



The role of scintigraphy with the use of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC in the diagnosis of medullary thyroid carcinoma

Rafał Czepczyński¹, Jerzy Kosowicz¹, Katarzyna Ziemnicka¹, Renata Mikołajczak²,
Maria Gryczyńska¹, Jerzy Sowiński¹

¹Department of Endocrinology, Metabolism and Internal Diseases University of Medical Sciences, Poznań

²Radioisotope Centre POLATOM, Otwock-Świerk

Abstract

Introduction: Recently a new somatostatin analogue labeled with ^{99m}Tc (^{99m}Tc -HYNIC-TOC) has been synthesized. Aim of this study was to evaluate the utility of ^{99m}Tc -HYNIC-TOC in the radionuclide imaging in patients with medullary thyroid carcinoma (MTC).

Material and methods: 30 patients with MTC aged 22–83 years in different stages of the disease were investigated. In 6 patients (group 1) scintigraphy was performed before surgery directly after diagnosis of MTC. Four patients (group 2) were qualified to the study in the phase of remission after surgical treatment that had been confirmed by low concentrations of calcitonin. Twenty patients (group 3) were investigated due to stagnation or recurrence confirmed by persistent hypercalcitoninemia. The scintigraphy using ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (Tekrotyd, POLATOM) was performed 2 and 4 hours post injection of 20 mCi (740 MBq) of the tracer. Other imaging techniques were also employed and analysed in individual cases (US, CT, ^{99m}Tc (V)-DMSA, ^{131}I -MIBG, ^{99m}Tc -MDP, ^{111}In -octreotide and FDG-PET).

Results: Images obtained 2 and 4 hours p.i. were similar. In group 1, uptake of the tracer was found in the primary tumour of MTC in all patients. In group 2, a false positive result was found in 1 of 6 patients. In the remaining 5 of 6 cases no pathological foci were visualised. In group 3, uptake

in the thyroid bed was found in 3 of 20 cases and in the lymph nodes in 14 of 20 patients. In 3 of 20 cases uptake in the bone metastases was found. Globally, sensitivity of the scintigraphy using ^{99m}Tc -HYNIC-TOC was 86.4%, specificity — 75.0%, and accuracy — 84.6%.

Conclusion: The scintigraphy using ^{99m}Tc -HYNIC-TOC showed high utility in the diagnosis of MTC. Confirmation of the presence of somatostatin receptors with this method may be used for treatment planning: surgery or radionuclide therapy.

(*Pol J Endocrinol* 2006; 4 (57): 431–435)

Key words: medullary thyroid carcinoma, somatostatin analogues, peptide receptor scintigraphy



Rafał Czepczyński, M.D.
Department of Endocrinology, Metabolism and Internal
Diseases University of Medical Sciences in Poznań
Przybyszewskiego 49, 60-355 Poznań
phone: 061 869 13 56, fax: 061 869 16 82
e-mail: mednukl8@amp.edu.pl



Znaczenie scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc -HYNIC-TOC w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy

Rafał Czepczyński¹, Jerzy Kosowicz¹, Katarzyna Ziemnicka¹, Renata Mikołajczak²,
Maria Gryczyńska¹, Jerzy Sowiński¹

¹Katedra i Klinika Endokrynologii i Przemiany Materii, Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań
²Ośrodek Badawczo-Rozwojowy Izotopów POLATOM, Otwock-Świerk

Streszczenie

Wstęp: W ostatnim czasie próbuje się zastąpić oktreatyd znakowany ^{111}In analogami somatostatyny znakowanymi ^{99m}Tc . Celem pracy była ocena znaczenia scyntygrafii z użyciem analogu somatostatyny ^{99m}Tc -HYNIC-TOC w diagnostyce raka rdzeniastego tarczycy (MTC, *medullary thyroid carcinoma*).

Materiał i metody: Badaniem objęto 30 chorych z MTC w wieku od 22 do 83 lat w różnych stadiach choroby. U 6 chorych (grupa 1.) scyntyografię wykonano po ustaleniu rozpoznania MTC bezpośrednio przed tyreoidektomią. Do badań w fazie remisji po leczeniu operacyjnym, potwierdzonej niskimi stężeniami kalcytoniny, zakwalifikowano 4 pacjentów (grupa 2.). U 20 chorych (grupa 3.) diagnostykę przeprowadzono w stadium stagnacji lub wznowy stwierdzanej na podstawie utrzymującej się hiperkalcytoninemii. Scyntyografię z użyciem ^{99m}Tc -HYNIC-TOC (Tektrotyd, POLATOM) wykonywano 2 i 4 godziny po podaniu znacznika o aktywności 740 MBq (20 mCi). Do analizy wykorzystano również inne wykonane badania obrazowe (USG, tomografia komputerowa [CT, *computed tomography*], scyntyografię z ^{99m}Tc (V)-DMSA, ^{131}I -MIBG, ^{99m}Tc -MDP, ^{111}In -oktreatyd i PET z FDG).

Wyniki: Obrazy uzyskane po 2 i po 4 godzinach nie różniły się istotnie. W grupie 1. u wszystkich chorych stwierdzano wychwyty znacznika w guzie odpowiadającym MTC. W gru-

pie 2. w 1 na 6 przypadków wynik był fałszywie dodatni, natomiast u pozostałych nie stwierdzono ognisk patologicznych. W grupie 3. wychwyty w łożu tarczycy stwierdzono u 3 z 20 chorych, natomiast w węzłach chłonnych — u 14 z 20. U 3 z 20 uwidoczono gromadzenie znacznika w przerzutach do kości. Czułość scyntygrafii z zastosowaniem ^{99m}Tc -HYNIC-TOC oceniono na 86,4%, swoistość na 75,0%, a dokładność na 84,6%.

Wniosek: W scyntygrafii przeprowadzonej z użyciem ^{99m}Tc -HYNIC-TOC wykazano wysoką przydatność w diagnostyce MTC. Potwierdzenie za pomocą tej metody obecności receptorów dla somatostatyny w komórkach MTC można wykorzystać do planowania terapii: leczenia chirurgicznego lub izotopowego.

(*Endokrynol Pol* 2006; 4 (57): 431–435)

Słowa kluczowe: rak rdzeniasty tarczycy, analogi somatostatyny, scyntygrafia

□ Dr med. Rafał Czepczyński
Klinika Endokrynologii AM
ul. Przybyszewskiego 49, 60–355 Poznań
tel.: 061 869 13 56, faks: 061 869 16 82
e-mail: mednukl8@amp.edu.pl

Praca finansowana z projektu MNiI nr 3PO5B09725

Wstęp

Rak rdzeniasty tarczycy (MTC, *medullary thyroid carcinoma*) stanowi 5–10% nowotworów złośliwych tarczycy. Około 75% przypadków MTC to zachorowania sporadyczne, natomiast pozostałe przypadki występują w przebiegu jednego z 3 wrodzonych zespołów: rodzinie występującego MTC oraz zespołów mnogiej gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej (MEN2a, *multiple endocrine neoplasia 2a*; MEN2b, *multiple endocrine neoplasia 2b*) [1]. Komórki MTC nie gromadzą jodu, więc rutynowo nie zaleca się diagnostyki z użyciem jodu promieniotwórczego.

Metody diagnostyki izotopowej są uzupełnieniem radiologicznych metod obrazowania MTC, a niekiedy

mają decydujące znaczenie w wyborze sposobu leczenia. Do radiofarmaceutyków stosowanych dotąd w diagnostyce MTC należą: metajodobenzylguanidyna (^{131}I -MIBG), kwas dimerkaptobursztynowy (^{99m}Tc (V)-DMSA), oraz analog somatostatyny ^{111}In -DTPA-oktreatyd (OctreoScan) [2]. Od niedawna dostępny jest również analog somatostatyny znakowany ^{99m}Tc -technetem, ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC (w skrócie: ^{99m}Tc -HYNIC-TOC), który ma korzystniejsze właściwości farmakokinetyczne i fizyczne niż analog znakowany ^{111}In -indem [3, 4].

Celem niniejszej pracy było określenie przydatności znakowanego ^{99m}Tc -technetem analogu somatostatyny, ^{99m}Tc -HYNIC-TOC, w diagnostyce obrazowej MTC u pacjentów w różnych stadiach choroby.

Material i metody

Badaniem objęto 30 osób z rakiem rdzeniastym tarczycy w różnych stadiach choroby. W badanej grupie było 18 kobiet i 12 mężczyzn w wieku od 22 do 83 lat (śr. wieku 52,7 roku). Postać dziedziczną MTC rozpoznano u 8 chorych: w 5 przypadkach — zespół MEN2a, u 1 pacjenta — zespół MEN2b, a u 2 chorych — postać rodzinną MTC. U pozostałych 22 badanych stwierdzono sporadyczną postać MTC. Rozpoznanie MTC u wszystkich potwierdzono biochemicznie na podstawie podwyższonego stężenia kalcytoniny (CT, *calcitonin*) w surowicy oraz pooperacyjnie — na podstawie badań histopatologicznego i immunohistochemicznego, które wykazały dodatnią reakcję na kalcytoninę, chromograninę A i negatywną reakcję na tyreoglobulinę.

U 6 chorych (grupa 1.) scyntyografię wykonano po ustaleniu rozpoznania MTC na podstawie wyniku biopsji oraz hiperkalcytoninemii, bezpośrednio przed tyreoidektomią. Do badań w fazie remisji po leczeniu operacyjnym, potwierdzonej niskimi stężeniami CT w warunkach podstawowych i w teście z pentagastryną, zakwalifikowano 4 chorych (grupa 2.).

U 20 chorych (grupa 3.) diagnostykę scyntygraficzną przeprowadzono w okresie niecałkowitego wyleczenia, wznowy lub progresji, na co wskazywała utrzymująca się po tyreoidektomii hiperkalcytoninemia.

U wszystkich chorych wykonano wiele badań obejmujących: oznaczenie stężenia kalcytoniny, antygenu karcinoembrionalnego (CEA, *carcinoembryonic antigen*), ultrasonografię szyi i zdjęcie klatki piersiowej. Ponadto u większości pacjentów wykonano inne badania obrazowe: tomografię komputerową szyi i klatki piersiowej, scyntyografię z użyciem ¹¹¹In-oktreotydu (OctreoScan), ^{99m}Tc(V)-DMSA, ¹³¹I-MIBG oraz pozytronową tomografię emisyjną (PET, *positron emission tomography*) z użyciem ¹⁸F-FDG.

Wszystkich chorych poinformowano o celach badania, po czym wyrazili oni zgodę na ich wykonanie. Protokół badań został zatwierdzony przez Komisję Etyczną uczelni.

Do scyntygrafii użyto zestawów radiofarmaceutycznych MTC-K20 (Tektrotyd) produkcji Ośrodka Badawczo-Rozwojowego Izotopów POLATOM w Świerku oraz ^{99m}Tc otrzymywanego z generatora produkcji *Amersham-Health*. Zgodnie z zaleceniem producenta, znakowanie przeprowadzono, inkubując radiofarmaceutyk z ^{99m}Tc przez 30 minut w temperaturze 80°C. Czystość radiochemiczna ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC, oceniana 2 metodami: chromatografii odwrotnej fazy na mikrokolumnach C18 SepPack oraz chromatografii cienkowarstwowej, wynosiła 94,9–98,1%.

Każdemu choremu podawano dożylnie 740 MBq (20 mCi) ^{99m}Tc-EDDA/HYNIC-TOC w 1 ml soli fizjolo-

gicznej. Rejestrację obrazów przeprowadzono 2-krotnie: 2 i 4 godziny po podaniu znacznika, używając dwugłowicowej gammakamery Varicam (Elsint) wyposażonej w kolimatory niskoenergetyczne ogólnego zastosowania. U każdego pacjenta wykonywano scyntyografię całego ciała w projekcji przedniej i tylnej oraz celowane scyntygrafie okolic głowy szyi i klatki piersiowej. Obrazy scyntygraficzne oceniali dwaj lekarze, którzy nie znali wyników innych badań obrazowych i laboratoryjnych uzyskanych od tych chorych.

Wyniki

W scyntygrafii całego ciała wykonanej 2 i 4 godziny po podaniu znacznika u wszystkich chorych uwidoczniło się intensywne fizjologiczne gromadzenie znacznika w śledzionie, wątrobie, nerkach i pęcherzu moczowym. U części badanych niewielką aktywność obserwowano także w obrębie jamy nosowej i ustnej, a rzadziej w jelitach i przysadce. Czas, w którym wykonywano rejestrację obrazów, nie miał istotnego wpływu na detekcję ognisk patologicznych — zmiany te występowały równie często na obrazach uzyskanych 2 i 4 godziny po podaniu znacznika.

Grupa 1

U 4 z 6 chorych z grupy przedoperacyjnej stwierdzono wychwyty znacznika w guzie tarczycy, który wcześniej na podstawie biopsji cienkoigłowej rozpoznano jako MTC. Ponadto u 2 z nich stwierdzano wychwyty znacznika również w ogniskach odpowiadających powiększonym węzłom chłonny nadobojczykowym i śródpiersiowym. U 2 pozostałych pacjentów wykazano dość równomierny i symetryczny wychwyty znacznika w obu płatach tarczycy. Byli to dwaj bracia z zespołem MEN2a, u których występowały drobne zmiany ogniskowe w USG tarczycy i podwyższone stężenia CT.

Grupa 2

U 3 spośród 4 pacjentów w stadium remisji pooperacyjnej nie stwierdzono wychwyty znacznika w obrębie szyi ani innych patologicznych ognisk. Tylko u jednej pacjentki scyntygrafia uwidoczniła ogniskowe gromadzenie znacznika w okolicy chrząstki tarczowatej. W badaniu USG nie wykazano podejrzanej tkanki w tej okolicy. W związku z prawidłowymi stężeniami CT i CEA scyntygram ten uznano za fałszywie dodatni.

Grupa 3

W grupie tej było 20 chorych z przetrwałą hiperkalcytoninemią w różnych stadiach zaawansowania MTC.

U 16 chorych z tej grupy (80,0%) wynik scyntygrafii z ^{99m}Tc-HYNIC-TOC oceniono jako prawdziwie dodatni.

Obrazy scyntygraficzne uwidocznily patologiczne gromadzenie znacznika w loży tarczycy (3 chorych) i w węzłach chłonnych (14 chorych) oraz w przerzutach do kości (3 chorych).

U pozostałych 4 chorych z grupy 3. (20,0%) scyntygrafia z ^{99m}Tc-HYNIC-TOC nie ujawniła ognisk patologicznych. Wyniki te sklasyfikowano jako fałszywie ujemne. Mimo negatywnego wyniku scyntygrafii u jednego chorego tomografia komputerowa wykazała obecność przerzutów do płuc. Natomiast u 2 innych chorych przerzuty do węzłów chłonnych śródpiersia rozpoznano na podstawie scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc(V)-DMSA.

Nie stwierdzono wyraźnej korelacji między stężeniem CT i CEA a wynikami scyntygrafii z użyciem ^{99m}Tc-HYNIC-TOC. U 2 chorych uzyskano negatywne wyniki scyntygrafii mimo bardzo wysokich stężeń CT. Jednocześnie u tych chorych stwierdzono niskie stężenia CEA. Natomiast badanie izotopowe ujawniło ogniska patologiczne u wszystkich pacjentów, u których stężenie CEA było wysokie (< 40 mj./l).

Oceniając wyniki uzyskane u wszystkich chorych w powiązaniu z danymi klinicznymi i wynikami innych badań obrazowych, scyntygrafia z ^{99m}Tc-HYNIC-TOC wykazywała: czułość — 86,4%, swoistość — 75,0%, dokładność — 84,6%.

Dyskusja

Małe wymiary guza pierwotnego lub przerzutów sprawiają, że obrazowanie metodami radiologicznymi guzów neuroendokrynych jest mało skuteczne. Zwiększona ekspresja receptorów somatostatynowych w tych guzach daje możliwość zastosowania znakowanych peptydów, swoiście wiążących się z tymi receptorami. W ostatnich 15 latach do diagnostyki scyntygraficznej guzów neuroendokrynych stosowano OctreoScan — analog somatostatyny znakowany ¹¹¹In. W przypadku MTC dodatnie wyniki scyntygrafii z ¹¹¹In-oktreotydu stwierdzano u 25–70% chorych [2, 5].

Do wad OctreoScanu należą: stosunkowo niekorzystne właściwości fizyczne emitowanego przez ind-111 promieniowania γ , większa ekspozycja badanego i personelu na promieniowanie, wysoka cena oraz długi czas rejestracji obrazów scyntygraficznych. Stąd istotnym postępowaniem w tym zakresie było zsyntetyzowanie analogu somatostatyny znakowanego optymalnym do celów diagnostyki nuklearnej, tanim i łatwo dostępnym izotopem ^{99m}Tc. W pracach nad syntezą nowych analogów somatostatyny uczestniczył zespół OBRI Polatom pod kierunkiem Mikołajczak [6].

Decristoforo i wsp. [3] porównywali scyntygrafię z użyciem nowego związku ^{99m}Tc-HYNIC-TOC i z użyciem ¹¹¹In-oktreotydu w różnych guzach neuroendo-

krynych, stwierdzając wyższość znacznika technetowego. Dotąd badania scyntygraficzne z użyciem znakowanych ^{99m}Tc analogów somatostatyny w różnych nowotworach neuroendokrynych opisali między innymi Płachcińska i wsp. [7] oraz Hubalewska-Dydejczyk i wsp. [8].

Doniesienia na temat zastosowania ^{99m}Tc-HYNIC-TOC w diagnostyce MTC są nieliczne. Parisella i wsp. [9] opisali 5 przypadków MTC ze znaczną hiperkalcytoniemią kilka lat po tyreoidektomii. U wszystkich tych pacjentów scyntygrafia z ^{99m}Tc-HYNIC-TOC wykazała obecność przerzutów w węzłach chłonnych szyi lub śródpiersia. Metoda ta okazała się najskuteczniejsza pod względem liczby wykrytych ognisk MTC w porównaniu z innymi technikami radioizotopowymi i radiologicznymi.

W niniejszej pracy przedstawione wyniki badań z ^{99m}Tc-HYNIC-TOC obejmują, według wiedzy autorów, największą wyselekcjonowaną grupę 30 chorych z rozpoznaniem MTC. Badania autorów niniejszej pracy potwierdzają wysoką przydatność nowego radiofarmaceutyku do diagnostyki MTC. Czulość badania oceniono na 86,4% i wynik ten jest lepszy od uzyskanych przez autorów stosujących inne metody obrazowania [2, 10, 11].

Wykrycie ognisk gromadzenia analogu somatostatyny umożliwia ocenę rozległości choroby i pozwala na wskazanie zmian kwalifikujących się do leczenia operacyjnego. Ponadto wykazanie obecności receptorów somatostatynowych w przerzutach MTC nienadających się do leczenia chirurgicznego daje szansę zastosowania terapii radioizotopowej. Metoda ta polega na podaniu choremu analogów somatostatyny związanych z emiterami promieniowania β : itrem-90 (⁹⁰Y) i lutetem-177 (¹⁷⁷Lu) [12, 13].

Wnioski

Scyntygrafia z użyciem ^{99m}Tc-HYNIC-TOC okazała się bardzo przydatna w diagnostyce MTC. Potwierdzenie tą metodą obecności receptorów somatostatyny w komórkach MTC można wykorzystać do planowania terapii: leczenia chirurgicznego lub izotopowego z użyciem analogów somatostatyny znakowanych β -emiterami.

Piśmiennictwo

1. Shoback D, Marcus R, Bikle D i wsp. Medullary thyroid carcinoma. W: Greenspan FS, Gardner DG (red.). Basic & Clinical Endocrinology. Wyd. 6. Lange Medical Books/McGraw-Hill, New York 2001.
2. Arslan N, Ilgan S, Yuksel D i wsp. Comparison of In-111 octreotide and Tc-99m (V) DMSA scintigraphy in the detection of medullary thyroid tumor foci in patients with elevated levels of tumor markers after surgery. Clin Nucl Med 2001; 26: 683–688.

3. Decristoforo C, Mather SJ, Cholewinski W i wsp. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC: a new ^{99m}Tc -labelled radiopharmaceutical for imaging somatostatin receptor-positive tumours; first clinical results and intra-patient comparison with ^{111}In -labelled octreotide derivatives. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 1318–1325.
4. Gabriel M, Decristoforo C, Donnemiller E i wsp. An inpatient comparison of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC with ^{111}In -DTPA-Octreotide for diagnosis of somatostatin receptor expressing tumors. *J Nucl Med* 2003; 44: 708–716.
5. Bangard M, Behe M, Guhlke S i wsp. Detection of somatostatin receptor-positive tumours using the new ^{99m}Tc -tricine-HYNIC-D-Phe1-Tyr3-octreotide: first results in patients and comparison with ^{111}In -DTPA-D-Phe1-octreotide. *Eur J Nucl Med* 2000; 27: 628–637.
6. Storch D, Bèhè M, Mikołajczak R i wsp. Evaluation of [^{99m}Tc /EDDA/HYNIC⁰] octreotide derivatives compared with [^{111}In -DOTA⁰,Tyr³,Thr⁸] octreotide and [^{111}In -DTPA⁰] octreotide: does tumor or pancreas uptake correlate with the rate of internalization? *J Nucl Med* 2005; 46: 1561–1569.
7. Płachcińska A, Mikołajczak R, Maecke HR i wsp. Clinical usefulness of ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC scintigraphy in oncological diagnostics: a preliminary communication. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1402–1406.
8. Hubalewska-Dydejczyk A, Fröss-Baron K, Mikołajczak R i wsp. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TATE — nowy analog w diagnostyce lokalizacyjnej rakowiaków — 2-letnie doświadczenia. *Endokrynol Pol* 2005; 56: 485–486.
9. Parisella M, D'Alessandria C, van de Bossche B i wsp. ^{99m}Tc -EDDA/HYNIC-TOC in the management of medullary thyroid carcinoma. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 211–217.
10. Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K i wsp. Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1671–1676.
11. de Groot JW, Links TP, Jager PL i wsp. Impact of ^{18}F -fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in patients with biochemical evidence of recurrent or residual medullary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 2004; 11: 786–794.
12. Kwekkeboom DJ, Muller-Brand J, Paganelli G i wsp. Overview of results of peptide receptor radionuclide therapy with 3 radiolabeled somatostatin analogs. *J Nucl Med* 2005; 46: 625–665.
13. Bodei L, Handkiewicz-Junak D, Grana C i wsp. Receptor radionuclide therapy with $^{90\text{Y}}$ -DOTATOC in patients with medullary thyroid carcinomas. *Cancer Biother Radiopharm* 2004; 19: 65–71.