

# Ruolo della tecnica digitale di fusione di immagini TC/<sup>111</sup>In-octreotide SPECT nella localizzazione di recidiva loco-regionale di carcinoma midollare della tiroide

D. FIORE<sup>1</sup>, D. RUBELLO<sup>2</sup>, D. CASARA<sup>2</sup>, M. R. PELIZZO<sup>3</sup>, A. FRANCHI<sup>4</sup>, P. C. MUZZIO<sup>1</sup>

ROLE OF CT/<sup>111</sup>IN-OCTREOTIDE SPECT DIGITAL FUSION IMAGING IN THE LOCALIZATION OF LOCO-REGIONAL RECURRENCE OF MEDULLARY THYROID CARCINOMA

The case of a female patient affected by a sporadic medullary thyroid carcinoma (pT1N1aM0 at the onset) is reported. The patient had been initially treated by total thyroidectomy and lymphadenectomy of the central and lateral portions of the neck. During the following 30 years of follow-up, the patient experienced 3 consecutive loco-regional tumoral relapses. At the moment of each relapse, an increase of serum calcitonin levels has anticipated the subsequent detection of tumor deposits at clinical and radiological examination (ultrasound, CT scan). It is well known that, after multiple operations, the structures of the neck can present anatomical distortion and fibrosis that can interfere with ultrasound and CT scan interpretation. In the present patient, a scintigraphic examination with <sup>111</sup>In-octreotide, that is a specific radio-tracer for somatostatin receptors, allowed to correctly visualize a tumoral relapse in the left thyroid bed, located in deep para-tracheal planes: in that site the CT scan only showed an unspecific solid mass. Furthermore, the utilization of a digital image fusion technique for CT scan and <sup>111</sup>In-octreotide SPECT, furnished useful information for

<sup>1</sup>UOA di Radiodiagnostica Oncologica Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

<sup>2</sup>Servizio di Medicina Nucleare <sup>2</sup> Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

<sup>3</sup>Clinica Chirurgica <sup>3</sup> Università degli Studi di Padova, Padova

<sup>4</sup>UOA di Radioterapia (TSRM) Azienda Ospedaliera di Padova, Padova

the purpose of planning an accurate re-intervention, both morphologic information (mass size, precise site of the mass and their relationship with the surrounding anatomical structures) and functional information (biological characterization of the mass that was classified as a neuroendocrine tumoral deposit with high density of somatostatin receptors.

Key words: Thyroid neoplasms, diagnosis - Tomography emission computed - Octreotide, diagnostic use - Tomography, emission computed, single photon - Thyroid neoplasms, surgery - Carcinoma, medullary.

Le procedure di imaging rivestono un ruolo importante nella valutazione preoperatoria del paziente con carcinoma midollare della tiroide (CMT) sia al primo intervento sia in occasione di un eventuale reintervento<sup>1-3</sup>. Poiché nella maggior parte dei casi il CMT è intratiroideo o metastatizzato ai soli linfonodi loco-regionali, le metodiche di imaging più utilizzate sono l'ecotomografia del collo ad alta risoluzione e la tomografia com-

Pervenuto il 10 settembre 2002.  
Accettato il 24 settembre 2003.

Indirizzo per la richiesta di estratti: Dott. D. Fiore, Servizio Autonomo di Radiodiagnostica Oncologica, Università di Padova, Azienda Ospedaliera Padova, Via Giustiniani 2, 35100 Padova.

puterizzata (TC) o la risonanza magnetica (RM) del collo-mediastino. Anche le tecniche medico-nucleari offrono un'ampia gamma di possibilità per la visualizzazione dei focolai di CMT tra cui il <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA, gli anticorpi anti-CEA, il <sup>99m</sup>Tc-MIBI, il <sup>111</sup>In-octreotide e il <sup>18</sup>F-fluorodesossiglucosio<sup>1-3</sup>. Sono stati riportati dati in letteratura che dimostrano che l'integrazione dell'imaging radiologico morfologico-anatomico (caratterizzato da un'elevata risoluzione spaziale) con quello scintigrafico (caratterizzato da un'informazione prevalentemente funzionale) è in grado di produrre significativi miglioramenti sia in termini di sensibilità che di specificità nella diagnosi della malattia metastatica in molti tipi di tumore, compreso il CMT<sup>4,5</sup>. La recente disponibilità nel mercato di software che consentono, grazie alla comune matrice digitale (DICOM), la fusione digitale di immagini radiologiche e scintigrafiche ha ulteriormente accentuato la potenzialità diagnostica addizionale di tali metodiche. Nel presente lavoro viene descritta l'utilità della tecnica di fusione di immagini TC con quelle <sup>111</sup>In-octreotide SPECT nella precisa localizzazione di malattia metastatica in una paziente plurioperata al collo per ripetute recidive di CMT.

### Caso clinico

Viene descritto il caso di una paziente affetta da CMT sporadico. Nel 1970, all'età di 52 anni la paziente fu sottoposta a tiroidectomia totale con svuotamento centrale del collo per un nodo tiroideo; la diagnosi patologica definitiva fu di CMT unificale di piccole dimensioni (diametro massimo=0,9 cm) con localizzazione linfonodale omolaterale (pT1N1aM0). La calcitonina si mantenne su valori bassi per ben 15 anni, successivamente ha cominciato a crescere in associazione alla comparsa di recidiva al collo clinicamente manifesta, per cui nel 1985 la paziente è stata sottoposta a intervento di svuotamento latero-cervicale destro. Dopo l'intervento la calcitonina è scesa, ma non si è mai normalizzata, ricominciando ad aumentare per un periodo di 2 anni; un'ecotomografia del collo e una TC hanno evidenziato un'ulteriore recidiva linfonodale che ha richiesto un nuovo intervento di svuotamento latero-cervicale sinistro. A distanza di 2 anni dall'ultimo intervento la calcitonina ha ripreso nuovamente a crescere, senza tuttavia alcuna evidenza clinica di malattia al collo.

L'indagine ecotomografica del collo è risultata non diagnostica e di difficile interpretazione, anche in considerazione delle modifiche anatomiche legate ai ripetuti interventi. La scintigrafia whole-body con <sup>111</sup>In-octreotide ha invece evidenziato un unico focolaio di netta fissazione del tracciante per i recettori della somatostatina in emiloggia tiroidea sinistra; inoltre all'indagine tomografica (SPECT) tale focolaio è risultato localizzato a media profondità (Figura 1). Una TC mirata di tale regione ha confermato la presenza di una recidiva di malattia alla base del collo in emiloggia tiroidea sinistra a sede profonda paratracheale (dimensioni: 22x14 mm), consentendo di valutare con precisione i rapporti della formazione con le strutture anatomiche contigue e in particolare di verificarne l'operabilità (Figura 1). L'interpretazione di tali reperti è stata convalidata e semplificata dall'analisi delle immagini di fusione TC/SPECT (Figura 1). La recidiva è stata asportata con successo attraverso un accesso chirurgico limitato.

La scintigrafia con <sup>111</sup>In-octreotide è stata eseguita mediante registrazione di immagini whole-body e con immagini particolareggiate planari della regione del collo-torace a 4 e 24 ore. Inoltre è stata eseguita un'acquisizione tomografica (SPECT) della regione del collo-torace. È stata utilizzata una gamma camera a 2 teste (AXIS, Picker, Cleveland, OH) con collimatore a medie energie. Per l'acquisizione SPECT sono stati adottati i seguenti parametri: 60x2 step, ciascuno di 3° e della durata di 25 secondi, un'orbita ellittica e una matrice 64x64. Le immagini sono state elaborate con un computer dedicato (Odyssey, Picker) utilizzando un filtro passa-basso (cut-off 0,2, ordine 4). Sono state ottenute sezioni trasversali, coronali e sagittali.

Per l'indagine TC è stata utilizzata una TC spirale fast-scanning (PQ 9000, Picker). L'esame è stato effettuato dopo iniezione di 100 ml di mezzo di contrasto (Nycomed Omnipaque, Oslo, Norway) acquisendo sezioni con spessore pari a 3 mm. Si sono ottenute sezioni trasversali, coronali e sagittali. La fusione delle immagini TC e SPECT è stata ottenuta mediante l'ausilio di un software dedicato.

### Discussione e conclusioni

Il carcinoma midollare della tiroide (CMT) è un tumore raro che incide per il 4-8% di tutte le neoplasie maligne della tiroide<sup>6</sup>. Origina dalle cellule parafollicolari C della tiroide che producono e quindi secernono nel sangue la calcitonina: questa rappresenta un sensibile marker neoplastico per il CMT ed è quasi sempre il 1° segnale di ripresa di malattia<sup>7,8</sup>. In circa 1/3 dei casi le cellule tumorali del CMT producono anche

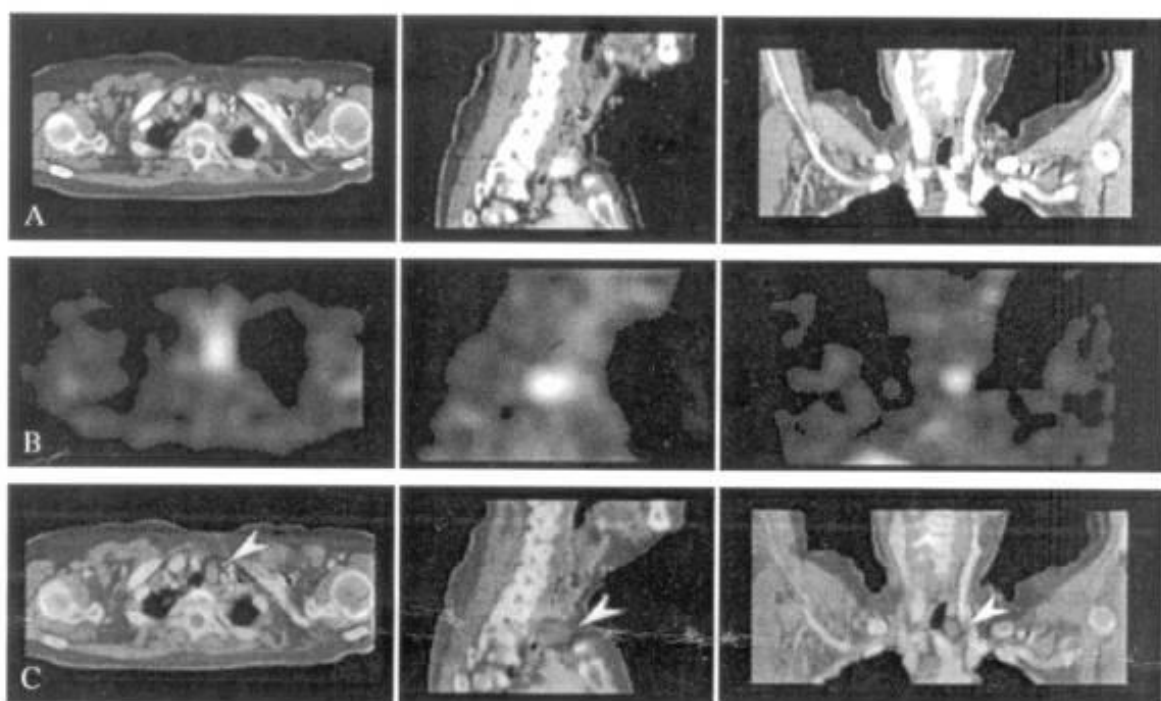


Figura 1. — Recidiva loco-regionale di carcinoma midollare della tiroide. A) La TC a spirale (riga superiore, in sequenza immagini transassiale, sagittale e coronale) con ricostruzioni sagittali e coronali evidenzia la presenza di piccola formazione nodulare nell'emiloggia tiroidea sinistra a sede paratracheale profonda. La natura della formazione è aspecifica. B) La SPECT con <sup>111</sup>In-octreotide (riga intermedia, in sequenza immagini transassiale, sagittale e coronale) visualizza area di netta patologica iperfissazione del tracciante per i recettori della somatostatina corrispondente al nodulo evidenziato alla TC. C) L'immagine di fusione TC/SPECT (riga inferiore, in sequenza immagini transassiale, sagittale e coronale) somma gli aspetti morfologici (TC) e funzionali (SPECT) fornendo informazioni sulla natura della lesione e sui rapporti anatomici della stessa.

il CEA che in tal caso può essere a sua volta utilizzato come marker neoplastico. Un incremento dei valori del CEA, specie se con un tasso di crescita superiore a quello della calcitonina, avrebbe inoltre un significato prognostico sfavorevole<sup>7</sup>. Esistono 2 forme di presentazione clinica del CMT: quella sporadica che si rileva in circa il 70-80% dei casi e la forma familiare, meno frequente, generalmente associata alla sindrome multiendocrina MEN IIA o IIB. Queste ultime sono trasmesse geneticamente con espressione di tipo autosomico dominante. La prognosi del CMT si pone in posizione intermedia tra quella del carcinoma differenziato della tiroide (guarigione completa superiore al 90% a 10 anni, specie per l'istotipo papillare) e quella del tumore anaplastico (sopravvivenza superiore a 6 mesi è un evento eccezionale). Il 50% dei pazienti con CMT guarisce con la semplice chirur-

gia che comprende la tiroidectomia totale e varie procedure di dissezione linfonodale loco-regionale (in quasi tutti i protocolli è prevista la dissezione dei distretti centrali del collo): si tratta fondamentalmente dei pazienti con tumore intratiroidale (40-60% dei casi) che presentano anche una prognosi ottimale con scarsa tendenza alla recidiva di malattia<sup>6-8</sup>. La presenza di metastasi linfonodali all'esordio (20-40% dei casi) costituisce un elemento prognostico sfavorevole sia in termini di sopravvivenza che di rischio di recidiva: questo è dovuto al fatto che mentre le metastasi linfonodali da carcinoma differenziato della tiroide (generalmente papillare) possono essere spesso curate mediante terapia con <sup>131</sup>I-iodio (<sup>131</sup>I) quelle da CMT possono essere solo asportate chirurgicamente<sup>6-8</sup>. Neppure la chemioterapia e/o la radioterapia esterna sono in grado di offrire opzioni terapeutiche curative in

questi pazienti <sup>6-8</sup>. Tuttavia è noto che nei pazienti con CMT metastatico, persino quelli con localizzazioni a distanza, la sopravvivenza può essere molto prolungata, di anni o anche decenni come nel caso descritto nel presente lavoro. In tal senso la terapia chirurgica svolge un ruolo essenziale specie nel caso di recidiva loco-regionale di malattia che, se estesa, può essere causa di problemi ostruttivi delle vie aeree: la diagnosi precoce e la pronta rimozione di tali recidive risulta di grande utilità nel miglioramento della qualità della vita.

L'esame più sensibile per rilevare la presenza di malattia, come per altri tipi di tumore, è rappresentato dal dosaggio di marker tumorali sierici specifici, la calcitonina e il CEA nel CMT <sup>6-8</sup>. Tuttavia il riscontro di livelli elevati di uno di questi indicatori indica la presenza di malattia ma non è in grado di definirne la sede. Molte metodiche di imaging sia radiologiche che medico-nucleari sono state proposte e vengono correntemente utilizzate nella valutazione della malattia metastatica da CMT <sup>1-3, 6-8</sup>. La metodica più utilizzata è l'ecotomografia del collo ad alta risoluzione, che ha il vantaggio di essere ampiamente diffusa e di avere elevata sensibilità nella identificazione delle metastasi cervicali: si può senz'altro considerare la metodica di 1° istanza <sup>9</sup>. Purtroppo l'ecotomografia non consente di valutare il mediastino e il CMT non infrequentemente metastatizza ai linfonodi mediastinici oltre che a quelli cervicali <sup>6-8</sup>. Inoltre l'ecotomografia ha un limite intrinseco difficilmente superabile: la stretta dipendenza dall'operatore. La TC e la RM sono in grado di superare questo limite, anche se non sono stati ancora raggiunti i livelli di sensibilità dell'ecotomografia <sup>1-3, 6-8</sup>. La TC e la RM offrono inoltre un'ampia panoramicità, una notevole precisione di sede e di rapporti tra lesione e strutture anatomiche contigue, determinando il criterio di operabilità.

Un grande numero di traccianti è stato proposto e utilizzato in campo medico-nucleare per la visualizzazione delle metastasi da CMT; tra questi quelli più utilizzati sono il <sup>99m</sup>Tc-(V)-DMSA, il <sup>99m</sup>Tc-MIBI, gli anticorpi monoclonali anti-CEA, il <sup>18</sup>F-fluo-

rodesossiglucosio, il <sup>111</sup>In-octreotide <sup>1-3</sup>. Quest'ultimo tracciante è un analogo della somatostatina ed è stato dimostrato avere un'elevata sensibilità e specificità per i tumori derivanti dalla cresta neurale; tra i quali anche il CMT <sup>1</sup>. Un grande vantaggio delle metodiche scintigrafiche è quello di ottenere immagini whole-body potendo quindi identificare sia metastasi loco-regionali che a distanza <sup>1-3</sup>. Tuttavia, uno dei limiti delle tecniche scintigrafiche è costituito dalla scarsa definizione anatomica che invece possiedono le metodiche radiologiche come la TC e la RM. In letteratura sono stati proposti algoritmi diagnostici per il carcinoma metastatico della tiroide che prevedono prima l'esecuzione della scintigrafia, indagine molto sensibile per l'identificazione dei focolai metastatici, e successivamente uno studio TC o RM mirato per una precisa localizzazione anatomica degli stessi <sup>1-3</sup>.

La tecnica di fusione digitale delle immagini offre un'opportunità aggiuntiva sul piano della diagnostica di localizzazione della malattia metastatica e rappresenta la più recente evoluzione del concetto di integrazione tra informazione funzionale (scintigrafia) e informazione anatomica (imaging radiologico) <sup>4, 5</sup>.

Il caso qui riportato è, a nostra conoscenza, il 1° riguardante lo studio di fusione di immagini TC/<sup>111</sup>In-octreotide nel CMT metastatico. Esso presenta alcune peculiarità: 1) malgrado la presenza di localizzazioni linfonodali all'esordio la sopravvivenza di questa paziente a tutt'oggi è di 30 anni; 2) nel corso del tempo la malattia ha dato espressione di sé solo a livello loco-regionale e ogni recidiva è stata asportata mediante intervento chirurgico; 3) l'elevata sensibilità della scintigrafia con <sup>111</sup>In-octreotide ha consentito di individuare una recidiva di malattia al collo malgrado il sovvertimento anatomico e l'intensa fibrosi postchirurgica; 4) la TC, e le immagini di fusione TC/SPECT, hanno consentito di valutare con precisione la sede e la profondità della lesione e i suoi rapporti anatomici, fornendo informazioni indispensabili per un ulteriore definitivo intervento chirurgico mirato.

## Riassunto

Viene riportato il caso di una paziente affetta da carcinoma midollare della tiroide sporadico (pT1N1aM0 all'esordio) trattata mediante tiroidectomia totale e linfadenectomia loco-regionale. Nei 30 anni di follow-up, la paziente ha presentato 3 successive recidive loco-regionali di malattia. In occasione di ogni recidiva, l'incremento dei valori sierici della calcitonina ha preceduto la sua evidenziazione clinica e/o radiologica (ecotomografia, TC). È noto che interventi chirurgici ripetuti nella stessa sede possono indurre un certo sovvertimento anatomico e fibrosi tissutale al punto da rendere complessa l'interpretazione dei reperti di indagini radiologico-morfologiche, quali l'ecotomografia e la TC. Nella paziente in oggetto l'ausilio della scintigrafia con <sup>111</sup>In-octreotide (tracciante specifico per i recettori della somatostatina) ha consentito di visualizzare correttamente una recidiva in loggia tiroidea sinistra profonda nella sede in cui la TC a spirale aveva individuato una piccola neoformazione solida ma di natura aspecifica. Inoltre, la fusione digitale delle immagini TC e di quelle scintigrafiche, queste ultime ottenute mediante acquisizione tomografica SPECT, ha fornito informazioni di grande utilità ai fini di un reintervento mirato, sia di tipo morfologico (dimensioni, sede precisa della massa e rapporti con le strutture anatomiche circostanti) che funzionale (caratterizzazione biologica della massa di natura neuroendocrina con tessuto a elevata densità di recettori per la somatostatina).

Parole chiave: Tiroide, neoplasie, diagnosi - TC spirale - <sup>111</sup>In-octreotide SPECT - Fusione digitale delle immagini - Tiroide, neoplasie, chirurgia - Carcinoma midollare.

## Bibliografia

1. Rufini V, Salvatori M, Garganese C, Di Giuda D, Maussier ML, Troncone L. Role of nuclear medicine in the diagnosis and therapy of medullary thyroid carcinoma. *Rays* 2000;25:273-82.
2. Gasparoni P, Rubello D, Ferlin G. Potential role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Metab* 1997;20:527-30.
3. Casara D, Rubello D, Bernante P, Tamagnini P, Pelizzo MR. <sup>99m</sup>Tc-MIBI scintigraphy: an effective imaging technique in detecting loco-regional metastases of medullary thyroid carcinoma (MTC). *J Nucl Med* 2001;42:223-9.
4. Leitha T, Glaser C, Pruckmayer M. Technetium-99m-MIBI in primary and recurrent head and neck tumors: contribution of bone SPECT image fusion. *J Nucl Med* 1998;39:1166-70.
5. Rubello D, Casara D, Fiore D, Muzzio PC, Zonzin GC, Shapiro B. An ectopic mediastinal parathyroid adenoma accurately located by a single-day imaging protocol of <sup>99m</sup>TcO<sub>4</sub>/MIBI subtraction scintigraphy and MIBI-SPECT/CT image fusion. *Clin Nucl Med* 2002;27:186-90.
6. Ball DW, Baylin S, de Dustros AC. Medullary thyroid carcinoma. In: Braverman LE, Utiger RD, editors. *The thyroid*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publisher; 1996. p. 946-60.
7. Heshmati HM, Gharib H, van Heerden JA, Sizemore GW. Advances and controversies in the diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Am J Med* 1997;103:60-7.
8. Giuffrida D, Gharib H. Current diagnosis and management of medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 1998;9:695-701.
9. Frank K, Raue F, Lorenz D, Herfarth C, Ziegler R. Importance of ultrasound for the follow-up of medullary thyroid carcinoma: comparison with other localization methods. *Henry Ford Hosp Med J* 1987;35:122-3.