

SCINTIGRAFSKA DIJAGNOSTIKA MALIGNIH TUMORA ŠTITASTE ŽLEZDE

Ivana Žagar

Sažetak: Rad predstavlja kratak revijalni osvrt na ulogu pojedinih radiofarmaka u scintigrafskoj dijagnostici malignih tumora štitaste žlezde. Naglašena je pouzdanost i specifičnost scintigrafije celog tela sa radioaktivnim ^{131}I i određivanja koncentracije Tg u serumu u detekciji rezidualnog ili metastatskog tireoidnog tkiva kod bolesnika sa diferentovanim karcinomima štitaste žlezde. Ističu se prednosti, efikasnost i sigurnost rekombinantnog humanog TSH u stimulaciji nakupljanja ^{131}I i sekrecije Tg, u okviru kliničkog praćenja bolesnika sa diferentovanim karcinomima štitaste žlezde i planiranja njihove terapije. Sažeto su dati scintigrafskog otkrivanja i praćenja efekata lečenja medulskog karcinoma štitaste žlezde pomoću alkalnog (petovalentnog) oblika DMSA i sa ^{131}I -MIBG. Ukazano je na mesto obeleženih analoga somatostatina u dijagnostici medulskog karcinoma štitaste žlezde. Istaknuta je uloga ^{18}F -FDG-PET u detekciji recidivantnih ili metastatskih malignih tumora štitaste žlezde koji se nisu mogli prikazati konvencionalnim scintigrafskim tehnikama.

Ključne reči: Diferentovani karcinomi štitaste žlezde, scintigrafija celog tela, ^{131}I , thyroglobulin, humani rekombinantni TSH, ^{124}I -PET, medulski karcinom štitaste žlezde, $^{99\text{mTc}}$ (V)-DMSA, Octreoscan, ^{18}F -FDG-PET.

Summary: The paper reviews briefly the role of various radiopharmaceuticals for scintigraphic diagnosis and follow-up of thyroid malignancies. The emphasis is given to thyroglobuline quantification and ^{131}I whole-body scintigraphy as specific and accurate methods in the follow up of differentiated thyroid cancer. Recombinant human TSH is introduced as a promising, safe and effective method to stimulate ^{131}I uptake and Tg secretion without the disadvantages of induced hypothyroidism. High sensitivity and specificity of $^{99\text{mTc}}$ (V)-DMSA scintigraphy is pointed out, both for detection of primary medullary thyroid carcinoma and follow-up of clinically apparent and occult recurrence of the disease, as well as the limited role of ^{131}I -MIBG and Octreoscan imaging of MCT. ^{18}F -FDG-PET is described as especially useful for revealing ^{131}I non-avid cervicomedial thyroid carcinoma metastases with aggressive clinical behaviour.

Key words: Differentiated thyroid cancer, whole-body scintigraphy, ^{131}I , thyroglobuline, recombinant human TSH, ^{124}I -PET, medullary thyroid carcinoma, $^{99\text{mTc}}$ (V)-DMSA, Octreoscan, ^{18}F -FDG-PET.

Institut za nuklearnu medicinu KCS, Beograd
Institut za nuklearnu medicinu KCS
Višegradska 26, 11000 Beograd
Telefon: 361-7777, l. 3448
Telefax: 361-5625
E-mail: han@tehnicom.net

Nuklearnomedicinski metodi imaju značajno mesto u dijagnostici i terapiji malignih tumora štitaste žlezde. Ispitivanje karcinoma štitaste žlezde počinje razjašnjavanjem prirode nodusne strume. Kliničko iskustvo pokazuje da se u 1,3 do 37,5% solitarnih palpabilnih nodusa u štitastoj žlezdi nalazi karcinom. U dijagnostici malignih tumora štitaste žlezde scintigrafija pomoću ^{99m}Tc -pertehnetata predstavlja komplementarni dijagnostički metod u sklopu anamneze, kliničkog nalaza i ehotomografskog i funkcionog „in vitro” ispitivanja. Na scintigramima načinjenim sa ^{99m}Tc -pertehnetatom, hipofunkcioni i afunkcioni nodusi, naročito ukoliko su i hipohogeni, pobuđuju sumnju na malignitet i indikacija su za ciljanu punkciju tankom iglom uz citopatološku analizu. Učestalost malignih tumora štitaste žlezde u hipofunkcionim i afunkcionim nodusima je varijabilna, najčešće između 10 do 30%.

Folikulski i papilarni karcinomi štitaste žlezde čine oko 80% svih malignih tumora štitaste žlezde. To su visokodiferentovani tumori, koji akumuliraju i metabolišu radioaktivni jod (^{131}I), pa se zato jedino oni mogu detektovati i lečiti tim radionuklidom. Kako zdravo tireoidno tkivo ima veći metabolički potencijal od neoplastičnog, to se primarni diferentovani maligni tumori štitaste žlezde u prisustvu zdravog tireoidnog tkiva, na scintigramima načinjenim sa ^{131}I tek izuzetno mogu prikazati kao funkcioni ili hiperfunkcioni čvorovi. Preoperativno, uvećanje limfnih žlezda na vratu pobuđuje sumnju na lokoregionalno metastatsko širenje tumora, koje je češće u papilarnom nego u folikulskom karcinomu i scintigrafski se, češće pomoću pertehnetata nego pomoću radioaktivnog ^{131}I , može potvrditi nalazom fokusa nefiziološkog nakupljanja radionuklida.

Detekcija **metastaza diferentovanih karcinoma** štitaste žlezde radioaktivnim ^{131}I po pravilu se sprovodi postoperativno, posle totalne ili gotovo totalne tireidektomije. Nakon odstranjenja normalnog tireoidnog tkiva prestaje „krađa” radioaktivnog joda, koji se pre operacije pretežno nakupljao u zdravom tireoidnom tkivu. Pod dejstvom endogenog tireostimulativnog hormona metastaze se „probude” i postaju metabolički aktivne. Udaljene metastaze najčešće su u kostima i plućima, ali je njihova incidenca u vreme otkrivanja tumora samo oko 4 do 6%. Regionalne metastaze znatno su češće i sreću se u preko 30% bolesnika.

Četiri do šest sedmica nakon opsežnog operativnog zahvata („near totalne” tireidektomije, kojom se odstranjuje najveći deo tireoidnog tkiva i izmenjeni regionalni limfni čvorovi, a čuvaju paratireoidne žlezde i štite rekurentni nervi) određuje se koncentracija hormona štitaste žlezde, TSH i tireoglobulina u serumu. Scintigrafija čitavog tela (parcijalni „ciljani” planarni snimci glave i vrata, sredogruda i grudnog koša, trbuha, karlice i ekstremiteta) sprovodi se 48 sati posle peroralne aplikacije 74-148 MBq radiokativnog ^{131}I . Ukoliko je hirurško lečenje bilo dovoljno radikalno, hormonska ispitivanja ukazaće na manifestnu hipotireozu, a niskonormalna koncentracija tireoglobulina u serumu na odsustvo neoplastičnog tkiva u organizmu. Scintigrafski se tada mogu prikazati jedino veći ili manji postoperativni ostaci

normalnog tireoidnog tkiva na vratu. Ukoliko, međutim, neoplastično tkivo postoji na mestu primarnog rasta ili u regionalnim limfnim čvorovima ili udaljenim sekundarnim depozitima, koncentracija tireoglobulina je visoka, a na parcijalnim scintigramima celog tela tumorsko tkivo prikazuje se kao pojedinačni ili multipli fokusi intenzivnog nakupljanja radionuklida. Scintigrafsko ispitivanje uvek treba dopuniti merenjem procenta vezivanja aplikovane doze (fiksacije) radionuklida u detektovanim promenama, pomoću kolimisane scintilacione sonde.

Ukoliko je izvršena samo parcijalna tireoidektomija (lobektomija sa istmektomijom) pa je postoperativno zaostalo puno normalnog tireoidnog tkiva, tumorsko tkivo se ne može prikazati čak i ako postoji, pa se tada od scintigrafije čitavog tela radioaktivnim ¹³¹I i planiranja daljih terapijskih postupaka sa ovim radionuklidom odustaje.

Indikaciju za primenu ablativne doze (2.8 do 5.5 GBq) radioaktivnog ¹³¹I predstavlja vizualizacija ostataka normalnog tireoidnog tkiva, u kojima se akumuliralo više od 0,5% aplikovane dijagnostičke doze radioaktivnog joda. Davanjem ablativne doze postiže se destrukcija postoperativno preostalog normalnog tireoidnog tkiva i omogućuje osetljivija detekcija eventualno prisutnog neoplazmatskog tkiva na sledećim scintigrafskim kontrolama.

Nalaz jod-avidnih fokusa neoplazmatskog tkiva na postoperativnom scintigramu čitavog tela (na mestu primarnog tumora, u regionalnim limfnim čvorovima i/ili udaljenim sekundarnim depozitima), indikacija je za aplikovanje tumorske doze radioaktivnog ¹³¹I (5.55 do 7.4 GBq).

Scintigram čitavog tela ponavlja se tri do četiri dana po davanju terapijske doze ¹³¹I. Cilj ovog ispitivanja je detekcija metastaza koje su malog dijametra, ili oskudno nakupljaju radionuklid, pa se nisu mogle vizualizovati dijagnostičkom dozom radioaktivnog ¹³¹I.

Nasuprot relativno niskog mortaliteta pacijenata sa diferentovanim karcinomima štitaste žlezde, učestalost recidiva je 30 do 35% tokom prvih 30 godina (od čega 2/3 tokom prve dekade) posle inicijalne terapije. Zbog toga su temeljne periodične kontrole ovih pacijenata neophodne, a opseg i učestalost ispitivanja zavisi i od individualnih faktora rizika, kao što su životna dob, obim hirurškog zahvata, ili karakteristike primarnog tumora (dimenzije, histopatološki tip, stepen lokalne invazivnosti, prisustvo/odsustvo metastaza ili multifokalnosti). **Periodične kliničke kontrole** (prva od njih godinu dana posle totalne tireoidektomije, ablativne ili tumorske terapijske doze ¹³¹I) podrazumevaju obustavljanje supstituciono-supresivne terapije sintetskim preparatom L-tiroksina tokom 6 sedmica (tokom 4 sedmice bolesniku se daje čisti preparat trijodotironina, a potom se i on obustavlja), određivanje koncentracije koncentracije tireoidnih hormona, TSH i tireoglobulina u serumu i kontrolni scintigram celog tela sa ¹³¹I. Terapija sintetskim preparatom L-tiroksina obustavlja se da bi se podstakla endogena sekrecija TSH i funkcionalna aktivnost eventualnog rezidualnog ili metastatskog tireoidnog tkiva (odnosno sinteza Tg i stepen fiksacije ¹³¹I).

Koncentracija tireoglobulina (Tg, glikoproteina koji sintetišu i sekretuju kao normalni tireociti i neoplastične ćelije), posle totalne tireoidektomije trebalo bi da bude nemerljiva, a njeno određivanje u serumu naročito je korisno kao indikator ranog recidiva tumora koji još nije detektabilan na scintigramu celog tela sa 131-I. Vizualizacija rezidualnog normalnog tireoidnog ili neoplastičnog tkiva na kontrolnom scintigramu indikacija je za davanje nove terapijske doze, a u preciznijoj proceni karakteristika detektovanog tkiva uzimaju se u obzir i rezultati primene drugih vizualizacionih metoda (radiografije grudnog koša, kompjuterizovane tomografije i magnetne rezonancije). Odsustvo detektabilnog normalnog tireoidnog ili tumorskog tkiva uz nemerljivi Tg, ukazuje na potpuni terapijski efekat. Scintigrafiju celog tela pomoću 131-I bi, u okviru programa kliničko-laboratorijskih kontrola pacijenata sa diferentovanim karcinomom štitaste žlezde, tokom prvog petogodišnjeg perioda po aplikaciji poslednje terapijske doze radioaktivnog joda, trebalo sprovoditi jednom godišnje (1,2,3).

Mada je obustavljanje supstituciono-supresione terapije preduslov pouzdanog kliničkog praćenja pacijenata sa diferentovanim karcinomima štitaste žlezde, u nekih pacijenata endogeni odgovor TSH nije adekvatan, ili propratna oboljenja predstavljaju relativnu ili apsolutnu kontraindikaciju za obustavljanje terapije L-tiroksinom. Osim toga, postoje dokazi da produžena TSH stimulacija može ubrzati rast tumora, a u mnogih pacijenata produžena, klinički manifestna hipotireoza znatno ometa radnu sposobnost i kvalitet života.

Alternativu obustavljanju supstituciono-supresione terapije sintetskim preparatima L-tiroksina, koja obezbeđuje senzitivnost scintigrafskog snimanja celog tela sa 131-I i određivanja koncentracije Tg, predstavlja egzogena stimulacija pomoću TSH. Primena bovinog TSH napuštena je zbog alergijskih reakcija i stvaranja neutrališućih antitela kako protiv bovinog tako i humanog TSH, a primena humanog TSH, dobijenog kao nusprodukt prečišćavanja humanog hormona rasta, napuštena je zbog potencijalnog rizika prenošenja Creutzfeld-Jakobove bolesti.

Biohemijske osobine **visokoprečišćenog oblika humanog rekombinantnog TSH** (*Thyrogen*[®]) kompatibilne su sa osobinama humanog pituitarnog TSH. Njegovo vezivanje za TSH receptore, kako na normalnim tireocitima tako i u tumorskom tkivu, stimuliše nakupljanje i organifikaciju joda i sintezu i sekreciju Tg, T3 i T4; srednje vreme poluelinacije mu je 22±9 sati, a srednja maksimalna koncentracija od 116±38 mU/L postiže se 13±8 sati posle intramuskularnog davanja 0,9 mg Thyrogen-a. Preparat se može aplikovati ili kao dve uzastopne dnevne pojedinačne doze, ili kao tri pojedinačne dnevne doze (0,9 mg, i.m) na 72 sata. Srednja koncentracija TSH u serumu 12 sati posle prve injekcije je 110 mU/L, a posle druge 180 mU/l. Doza 131-I daje se (per os) 24 sata posle poslednje doze Thyrogen-a, a scintigrafija celog tela sprovodi se po uobičajenom protokolu.

Rezultati primene opisanog protokola u kliničkom ispitivanju preko 400 bolesnika sa diferentovanim karcinomima štitaste žlezde pokazali su da je:

– uz „cutoff” vrednost koncentracije Tg u serumu 2.5 ng/mL, osetljivost otkrivanja aberantnog ili tumorskog tkiva u tireoidnom regionu kombinacijom određivanja tog tumorskog markera i scintigrafije celog tela je 93%, a metastatske bolesti 100%;

– dijagnostička pouzdanost protokola komparabilna sa senzitivnošću Tg i scintigrafije celog tela sa ^{131}I u uslovima endogene TSH stimulacije (obustavljene supstituciono-supresione terapije);

– primena Thyrogen-a značajno je povećala senzitivnost Tg kao dijagnostičkog parametra u bolesnika na supstituciono-supresionoj terapiji, pojednostavila i skratila protokol periodičnih kliničkih kontrola, a s obzirom na tek kratkotrajno povećanje koncentracije TSH u serumu minimizira rizik ubrzanog rasta neoplastičnog tkiva;

– kvalitet života ispitanika neizmenjen.

Smatra se da humani rekombinantni TSH može doprineti efikasnosti aplikacije ablativnih ili tumorskih doza ^{131}I (3).

Nedavna uporedna scintigrafska ispitivanja sa ^{131}I i **pozitronskom emisijom tomografijom (PET) sa ^{124}I** pokazala su da ^{124}I -PET može doprineti preciznijoj proceni: funkcionog volumena tumora, postignute apsorbovane doze radionuklida u tumoru, doprinosu beta- i gama-komponente toj apsorbovanoj dozi, a time i efikasnosti lečenja diferentovanih karcinoma štitaste žlezde radioaktivnim ^{131}I (4).

Medulski karcinom štitaste žlezde (MCT) potiče od zrelih parafolikulskih („C”) ćelija i čini oko 10% svih malignih tumora štitaste žlezde. Javlja se sporadično, najčešće tokom pete ili šeste decenije života, ili kao nasledno, porodično oboljenje kod mladih osoba. Nasleđuje se autosomno dominantnim genom i često udružen s tumorima drugih endokrinih žlezda. Ćelije MCT nemaju sposobnost selektivnog nakupljanja ^{131}I .

Za scintigrafsku vizualizaciju MCT do sada su sa varijabilnom pouzdanošću korišćeni različiti radiofarmaci: ^{201}Tl , metajodobenzilguanidin obeležen ^{123}I ili ^{131}I (MIBG), anti-CEA-monoklonska antitela, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI. Ohta i saradnici prvi su primenili **$^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA**. Pretpostavlja se da se ovaj oblik radiofarmaka, koji se priprema dodavanjem dektroze i bikarbonatnog pufera dimerkaptosukcinilnoj kiseline (DMSA) i sadrži pentavalentno tehnećijumsko jezgro slično fosfatnom jonu, nakuplja najverovatnije u kalcifikovanim delovima MCT. Tačan mehanizam akumulacije alkalnog DMSA u MCT i drugim tumorima nije poznat (5). Parcijalni scintigrami čitavog tela u anteriornoj i posteriornoj, a po potrebi i bočnim i polukosim pozicijama ispitanika, koji obuhvataju regione glave i vrata, grudnog koša, trbuha, karlice i ekstremiteta, načine se 30 minuta i 2 do 4 sata posle intravenskog ubrizgavanja 370-555 MBq $^{99\text{m}}\text{Tc(V)}$ -DMSA. Primarni tumor se na scintigramima prikazuje kao pojedinačne ili multifokalne zone intenzivne akumulacije radiofarmaka u projekciji štitaste žlezde. Regionalne ili udaljene metastaze vizualizuju se kao multifolano intenzivno ekstratireoidno nakupljanje radiofarmaceutika.

Iskustvo Instituta za nuklearnu medicinu KCS u 50 bolesnika sa MCT potvrdilo je visoku senzitivnost scintigrafije sa alaknim DMSA kako za detekciju primarnog tumora (100%), tako i lokoregionalnih i udaljenih metastaza tumora (95%), kao i visoku specifičnost metoda (77,3%), što je u skladu sa podacima iz literature (5,6,7). Naročito korisna pokazala se kod bolesnika bez klinički manifestnog oboljenja i sa povišenom koncentracijom tumorskog markera tireokalcitonina (TCT) u serumu, kod kojih primena drugih vizualizacionih metoda nije otkrila neoplazmatsko tkivo, kao i kod bolesnika sa kosnim metastazama MCT, kod kojih je fokalno, patološko nakupljanje alkalnog DMSA u osovinskom skeletu prethodilo otkrivanju sekundarnih depozita drugim metodima snimanja.

Vlastito iskustvo sa scintigrafijom MCT pomoću **131-I-MIBG** (osetljivost metoda od samo 45,4%), upućuje na skromno mesto MIBG u dijagnostici tog tumora, ali značajnu ulogu oba radiofarmaka u komplementarnoj nuklearnomedicinskoj dijagnostici bolesnika sa MEN IIa i MEN IIb sindromom i na potencijalnu terapijsku primenu **131-I-MIBG** kod bolesnika sa izdašnim nakupljanjem tog datiofarmaka u primarnom i/ili metastatskom MCT.

Podaci o dosadašnjim iskustvima različitih autora sa scintigrafskim otkrivanjem i praćenjem MCT pomoću analoga somatostatina, **111-In-DTPA-Phe¹-pentetrotida** (*Octreoscan*^r) ukazuju na varijabilnu senzitivnost tog metoda (od 29 do 77%), koja najverovatnije zavisi od zastupljenosti podgrupa receptora za somato- statin sa visokim odnosno niskim afinitetom za Octreoscan u pojedinim grupama ispitanika sa medulskim karcinomom štitaste žlezde (7,8).

Kvantifikacija koncentracije tireoglobulina u serumu i scintigrafija čitavog tela sa **131-I** u uslovima endogene ili egzogene TSH stimulacije kod bolesnika sa diferentovanim karcinomima, a kvantifikacija koncentracije tireokalcitonina i scintigrafija celog tela sa **99mTc(V)-DMSA** kod pacijenata sa medulskim karcinomom štitaste žlezde predstavljaju osetljive i specifične metode praćenja toka bolesti i efekata terapije. Nedavna istraživanja pokazala su da metastaze diferentovanih karcinoma štitaste žlezde koje ne nakupljaju **131-I** imaju progresivniji klinički tok, i ukazala na inverzan („flip-flop”) odnos stepena fiksacije **131-I** i preuzimanja i metaboličkog obrta glukoze u tim lezijama (9). Sintetisanje **18-F-fluoro-2-deoksi-D-glukoze (FDG)** i upotreba **PET**-skenera širokog vidnog polja, omogućili su vizualizaciju metaboličkog obrta glukoze u tumoru. Kod bolesnika sa povišenom koncentracijom specifičnih tumorskih markera u serumu, a negativnim nalazom scintigrama celog tela sa opisanim, konvencionalnim radiofarmacima, **FDG-PET** pokazao se superioran u detekciji jod ne-avidnih rezidualnih tumora i metastaza diferentovanih karcinoma štitaste žlezde i scintigrafski afunkcionih metastaza medulskog karcinoma štitaste žlezde agresivnog biološkog ponašanja, jer posredstvom različitih izo-oblika proteinskih nosača (naročito **GLUT1** i **GLUT3**) intenzivno nakupljaju glukoze i **18F-FDG**. **FDG-PET** pokazao se posebno koristan u otkrivanju cerviko-medijastinalnih metastaza. Sasvim precizna

anatomska lokalizacija fokusa mikrometastaza pomoću FDG-PET nije moguća, naročito posle tireoidektomije i/ili radioterapije, pa se prilikom planiranja dalje terapije ovo ispitivanje mora dopuniti primenom vizualizacionih metoda visoke rezolucije (10).

Literatura

1. Beierwaltes W. H.: Radioiodine in the therapy of thyroid carcinoma. U: Therapy in nuclear medicine, Spencer R. P. (ured.), Grune and Stratton, New York 1978; 101.
2. Schicha H., Scheidhauer K.: Therapie mit offenen radioaktiven Stoffen. U: Nuklearmedizin, Buel U., Schicha H. (ured.), Thieme, Stuttgart 1996; 460-487.
3. Haugen B. R., Pacini F., Reiners C., et al.: A Comparison of Recombinant Human Thyrotropin and Thyroid Hormone Withdrawal for the Detection of Thyroid Remnant of Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 8: 3877-3885.
4. Eschmann S. M., Thelen M. H., Reisschel G., Žagar I., et al.: Dosimetry of high-dose treatment with ¹³¹I in differentiated thyroid cancer-Evaluation by PET and ¹²⁴I. (Abstr) Society of Nuclear Medicine Annual Meeting 2000, *JNM*, 2000; 41(5): 333.
5. Ohta H., Yamamoto K., Endo K., et al.: A new imaging agent in medullary carcinoma of the thyroid. *J. Nucl. Med.*, 1984b; 25: 323-325.
6. Clarke S. E. M., Lazarus C. R., Wright P., et al.: Pentavalent ^{99m}Tc-DMSA, ¹³¹I-MIBG and ^{99m}Tc-MDP-an evaluation of three imaging techniques in patients with medullary carcinoma of the thyroid. *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 33-38.
7. Adams S., Baum R. P., Hertel A., et al.: Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings. *Eur. J. Nucl. Med.*, 1998; 25(9):1278-1283.
8. Kwekkeboom D. J., Reubi J. C., Lamberts S. W. et al.: In vivo somatostatin receptor imaging in medullary thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1993; 76: 1413-1417.
9. Feine U., Lietzenmayer R., Hanke J., et al.: Fluorine-18-FDG and iodine ¹³¹I uptake in thyroid cancer. *J. Nucl. Med.* 1996; 37: 1468-1472.
10. Wang W., Larson S. M., Fazzari M.: Prognostic Value of ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomographic Scanning in Patients with Thyroid Cancer. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85(3):1107-1113.