płucach była równa lub przekraczała 10 mm, u 9 pacjentów wielkość przerzutów wynosiła od 6-9 mm, jedynie u 5 pacjentów zmiany miały wielkość od 2-5mm.

W grupie pacjentów z dodatnim wynikiem WBS pacjenci ze zmianami większymi bądź równymi 10 mm stanowili 31%. Średnica zmian u pozostałych pacjentów wynosiła 2-5 mm u 4 pacjentów i 6-9 mm u 9 pacjentów.

Podsumowując, w grupie pacjentów z ujemnym wynikiem WBS przeważali pacjenci z przerzutami o średnicy równej bądź powyżej 1 cm. W tej grupie łączna masa nowotworu jak i stężenie Tg było wyższe.

Podwyższony poziom Tg, występujący w trakcie substytucji L-tyroksyny u chorych po tyreoidektomii z powodu ZRT powinien prowadzić do dalszej diagnostyki izotopowej z oceną WBS nawet, jeśli inne badania obrazowe nie wykazują odchyłań od normy [5,76].

W przypadku negatywnych wyników scyntygrafii z wykorzystaniem ^{131}I i podwyższonego stężenia Tg, inne metody diagnostyczne takie jak: tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, scyntygrafia kości czy badanie PET/CT z użyciem ^{18}F -FDG powinny być zastosowane celem wykrycia ognisk nowotworowych [77,78,79].

W grupie badanej WBS poterapeutyczna wykazała zmiany przerzutowe w obrębie płuc u 16 pacjentów, u trzech pacjentów stwierdzono współistnienie zmian przerzutowych w obrębie kości i płuc. U dwóch pacjentów wykryto zmiany przerzutowe tylko w obrębie kości. Natomiast u 31 pacjentów scyntygrafia z użyciem ^{131}I nie wykazała ognisk patologicznego wychwytu mimo podwyższonych wartości Tg.

Biorąc pod uwagę rodzaj nowotworu, u pacjentów z rakiem pęcherzykowym w grupie badanej ($n=19$) WBS poterapeutyczna wykazała obecność zmian przerzutowych u 5 pacjentów (26%), w tym u jednego pacjenta zlokalizowane w kośćcu, a u trzech jednocześnie występowały przerzuty do płuc i kości. U pacjentów z rakiem brodawkowym ($n=29$) dodatni wynik poterapeutycznej scyntygrafii całego ciała uzyskano u 12 (41%) pacjentów, u jednego z pacjentów WBS wykazała ogniska przerzutowe w obrębie kości.

Według piśmiennictwa tylko 64% przerzutów raka pęcherzykowego do płuc i 60% raka brodawkowego wychwytuje jod radioaktywny [17]. W grupie badanej mniejszy odsetek jodochwytnych przerzutów może być spowodowany obecnością mniej zróżnicowanych komórek nowotworowych i brakiem wysoko zróżnicowanych komórek wychwytyjących ^{131}I . Zjawisko to nazywane jest odróżnicowaniem, można je zaobserwować w przebiegu kolejnych terapii izotopowych, gdy mimo utrzymujących się podwyższonych stężeń Tg widoczny jest coraz słabszy wychwyt ^{131}I w ogniskach nowotworowych. W cytowanej

pracy grupa badana składała się z pacjentów ze świeżo rozpoznanymi przerzutami ZRT do płuc i w związku z tym prawdopodobnie nie doszło u nich jeszcze do odróżnicowania.

7.3. RTG klatki piersiowej

Badanie RTG klatki piersiowej cechuje się niską czułością detekcji zmian przerzutowych ZRT do płuc. W badanej grupie pozytywny wynik uzyskano jedynie u 54,8% chorych. Podobne wyniki (52,0%) opublikował Lorenzen i wsp. [81] oraz Samuel i wsp. [82]. W niniejszej pracy u pozostałych pacjentów z negatywnym wynikiem badania RTG klatki piersiowej zmiany przerzutowe potwierdzono w badaniu TK z podaniem środka cieniującego. W podgrupie z ujemnym wynikiem RTG przeważały zmiany przerzutowe o śr. poniżej 1 cm.

W grupie badanej porównano poziom stężenia Tg u pacjentów z dodatnim i ujemnym wynikiem RTG klatki piersiowej, uzyskując statystycznie istotną różnicę pomiędzy tymi podgrupami. Średnie stężenie Tg w podgrupie z dodatnim wynikiem RTG było ponad dwukrotnie wyższe w porównaniu do stężenia Tg w grupie z wynikiem negatywnym. Różnicę tą można tłumaczyć większym rozmiarem ognisk przerzutowych wykazanych na zdjęciach RTG, na których ponad 70% miało średnicę ≥ 1 cm, co przekłada się na zwiększenie masy tkanki nowotworowej będącej źródłem Tg [5,74].

Badanie RTG klatki piersiowej nie powinno być stosowane jako jedyna metoda diagnostyki obrazowej do monitorowania pacjentów z ZRT z podejrzeniem przerzutów do płuc, ze względu na niską czułość metody i tendencję raka pęcherzykowego do dawania przerzutów do płuc w postaci mikroguzków (≤ 10 mm) [48]. Jednak w przypadku obecności niejodochwytnych zmian przerzutowych, RTG może wносить dodatkowe informacje istotne dla dalszego postępowania leczniczego [82].

Badania RTG klatki piersiowej nie wykonuje się rutynowo u pacjentów, u których stężenie Tg wynosi poniżej 2 ng/ml, ponieważ wszyscy pacjenci ze zmianami przerzutowymi w płucach widocznymi na zdjęciach RTG klatki piersiowej mają podwyższone stężenie Tg [70,73]. W świetle tych doniesień i wyżej podanych wyników można zasugerować wycofanie ze standardów postępowania zaleceń wykonywania RTG klatki piersiowej u pacjentów z prawidłowym poziomem Tg.

7.4. Tomografia komputerowa klatki piersiowej

Wykonując badanie TK klatki piersiowej u pacjenta z ZRT z podejrzeniem przerzutów do płuc należy zawsze pamiętać o tym, że środek cieniujący podawany podczas badania zawiera duże ilości jodu. Czas potrzebny na zmetabolizowanie całej dawki otrzymanej podczas badania TK z podaniem środka cieniującego to, co najmniej 3 miesiące, dlatego w literaturze zalecane jest wykonywanie tego badania w 6 miesięcy przed planowaną terapią ¹³¹I, gdyż niezmetabolizowany jod osłabia skuteczność terapii ¹³¹I [76].

Dotychczas opublikowano niewielką liczbę prac oceniających wartość TK w diagnostyce przerzutów ZRT do płuc. W jednym z doniesień [48] u 4 z 22 pacjentów z potwierdzonymi scyntygraficznymi przerzutami ZRT do płuc zmiany te nie były uchwytnie w badaniu TK klatki piersiowej. W obecnym badaniu nie stwierdzono przypadków ujemnego wyniku TK u chorych z obecnością przerzutów do płuc w obrazie WBS. Prawdopodobnie związane jest to z różnicami metodologicznymi. W cytowanej pracy stosowano TK bez podania środka cieniującego i przy minimalnej grubości warstwy na poziomie 1mm. W naszym ośrodku wykonywano badanie TK klatki piersiowej w standardowym protokole z podaniem środka cieniującego, a grubość warstwy wyjściowej wynosiła 2,5 mm z przeliczeniem na 0,625 mm.

W badanej grupie porównano średnicę przerzutów uwidoczniionych w TK u chorych z poszczególnymi typami histopatologicznymi ZRT. Wykazano

statystycznie istotną różnicę wielkości przerzutów w raku brodawkowatym i pęcherzykowym (1,44 cm vs. 2,96 cm, $p=0,025$). Różnicę tą można wytłumaczyć faktem, że rak pęcherzykowy szerzy się głównie drogą krwionośną i w związku z tym przerzuty do płuc rozwijają się wcześniej, osiągając większe rozmiary niż w raku brodawkowatym, w którym dominuje limfatyczna droga szerzenia się. Podobne wyniki uzyskał Schlumberger [5].

Według różnych autorów średnica przerzutów ma znaczenie prognostyczne, tzn. pacjenci ze zmianami drobnoguzkowymi (poniżej 1 cm) mają lepsze rokowanie niż pacjenci z większymi zmianami [43,53,84,85].

Casara i wsp. opublikował pracę, w której znaczne lepsze rokowanie co do czasu przeżycia mieli pacjenci ze zmianami drobnoguzkowymi, wychwytyjącymi I131, dlatego tak ważne jest ustalenie wielkości zmian w płucach [26]. Najlepsze wyniki leczenia przerzutów do płuc uzyskuje się u pacjentów z jodochwytnymi zmianami poniżej 5 mm. U pacjentów, u których średnica zmian przekracza 5 mm całkowita remisja jest mało prawdopodobna pomimo wychwyty 131-I. Precyzyjny pomiar przerzutów w płucach umożliwia jedynie badanie TK klatki piersiowej.

W badanej grupie zaobserwowałam tendencje do wzrostu stężenia Tg wraz ze zwiększaniem się wielkości i liczby przerzutów (choć różnice nie osiągnęły znamienności statystycznej). Wynik ten potwierdza zależność stężenia Tg od masy nowotworu cytowany w innych pracach.

Ponadto wykazałam statystycznie istotną różnicę między wielkością przerzutów u kobiet a wielkością przerzutów u mężczyzn ($p=0,0107$). Średnia wielkość przerzutów u kobiet wynosiła 1,32 cm, a u mężczyzn 2,93 cm. Zależność tą można wytłumaczyć tym, że ZRT u mężczyzn przebiega bardziej agresywnie niż u kobiet. Płeć męska uznawana jest za czynnik rokowniczo negatywny [12].

Kolejna statystycznie istotna zależność stwierdzona w grupie badanej dotyczy średnicy zmian przerzutowych w płucach i wieku pacjentów ($p=0,0135$). Średnia wieku pacjentów ze zmianami o średnicy 6-9 mm wynosiła 52,5 lat, natomiast dla zmian ≥ 10 mm – 64,2 lat. Dane te mają swoje odzwierciedlenie w piśmiennictwie [5] – u starszych pacjentów częściej

opisywane są zmiany przerzutowe do płuc przekraczające 5mm średnicy. Podobna korelacja została opisana w pracy Casara i wsp., gdzie średnia wieku dla pacjentów ze zmianami powyżej 10 mm wynosiła 61,9 lat [26].

Wykazałam istotną korelację pomiędzy stężeniem Tg i wiekiem pacjentów. Można to wytłumaczyć częstszym występowaniem zmian powyżej 1 cm u osób powyżej 45 roku życia, co ma swoje odzwierciedlenie w podwyższonym poziomie Tg.

8.0. Wnioski

1. Analiza wyników badań obrazowych (TK i RTG) oraz scyntygrafii poterapeutycznej ^{131}I , wykazały, że tomografia komputerowa klatki piersiowej jest wysoce przydatna do wykrywania przerzutów ZRT do płuc i pozwala na precyzyjne określenie liczby i wielkości zmian przerzutowych w płucach. Tomografia komputerowa pod tym względem przewyższa badanie RTG klatki piersiowej i WBS.
2. Największe ogniska przerzutowe (powyżej 10 mm) stwierdza się u chorych ze szczególnie wysokimi stężeniami Tg (powyżej 200 ng/ml). Występują one głównie u chorych starszych i u chorych z rakiem pęcherzykowym. Zmiany te są stwierdzane również w badaniu RTG klatki piersiowej. Drobne ogniska przerzutowe (poniżej 5 mm) towarzyszą zwykle niższym stężeniom Tg (poniżej 200 ng/ml) i występują przeważnie w młodszym wieku i u chorych z rakiem brodawkowatym. Zmiany te nie są z reguły uchwytnie w badaniu RTG klatki piersiowej.
3. Wynik WBS nie zależy od wielkości przerzutów.
4. Uzyskane wyniki wskazują na konieczność wykonania badania tomografii komputerowej klatki piersiowej u pacjentów z wyraźnie podwyższonymi stężeniami tyreoglobuliny, nawet w przypadku ujemnych wyników scyntygrafii całego ciała i badania rentgenowskiego klatki piersiowej.

9.0. Piśmiennictwo

1. Parkin D.M. , Whelan S.I., Ferlay J. Cancer incidence in five continents Vol.7, IARC Scientific Publication 143, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1997.
2. Ballivet S., Salmi L.R., Dubourdiue D., Bach F., Incidence of thyroid cancer in New Caledonia, South Pacific, during 1985-1992. Am J Epidemiol 1995, 141: 741-746.
3. Truong T., Rougier Y., Dubourdiue D., Guihenneuc-Jouyaux C., Orsi L., Hémon D., Guénel P., Time trends and geographic variations for thyroid cancer in New Caledonia, a very high incidence area (1985-1999). Eur J Cancer Prev. 2007;16(1):62-70.
4. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy. Rekomendacje III Konferencji Naukowej "Rak Tarczycy", Szczyrk 25 marca 2006. Endokrynol Pol 2006; 57: 458-77.
5. Schlumberger M., Pacini F. Thyroid tumors 2003, Editions Nucleon, Paris 2003.
6. Colonna M., Grosclaude P., Remontet L., Schvartz C., Mace-Lesech J., Velten M., Guizard A.V., Tretarre B., Buemi A., Arveux P., Esteve J. Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries. Eur J Cancer 2002; 38: 1762-1768.
7. Delisle M.J., Schvartz C., Theobald S., Maes B., Vaudrey C., Pochart J.M. Les cancers de la thyroïde. Intérêt d'un register régional de 627 patients diagnostiqués, traités et suivis par une même équipe multidisciplinaire. Ann Endocrinol (Paris) 1996; 57: 41-49.

8. Schneider A.B. Ron E. Carcinoma of follicular epithelium: pathogenesis. In *The Thyroid*, Eighth Edition, Braverman L.E., Utiger R.D., Eds, Lippincott, Williams, Wilkins, Philadelphia 2000
9. Franceschi S., Boyle P., Maisonneuve P., La Vecchia C., Burt A.D., Kerr D.J., McFarlane G.J. The epidemiology of thyroid carcinoma. *Critical Reviews in Oncogenesis* 1993; 4: 25-52.
10. Williams E.D., Doniach I., Bjarnason O., Michie W. Thyroid cancer in an iodine rich area. A histopathological study. *Cancer* 1977; 39:215-222.
11. Belfiore A., La Rosa G.L., La Porta G.A., Giuffrida D., Milazzo G., Lupo L., Regalbuto C., Vigneri R. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules; relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med* 1992, 93:363-369.
12. Xiaoqi L., Bing Z., Yulin L., Silverman J.F. Follicular thyroid carcinoma invades venous rather than lymphatic vessels. *Diagn Pathol.* 2010; 5: 8-12.
13. Edge S.B., Byrd D.R., Compton C.C., et al. *AJCC Cancer Staging Manual*, 7th ed. New York: Springer; 2010:1-646.
14. Lopez-Penabad L., Chiu A.C., Hoff A.O., Schultz P., Gaztambide S., Ordoñez N.G., Sherman S.I. Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003; 97(5):1186-94.
15. Ruegamer J.J., Hay I.D., Bergstralh E.J., Ryan J.J., Offord K.P., Gorman C.A. Distant metastases in differentiated thyroid carcinoma: a multivariate analysis of prognostic variables. *J Clin Endocrinol Metab.* 1988; 67(3):501-8.

16. Samaan N.A., Schultz P.N., Hickey R.C., Goepfert H., Haynie T.P., Johnston D.A., Ordonez N.G. The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinomas: a retrospective review of 1599 patients.
J Clin Endocrinol Metab. 1992; 75(3):714-20.
17. Samaan N.A., Schultz P.N., Haynie T.P., Ordonez N.G. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients.
J Clin Endocrinol Metab. 1985; 60(2):376-80.
18. Mazzaferri E.L. Management of a solitary thyroid nodule.
N Engl J Med. 1993; 328(8):553-9.
19. Pingpank J.F. Jr, Sasson A.R., Hanlon A.L., Friedman C.D., Ridge J.A. Tumor above the spinal accessory nerve in papillary thyroid cancer that involves lateral neck nodes: a common occurrence.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2002; 128(11):1275-8.
20. Cooper D.S., Doherty G.M., Haugen B.R., Kloos R.T., Lee S.L., Mandel S.J., Mazzaferri E.L., McIver B., Pacini F., Schlumberger M., Sherman S.I., Steward D.L., Tuttle R.M. American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid. 2009; 19(11):1167-214.
21. Podnos Y.D., Smith D., Wagman L.D., Ellenhorn J.D. The implication of lymph node metastasis on survival in patients with well-differentiated thyroid cancer.
Am Surg. 2005; 71(9):731-4.
22. Farahati J., Reiners C., Stuschke M., Müller S.P., Stüben G., Sauerwein W., Sack H. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). Cancer. 1996; 77(1):172-80.

23. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F., Parmentier C.
Treatment of distant metastases of differentiated thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest.* 1995; 18(2):170-2.
24. Sisson J.C., Giordano T.J., Jamadar D.A., Kazerooni E.A., Shapiro B., Gross M.D., Zempel S.A., Spaulding S.A. 131-I treatment of micronodular pulmonary metastases from papillary thyroid carcinoma. *Cancer.* 1996; 78(10):2184-92.
25. Brown A.P., Greening W.P., McCready V.R., Shaw H.J., Harmer C.L.
Radioiodine treatment of metastatic thyroid carcinoma: the Royal Marsden Hospital experience. *Br J Radiol.* 1984; 57(676):323-7.
26. Casara D., Rubello D., Saladini G., Masarotto G., Favero A., Girelli M.E., Busnardo B. Different features of pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: natural history and multivariate statistical analysis of prognostic variables.
J Nucl Med. 1993;34(10):1626-31.
27. Koike E., Noguchi S., Yamashita H., Murakami T., Ohshima A., Kawamoto H., Yamashita H. Ultrasonographic characteristics of thyroid nodules: prediction of malignancy.
Arch Surg. 2001; 136(3):334-7.
28. Layfield L.J., Cibas E.S., Gharib H., Mandel S.J. Thyroid aspiration cytology: current status. *CA Cancer J Clin.* 2009; 59(2):99-110.
29. Baloch Z.W., Cibas E.S., Clark D.P., Layfield L.J., Ljung B.M., Pitman M.B., Abati A. The National Cancer Institute Thyroid fine needle aspiration state of the science conference: a summation.
Cytojournal. 2008 (7); 5-6.
30. Jin J., Machekano R., McHenry C.R. The utility of preoperative serum thyroid-stimulating hormone level for predicting malignant nodular thyroid disease. *Am J Surg.* 2010; 199(3):294-7; discussion 298.

31. Haymart M.R., Repplinger D.J., Levenson G.E., Elson D.F., Sippel R.S., Jaume J.C., Chen H. Higher serum thyroid stimulating hormone level in thyroid nodule patients is associated with greater risks of differentiated thyroid cancer and advanced tumor stage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(3):809-14.
32. Ruchała M., Szczepanek E. Thyroid ultrasound – a piece of cake? *Pol J Endocrinol* 2010; 61:330-44.
33. Ruchała M. red. Atlas ultrasonografii tarczycy w aspekcie praktycznym. Termedia Wydawnictwa Medyczne Poznań 2012, Wydanie I.
34. Yang J., Schnadig V., Logrono R., Wasserman P.G. Fine-needle aspiration of thyroid nodules: a study of 4703 patients with histologic and clinical correlations. *Cancer* 2007; 111(5):306-15.
35. Ezzat S., Sarti D.A., Cain D.R., Braunstein G.D. Thyroid incidentalomas. Prevalence by palpation and ultrasonography. *Arch Intern Med.* 1994; 154(16):1838-40.
36. Ito Y., Uruno T., Nakano K., Takamura Y., Miya A., Kobayashi K., Yokozawa T., Matsuzuka F., Kuma S., Kuma K., Miyauchi A. An observation trial without surgical treatment in patients with papillary microcarcinoma of the thyroid. *Thyroid.* 2003; 13(4):381-7.
37. Tan G.H., Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med.* 1997; 126(3):226-31.
38. Chan B.K., Desser T.S., McDougall I.R., Weigel R.J., Jeffrey R.B. Jr. Common and uncommon sonographic features of papillary thyroid carcinoma. *J Ultrasound Med.* 2003; 22(10):1083-90.
39. Tuttle R.M., Kloos R.T., Sherman S.I., Waugespack S.G. Writing Committee Members National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology Thyroid Carcinoma, Version 2.2012, NCCN. Org.

40. Jarzab B., Sporny S., Lange D., Włoch J., Lewiński A. Diagnostyka i leczenie raka tarczycy – rekomendacje polskie. *Pol J Endocrinol* 2010; 61: 518-68.
41. Jonklaas J., Cooper D.S., Ain K.B., Bigos T., Brierley J.D., Haugen B.R., Ladenson P.W., Magner J., Ross D.S., Skarulis M.C., Steward D.L., Maxon HR, Sherman SI; National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group. Radioiodine therapy in patients with stage I differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2010; 20(12):1423-4.
42. Iyer N.G., Morris L.G., Tuttle R.M., Shaha A.R., Ganly I. Rising incidence of second cancers in patients with low-risk (T1N0) thyroid cancer who receive radioactive iodine therapy. *Cancer* 2011; 117(19):4439-46..
43. Pacini F., Cetani F., Miccoli P., Mancusi F., Ceccarelli C., Lippi F., Martino E., Pinchera A. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg.* 1994; 18(4):600-4.
44. Němec J., Zamrazil V., Pohunková D., Röhling S. Radioiodide treatment of pulmonary metastases of differentiated thyroid cancer. Results and prognostic factors. *Nuklearmedizin* 1979; 18(2):86-90.
45. Schlumberger M., Challeton C., De Vathaire F., Travagli J.P., Gardet P., Lumbroso J.D., Francese C., Fontaine F., Ricard M., Parmentier C. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 1996; 37(4):598-605.
46. Dinneen S.F., Valimaki M.J., Bergstralh E.J., Goellner J.R., Gorman C.A., Hay I.D. Distant metastases in papillary thyroid carcinoma: 100 cases observed at one institution during 5 decades. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(7):2041-5.
47. Ronga G., Filesi M., Montesano T., Di Nicola A.D., Pace C., Travascio L., Ventroni G., Antonaci A., Vestri A.R. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2004; 48(1):12-9.

48. Ilgan S., Karacalioglu A.O., Pabuscu Y., Atac G.K., Arslan N., Ozturk E., Gunalp B., Ozguven M.A. Iodine-131 treatment and high-resolution CT: results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31(6):825-30.
49. Hod N., Hagag P., Baumer M., Sandbank J., Horne T. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults: evaluation of response to treatment. *Clin Nucl Med*. 2005; 30(6):387-90.
50. Wang W., Larson S.M., Tuttle R.M., Kalaigian H., Kolbert K., Sonenberg M., Robbins R.J. Resistance of [18f]-fluorodeoxyglucose-avid metastatic thyroid cancer lesions to treatment with high-dose radioactive iodine. *Thyroid*. 2001; 11(12):1169-75
51. Sarlis N.J. Metastatic thyroid cancer unresponsive to conventional therapies: novel management approaches through translational clinical research. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2001; 1(2):103-15.
52. Sugitani I., Fujimoto Y., Yamamoto N. Papillary thyroid carcinoma with distant metastases: survival predictors and the importance of local control. *Surgery*. 2008; 143(1):35-42.
53. Ronga G., Filesi M., Montesano T., Di Nicola A.D., Pace C., Travascio L., Ventroni G., Antonaci A., Vestri A.R. Lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. A 40 years' experience. *Q J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 48(1):12-9.
54. Mazzaferri E.L. Papillary thyroid carcinoma: factors influencing prognosis and current therapy. *Semin Oncol*. 1987; 14(3):315-32.
55. DeGroot L.J., Kaplan E.L., McCormick M., Straus F.H. Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71(2):414-24.
56. Tubiana M., Schlumberger M., Rougier P., Laplanche A., Benhamou E., Gardet P., Caillou B., Travagli J.P., Parmentier C. Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985; 55(4):794-804.

57. McConahey W.M., Hay I.D., Woolner L.B., van Heerden J.A., Taylor W.F. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc.* 1986; 61(12):978-96.
58. Samaan N.A., Maheshwari Y.K., Nader S., Hill C.S. Jr, Schultz P.N., Haynie T.P., Hickey R.C., Clark R.L., Goepfert H., Ibanez M.L., Litton C.E. Impact of therapy for differentiated carcinoma of the thyroid: an analysis of 706 cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 56(6):1131-8.
59. Tennvall J., Biörklund A., Möller T., Ranstam J., Akerman M. Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer* 1986; 57(7):1405-14.
60. Simpson W.J., Panzarella T., Carruthers J.S., Gospodarowicz M.K., Sutcliffe S.B. Papillary and follicular thyroid cancer: impact of treatment in 1578 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988; 14(6):1063-75.
61. Thoresen S.O., Akslen L.A., Glatte E., Haldorsen T., Lund E.V., Schoultz M. Survival and prognostic factors in differentiated thyroid cancer- a multivariate analysis of 1,055 cases. *Br J Cancer.* 1989; 59(2):231-5.
62. Pochin EE. Prospects from the treatment of thyroid carcinoma with radioiodine. *Clin Radiol.* 1967; 18(2):113-25.
63. Hoie J., Stenwig A.E., Kullmann G., Lindegaard M. Distant metastases in papillary thyroid cancer. A review of 91 patients. *Cancer.* 1988; 61(1):1-6.
64. Marcocci C., Pacini F., Elisei R., Schipani E., Ceccarelli C., Miccoli P., Arganini M., Pinchera A. Clinical and biologic behavior of bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1989; 106(6):960-6.

65. Schlumberger M., Tubiana M., De Vathaire F., Hill C., Gardet P., Travagli J.P., Fragu P., Lumbroso J., Caillou B., Parmentier C. Long-term results of treatment of 283 patients with lung and bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 63(4):960-7.
66. Casara D., Rubello D., Saladini G., Gallo V., Masarotto G., Busnardo B. Distant metastases in differentiated thyroid cancer: long-term results of radioiodine treatment and statistical analysis of prognostic factors in 214 patients. *Tumori* 1991; 77(5):432-6.
67. Pacini F., Schlumberger M., Dralle H., Elisei R., Smit J.W., Wiersinga W.; European Thyroid Cancer Taskforce. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol.* 2006; 154(6):787-803.
68. Harish K. Thyroglobulin: current status in differentiated thyroid carcinoma (review). *Endocr Regul.* 2006; 40(2):53-67.
69. Van Herle A.J., Uller R.P., Matthews N.I., Brown J. Radioimmunoassay for measurement of thyroglobulin in human serum. *J Clin Invest.* 1973; 52(6):1320-7
70. Pacini F. Follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29 Suppl 2:S492-6
71. Demers L.M., Spencer C.A. Laboratory medicine practice guidelines: laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Clin Endocrinol.* 2003; 58(2):138-40.
72. Schlumberger M.J. Papillary and follicular thyroid carcinoma. *N Engl J Med* 1998; 338(5):297-306.
73. Schlumberger M., Baudin E. Serum thyroglobulin determination in the follow-up of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol.* 1998; 138(3):249-52.

- 74.Spencer C, Petrovic I, Fatemi S. Current thyroglobulin autoantibody (TgAb) assays often fail to detect interfering TgAb that can result in the reporting of falsely low/undetectable serum Tg IMA values for patients with differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(5):1283-91.
- 75.Bachelot A., Cailleux A.F., Klain M., Baudin E., Ricard M., Bellon N., Caillou B., Travagli J.P., Schlumberger M. Relationship between tumor burden and serum thyroglobulin level in patients with papillary and follicular thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2002; 12(8):707-11.
- 76.Schmallfuss I.M., Amdur R.J., Villaret D.B., Mazzaferri E.L. Computerized Tomography (CT) and Magnetic Resonance (MR) imaging of thyroid cancer. Amdur RJ, Mazzaferri EL. *Editors Essentials of Thyroid Cancer Management* © 2005 Springer Science + Business Media Inc.
- 77.Schlumberger M., Mancusi F., Baudin E., Pacini F. 131-I therapy for elevated thyroglobulin levels. *Thyroid.* 1997; 7(2):273-6.
- 78.Wang W., Macapinlac H., Larson S.M., Yeh S.D., Akhurst T., Finn R.D., Rosai J., Robbins R.J. [18F]-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(7):2291-302.
- 79.Petrich T., Börner A.R., Otto D., Hofmann M., Knapp W.H. Influence of rhTSH on [(18)F]fluorodeoxyglucose uptake by differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002; 29(5):641-7.
- 80.Grünwald F., Källicke T., Feine U., Lietzenmayer R., Scheidhauer K., Dietlein M., Schober O., Lerch H., Brandt-Mainz K., Burchert W., Hiltermann G., Cremerius U., Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med.* 1999; 26(12):1547-52.

81. Lorenzen J., Beese M., Mester J., Brumma K., Beyer W., Clausen M. Chest X ray: routine indication in the follow-up of differentiated thyroid cancer? *Nuklearmedizin*. 1998; 37(6):208-12.
82. Samuel A.M., Rajashekharrao B., Shah D.H. Pulmonary metastases in children and adolescents with well-differentiated thyroid cancer. *J Nucl Med*. 1998; 39(9):1531-6.
83. Somboonporn C., Simthamnimit P., Puttharak W., Tumsatan P., Ngamjarus C., Roysri K. Role of chest radiography in the diagnosis and follow-up of pulmonary metastasis in differentiated thyroid cancer. *J Med Assoc Thai*. 2010; 93 Suppl 3:S52-60.
84. Massin J.P., Savoie J.C., Garnier H., Guiraudon G., Leger F.A., Bacourt F. Pulmonary metastases in differentiated thyroid carcinoma. Study of 58 cases with implications for the primary tumor treatment. *Cancer*. 1984; 53(4):982-92.
85. Schlumberger M., Arcangioli O., Piekarski J.D., Tubiana M., Parmentier C. Detection and treatment of lung metastases of differentiated thyroid carcinoma in patients with normal chest X-rays. *J Nucl Med*. 1988; 29(11):1790-4.

10.0. Streszczenie

Wprowadzenie. Zróżnicowany rak tarczycy jest najczęściej występującym nowotworem złośliwym narządów dokrewnych. Stanowi on 1% nowotworów złośliwych. W Polsce zapadalność na raka tarczycy w skali roku wynosi 4,1 przypadków /100 000 wśród kobiet i 1,8 wśród mężczyzn. Przerzuty odległe ZRT spotykane są rzadko, występują u 5% do 23% pacjentów z rozpoznanym ZRT. W piśmiennictwie istnieje ograniczona ilość danych dotyczących diagnostyki obrazowej przerzutów ZRT do płuc.

Cel. Głównym celem pracy była ocena przydatności zdjęć rentgenowskich klatki piersiowej, tomografii komputerowej oraz poterapeutycznej scyntygrafii całego ciała ^{131}I do oceny przerzutów zróżnicowanego raka tarczycy do płuc. Ponadto w pracy zbadano zależność markera ZRT (tyreoglobuliny) od wielkości zmian przerzutowych oraz od wyników badań obrazowych (RTG i TK) i scyntygrafii poterapeutycznej ^{131}I .

Materiał i metody. Badaniem objęto chorych hospitalizowanych w Klinice Endokrynologii Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego Karola Marcinkowskiego w latach 2005-2011. Spośród 767 pacjentów z rozpoznanym ZRT do badania zakwalifikowano 52 chorych (39 kobiet i 13 mężczyzn) z przerzutami do płuc. Podejrzenie przerzutów odległych u pacjentów zakwalifikowanych do badania postawiono na podstawie podwyższonego poziomu Tg w warunkach stymulacji TSH endo – lub egzogennej, u jednej pacjentki podejrzenie odległych zmian przerzutowych postawiono na podstawie znacznie podwyższonych wartości aTg (4000). Stężenie tyreoglobuliny w warunkach stymulacji powyżej 2 ng/ml, zgodnie z zaleceniami polskimi uznawano za nieprawidłowe. Obecność zmian przerzutowych w obrębie płuc potwierdzono u wszystkich pacjentów w badaniu KT klatki piersiowej wykonanym w Pracowni Tomografii Komputerowej Ośrodka Diagnostyki Obrazowej Szpitala Klinicznego UM w Poznaniu.

Wyniki: Największe ogniska przerzutowe (powyżej 10 mm) stwierdza się u chorych ze szczególnie wysokimi stężeniami Tg (powyżej 200 ng/ml).

Występują one głównie u chorych starszych i u chorych z rakiem pęcherzykowym. Zmiany te są stwierdzane również w badaniu RTG klatki piersiowej. Drobne ogniska przerzutowe (poniżej 5 mm) towarzyszą zwykle niższym stężeniom Tg (poniżej 200 ng/ml) i występują przeważnie w młodszych wieku i u chorych z rakiem brodawkowatym. Zmiany te nie są z reguły uchwytne w badaniu RTG klatki piersiowej. Wynik WBS nie zależy od wielkości przerzutów. Wychwyt ^{131}I w ogniskach przerzutowych obserwuje się zarówno w zmianach drobnoguzkowych jak i w dużych przerzutach (powyżej 10 mm). Część ognisk przerzutowych nie wykazuje wychwytu ^{131}I niezależnie od wielkości zmian uwidocznionych w TK.

Wnioski: Uzyskane wyniki wskazują na konieczność wykonania badania tomografii komputerowej klatki piersiowej u pacjentów z wyraźnie podwyższonymi stężeniami tyreoglobuliny, nawet w przypadku ujemnych wyników scyntygrafii całego ciała i badania rentgenowskiego klatki piersiowej.