

Teranosztikumok és pajzsmirigyrák

MEZŐSI EMESE

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Pécs

Levelezési cím:

Dr. Mezősi Emese, Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, 7624 Pécs, Ifjúság u. 13., e-mail: mezosi.emese@pte.hu, tel.: 06-30-5654155, fax: 06-72-536148

Közlésre érkezett:

2020. január 2.

Elfogadva:

2020. február 2.

Az első igazi teranosztikum, a I-131, a differenciált pajzsmirigyrák (DTC) ellátásában került alkalmazásra, és ma is fontos szerepe van e betegségek jó prognózisában. A radiojód specifikus, molekuláris terápiára ad lehetőséget a jodid aktív felvételét végző nátrium-jodid-szimporter révén. Más teranosztikumok kifejlesztése is alapvetően az individualizált, személyre szabott terápiát célozza, a mellékhatások minimalizálása és a terápiás hatás optimalizálása útján. Az alapvetően jó prognózisú DTC incidenciája gyorsan nő az egész világon. Ez szükségessé tette az irányelvek módosítását a „túlkezelés” elkerülése érdekében, a kevésbé radikális ellátás irányában. Az elmúlt években új patológiai klasszifikáció és stádiumbeosztás is napvilágot látott. A jelen közlemény a DTC ellátásában bekövetkezett változásokat foglalja össze, kiemelve a radiojód-kezelés szükségessége körüli véleménykülönbségeket, ismertetve a magyar konszenzuskonferencia állásfoglalását. *Magy Onkol* 64:112–117, 2020

Kulcsszavak: teranosztikum, precíziós medicina, személyre szabott kezelés, differenciált pajzsmirigyrák, radiojód

The first classic theranostic agent, radioactive iodine was used in the treatment of differentiated thyroid cancer (DTC) and it has an important role in the good prognosis of DTC even nowadays. I-131 provides a specific, molecular targeted therapy through the active uptake of iodide by sodium iodide symporter. The development of other theranostics also aimed the personalized therapy with minimal side effects and optimal therapeutic efficacy. The incidence of DTC which basically has good prognosis is increasing rapidly worldwide. This required the modification of guidelines to avoid the overtreatment of the disease, in the direction of less radical therapy. Currently, new pathological classification and staging systems were reported. The present work summarizes the new recommendations in the management of DTC, focusing on the indications of radioiodine therapy and reviewing the proposal of the Hungarian consensus conference.

Mezősi E. theranostics and differentiated thyroid cancer. Magy Onkol 64:112–117, 2020

Keywords: *theranostic agent, precision medicine, personalized therapy, differentiated thyroid cancer, radioiodine*

A TERANOSZTIKUMOKRÓL ÁLTALÁBAN

A teranosztikum kifejezés ugyan új keletű, de maga az alapelv a nukleáris medicina kezdeteitől nyomon követhető a I-131 példáján, amelyet évtizedek óta használnak a jó- és rosszindulatú pajzsmirigybetegek diagnosztikájára és terápiájára [1]. A teranosztikum koncepciója azonban ma már ezen messze túlmutat és szorosan kapcsolódik a személyre szabott, individuális terápia tervezéséhez. A diagnosztikára használt anyag nem feltétlenül azonos a terápiás ágenssel, mint a I-131 esetében, általában molekulapárokról van szó, amelyek szervezeten belüli megoszlása és a célsejthez való kapcsolódása eléggé hasonló ahhoz, hogy a terápia tervezhető legyen (például Ga-68-DOTATATE és Lu-177-DOTATATE) [2]. A diagnosztika célja a kezelés potenciális célpontjának kijelölése, a teranosztikum szervezeten belüli megoszlásának vizsgálata, ezáltal felkészülés a mellékhatásokra, esetenként az optimális terápiás dózis meghatározása és a terápiára adott válasz monitorozása [1]. Ez segítséget nyújt a „precíziós medicina” céljainak megvalósításához: a beteg a számára legmegfelelőbb kezelést kapja, a lehető legkevesebb mellékhatással és legjobb terápiás hatékonysággal [3]. Nem meglepő, hogy e terápiás alapelvek mentén a teranosztikumok számos formáját fejlesztették ki, ma már vannak nano-, opto- és magnetoteranosztikumok is. A radioaktív anyagot használó terápiákat ezért helyesebb radioteranosztikumnak nevezni, a jelen közleményben csak az utóbbiakról lesz szó [4].

A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKOK (DTC) ELLÁTÁSÁBAN HASZNÁLT TERANOSZTIKUMOK

A radiojód-kezelés története szorosan összefonódott a DTC ellátásával. A pajzsmirigysejtek jódfelvévő képessége, amely bizonyos mértékig a jól differenciált daganatsejtekben is megtartott, egyedülálló lehetőséget nyújt a I-131 diagnosztikus és terápiás célú alkalmazására. A I-131 volt az első igazi teranosztikum, amelyet a hasonló elven működő anyagok sorának kifejlesztése követett [5]. A I-131 olcsó, könnyen előállítható reaktortermék, béta- és gamma-sugárzó, nagy energiájú izotóp 8 napos felezési idővel, amely használható a terápia előtti és utáni képpalkotásra is [5]. A preterápiás képpalkotás vonatkozásában azonban optimálisabb megoldásnak bizonyult a I-123, amelynek kisebb energiája jobb képi felbontást tesz lehetővé és alacsonyabb sugárterhelést jelent a beteg számára. A I-123 ciklotrontermék, féléletideje 13,2 óra, így nehezebben hozzáférhető és lényegesen drágább, mint a I-131 [6]. Dozimetria céljára is alkalmasabb a I-131. Az utóbbi időben elérhetővé vált a pozitron- és gamma-sugárzó I-124, amely PET-vizsgálatra használható, a pozitron-sugárzás felezési ideje 4,2 nap [2]. Pajzsmirigyrák esetén tehát a teranosztikum pár diagnosztikus tagja egyaránt lehet a I-131, a I-123 és a I-124, de a terápiára és a posztterápiás képpalkotásra csak a I-131 alkalmas [7].

A technológiai fejlődés azonban nemcsak a jódiotópok kiterjedtebb alkalmazását érintette. A posztterápiás képpalkotás klasszikus formája a planáris egésztest-szcintigráfia,

amely kiegészíthető a nyak és a mellkas nagyobb nagyítású felvételeivel, pinhole-kollimátor segítségével, amely javította a vizsgálat érzékenységet. A SPECT-tel nyert háromdimenziós képek tovább pontosították a maradék betegség megítélését, de anatómiai lokalizáció nélkül a vizsgálatot továbbra is inherens pontatlanság és számos műtermék terhelte. A képpalkotásban a legnagyobb előrelépést a hibrid módszerek kifejlesztése jelentette [8]. A SPECT/CT (single photon emission computed tomography/computed tomography) számos előnnyel rendelkezik a rutinszerűen végzett egésztest I-131 szcintigráfiával szemben [9]: lényegesen pontosabb a maradék betegség kiterjedésének megítélésében, lehetőséget ad a műtermékek felismerésére, a műtermékek és a metastatikus góccok elkülönítésére. A CT-n ábrázolódnak az izotópot nem felvevő áttétek is. Összességében a SPECT/CT pontosabb stádiummeghatározást, a benignus és malignus izotópfelvévő területek jobb elkülönítését teszi lehetővé [10].

A DTC EPIDEMIOLÓGIÁJA

A differenciált pajzsmirigyrák incidenciája az elmúlt évtizedekben világszerte jelentősen növekedett [11]. Bár az irodalomban folyamatos vita zajlik arról, hogy a növekedés valószínűleg változás-e vagy az okkult daganatok jobb diagnosztikájának következménye, az egészségügyi ellátóknak reagálni kell a változásra. A Nemzeti Rákregiszter adatai szerint Magyarországon 2006 és 2016 között 79%-os növekedés következett be a differenciált pajzsmirigyrák incidenciájában, 2016-ban már 990 esetet jelentettek. Amíg az USA-ban az incidencia emelkedése már a 90-es évek elejétől látható volt, addig Magyarországon 2011 óta észlelhető jelentős növekedés. A diagnosztikai módszerek fejlődése és szélesebb hozzáférhetősége következtében javuló korai diagnózis természetesen öröndetes, egyidejűleg azonban a korai stádiumú daganatok túlkezelése reális veszély. Ez motiválta a szakmai társaságokat új irányelvek megfogalmazására.

ÚJ IRÁNYELV, PATOLÓGIAI KLASSZIFIKÁCIÓ ÉS STÁDIUMBEOZTÁS DTC-BEN

Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság irányelve 2015 végén jelent meg, és számos változást javasolt a sebészi kezelés, rizikóbesorolás, a posztoperatív radiojód-kezelés és a terápiás válasz értékelése vonatkozásában, amelyek összességében a kevésbé radikális kezelés irányába mutatnak [12]. Az irányelv nagy vitát váltott ki; témánk szempontjából talán a legkritikusabb kérdés a posztoperatív radiojód-kezelés lényegesen szűkebb indikációs köre, amelyet a nukleáris medicina társaságok nem fogadtak el [13]. Az amerikai és európai irányelvek közötti másik lényeges törésvonal a pajzsmirigygöbök diagnosztikájának területén húzódik. A vita nem új keletű és háttérében a jódeklátottság különbözőségében keresendő. Európa jelentős része – így hazánk is – a legutóbbi időig jódehiányos volt, ami a toxikus adenómák és toxikus multinoduláris strómák lényegesen gyakoribb előfordulásával jár, mint a jódeklátottságú USA-ban. Az amerikai kollégák ezért úgy

foglaltak állást, hogy a pajzsmirigygöbök izotópos vizsgálata marginális jelentőségű; csak abban az esetben indokolt, ha a TSH alacsony vagy legalább szubnormális, ekkor is első-sorban I-123-szcintigráfia végzendő [12]. Ezzel ellentétben Európában a ^{99m}Tc -per technetát-szcintigráfia sohasem szorult ki a mindennapi gyakorlatból, ma is a kivizsgálási algoritmus része, tekintettel arra, hogy a hipertireózis hátterében sokkal gyakoribb az autonómia, mint az USA-ban, és az autonóm göbök jelentős részét normális TSH-szint mellett mutatják ki [13]. A nukleáris medicina európai szakemberei azzal sem értenek egyet, hogy az olcsó és univerzálisan hozzáférhető ^{99m}Tc -per technetát-szcintigráfia helyett a I-123 részesítendő előnyben [13].

2017-ben a daganatok patológiai beosztására új WHO-klasszifikáció látott napvilágot, amely szintén számos újdonságot tartalmazott: elkülönítették a bizonytalan malignitási potenciállal rendelkező follikuláris tumorokat, és külön csoportba sorolták a Hürthle-sejtes daganatokat. Szaporodott a papilláris karcinóma eddig sem kevés variánsainak száma is. Új stádiumbeosztás született (pTNM 8. kiadás), amely igazodik a daganattípus alapvetően kedvező prognózisához; a stádiumbeosztáshoz használt életkor 45-ről 55 évre emelkedett, a nyirokcsomóáttét nem sorolja a beteget III. klinikai stádiumba, és a mikroszkopikus extratireoideális terjedés nem módosítja a T-stádiumot [14].

A DTC ELLÁTÁSÁNAK ALAPELVEI

A differenciált pajzsmirigyrák ellátásának alapvető jellegzetessége a multidiszciplináris jelleg, ami nagymértékű együttműködést igényel a társszakmák között. Ha a sebészi ellátás kevésbé radikális, például csak lobektómia és iszt-muszreszekció történik, radiojód-kezelés nem végezhető. A szakmai ajánlásokban bekövetkező gyors változások és az együttműködés igénye alapján jött létre tíz szakmai társaság részvételével a hazai konszenzuskonferencia, amely igyekezett állást foglalni a nemzetközi ajánlások magyarországi alkalmazásáról, tudásunk hiányosságairól is [15]. Számos területen evidenciaalapú megállapítások még nem tehetők, a nemzetközi irányelv állásfoglalásai gyenge evidenciákon alapulnak [12].

Az alábbiakban összefoglaljuk a differenciált pajzsmirigyrák azon jellegzetességeit, amelyek jelentőséggel bírnak a radiojód-kezelés szükségességének elbírálása során.

A differenciált pajzsmirigyráknak összességében nagyon kedvező a prognózisa magas gyógyulási aránnyal; lokalizált betegség esetén a várható 5 éves túlélés 98,1%, még távoli áttét esetén is 55,5% [12]. A jódfelvívő képesség ugyanakkor alapvetően befolyásolja a várható prognózist: jódfelvívő, perzisztáló daganatban szenvedők 10 éves túlélése 29%, a kezdettől hiányzó jódfelvétel esetében pedig a 10 éves túlélés 10% [12]. A betegség jellegzetessége a késői recidívák lehetősége, a kiújulás akár évtizedekkel a primer ellátás után is bekövetkezhet, ezért élethossziglan követés szükséges.

Az első vonalbeli kezelés a műtéti eltávolítás, amelyet korábban rutinszerűen a maradék pajzsmirigy radiojód-ablációja (kivéve a <1 cm mikrokarcinómákat) és az első évben szuppresszív adagú L-tiroxin-terápia követett [16]. Az utóbbi években a korai stádiumú daganatok kifejezetten jó prognózisa miatt megkérdőjeleződött a radiojód-abláció rutinszerű alkalmazásának szükségessége [12]. A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek 80%-a pusztán sebészi kezeléssel is meggyógyul, 5% minden terápiás próbálkozás ellenére meghal; a maradék 15% esetében komplex tumorelles kezelés szükséges, amely hosszabb túlélést vagy gyógyulást tesz lehetővé [17]. Az utóbbi időben ezért a figyelem előterébe került a prognosztikai faktorok meghatározása.

PROGNOSZTIKAI FAKTOROK

Az életkor egyértelműen túlélést meghatározó tényező DTC-ben. A jelenlegi stádiumbeosztásnál figyelembe vett életkor 55 évre emelkedett, de idősebb életkorban még tovább romlik a betegségspecifikus halálozás, évente 3%-kal. Idősebb életkorban a rosszabb túlélés egyéb tényezőkkel is összefügg, mint például az előrehaladott tumorstádium és a follikuláris hisztológia [18].

A tumorméret összefüggést mutat a kiújulás valószínűségével és a betegségspecifikus halálozással. Míg korábban törekedtek egy küszöbérték meghatározására, ma már egyértelmű, hogy a tumorméret is folyamatos változónak tekinthető. A 4 cm feletti tumorok egyértelműen rosszabb prognózissal járnak, de minden 1 cm-es növekedés 1,4-szeres relatív rizikót jelent a halálozás vonatkozásában [19].

A szövettani altípus is jelentőséggel bír. Papilláris pajzsmirigyrák esetén kedvezőtlenebb prognózissal rendelkeznek a diffúz szklerotizáló, a tall cell, a hobnail és a columnar sejtes variánsok [20]. Rosszabb prognózisú a Hürthle-sejtes variáns is, amelynek további jellegzetessége, hogy általában nem képes jódfelvételre.

A diagnózis idején a betegek 1–4%-ának van távoli áttéte, a követés során pedig további 7–23%-ban alakul ki [21]. A távoli áttét kialakulása alapvetően meghatározza a túlélést. Nem mindegy azonban, hogy mely szervek érintettek, lényegesen rosszabb az extrapulmonális áttétek kimenete [22]. Más rosszindulatú daganatokkal ellentétben, DTC-ben a nyirokcsomóáttétek a mortalitás szempontjából minimális hatással rendelkeznek [23].

A pajzsmirigyen túlra terjedés a primer tumor vonatkozásában is fontos prognosztikai tényező, a 10 éves túlélés ezeknél a betegeknél mindössze 45% az intratireoideális daganattal diagnosztizált betegek 91%-os túlélésével szemben [24]. Nagy különbség van ugyanakkor a minimális ETE (extrathyroidal extension) és a kiterjedt környezeti infiltráció között, ez tükröződik a 8. TNM-klasszifikációban, amely a minimális ETE-t nem tekinti a tumorstádiumot emelő tényezőnek [25].

A prognózis szempontjából ígéretesek a molekuláris genetikai vizsgálatok. A nagyon gyakori BRAF-mutáció prog-

1. TÁBLÁZAT. A radiojód-kezelés indikációi, dózisa és céljai DTC-ben

Radiojód-kezelés típusa	Indikáció	Dózis	Cél
Nem szükséges	egygócsú T1aN0M0R0 és szövettan nem agresszív	-	
Remnantabláció*	többgócsú vagy T1b-T2N0M0R0	1100 MBq	staging, követés elősegítése
Adjuváns kezelés**	>4 cm vagy T3b vagy N1 vagy R1 vagy agresszív szövettan	3700 MBq	staging, követés elősegítése, recidíva csökkentése, betegségspecifikus túlélés javítása
Terápiás célú kezelés	ismert reziduális betegség (T4, R2 és/vagy M1)	3700 MBq	staging, követés elősegítése, recidíva csökkentése, betegségspecifikus túlélés javítása

*Megfontolható, az ATA-irányelv rutinszerű remnantablációt nem javasol. **Az ATA-irányelv szerint megfontolandó

nosztikai szerepéről ellentétes adatok láttak napvilágot [26], egyértelműnek látszik viszont a TERT (telomeráz reverz transzkriptáz) promotermutáció prognózist rontó jellege [27].

RIZIKÓKLASSZIFIKÁCIÓ

A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek posztoperatív ellátása és követési algoritmusa nagymértékben függ a korai rizikóklasszifikációtól. Ugyanakkor a világon különböző rizikóklasszifikációk használatosak. Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA) 2009-ben és 2015-ben kiadott irányelvében alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat különböztet meg [12, 28]. Ez a besorolási rendszer a szövettani és klinikai adatok mellett figyelmet fordít a szövettani altípusra, az érinvázió jelenlétére, illetve a posztterápiás egésztest-szcintigráfia, valamint a tireoglobulin koncentráció értékelésére is. Az Európai Pajzsmirigy Társaság lényegesen egyszerűbb rizikóbesorolást alkalmaz, amely a patológiai beosztáson alapul: igen alacsony, alacsony és magas rizikójú betegséget különböztet meg [16]. A jelenlegi rizikóklasszifikációs módszerek bonyolultak, pontatlanok, nem tesznek különbséget a perzisztáló és kiújuló betegség között, nem veszik figyelembe a betegségspecifikus halálozás valószínűségét, és ugyanazon beteg megítélésében is jelentősen eltérhetnek. A prognózis megítélésének bizonytalansága összefügg a differenciált pajzsmirigyrákok biológiai viselkedésének kifejezett heterogenitásával, a nagyszámú befolyásoló tényezővel és jelen tudásunk hiányosságával. A jövőben bizonyosan szükség lesz új módszerekre a betegség kimenetelének pontosabb előrejelzése érdekében.

RADIOJÓD-KEZELÉS DTC-BEN

A prognosztikai faktorok és a rizikóbeosztás részletes ismertetését a radiojód-kezelés körül kialakult élénk vita teszi indokolttá. A 2015-ben megjelent új ATA-irányelv T1N0M0 stádiumú betegség esetén nem javasol rutinszerű rem-

nantablációt, és nem látja igazoltnak ennek szükségességét a legtöbb T2N0M0 stádiumú beteg esetén sem [12]. A magas rizikójú vagy előrehaladott tumorstádiumú betegeknél természetesen továbbra is elfogadott a maradék pajzsmirigyszövet radiojóddal történő ablációja. Az ATA és az európai társaságok (EANM, ETA) ajánlásai között számos kérdésben egyértelmű ellentmondás van, aminek a feloldását nehezíti, hogy még hiányoznak a nagy beteganyagra kiterjedő prospektív, randomizált vizsgálatok [13]. Az irányelv kritikái között kiemelik, hogy a radiojód-kezelésnek számos előnye lehet: a korábban nem detektált maradék tumorsejtek elpusztítása, a posztterápiás képalkotó vizsgálatok útján pontosabb tumorstádium-meghatározás és rizikóbeosztás [8], valamint a könnyebb követés – a maradék normális pajzsmirigyszövet elpusztulása után a tireoglobulin sokkal érzékenyebb tumormarkerként szolgál. Annak ellenére, hogy a posztterápiás egésztest-szcintigráfia jelentősen megkönnyíti a beteg rizikóklasszifikációját [9, 10], ennek elvégzése nem rutinszerű a nagy dózisu radiojód-kezelést végző centrumokban. Még kevesebb intézménynek van lehetősége posztterápiás SPECT/CT végzésére.

A magyar konszenzuskonferencia állásfoglalását a radiojód-kezelés indikációjáról, dózisáról és céljairól az 1. táblázat foglalja össze [15].

Ismételt radiojód-kezelés szükséges kuratív/palliatív céllal, ha (i) a DTC helyileg kiújult, nyirokcsomó- vagy távoli áttétek jelentek meg; (ii) a posztterápiás képalkotó vizsgálat jódhalmozó áttéteket mutatott; (iii) a tireoglobulin vagy a tireoglobulin elleni antitest (TgAb) titere növekszik és a recidív betegség lokalizálása sikertelen.

A RADIOJÓD-KEZELÉS KIVITELEZÉSE

2017-ben az Emberi Erőforrások Minisztériuma irányelvet adott ki a pajzsmirigybetegségek radiojód-kezeléséről [29]. Az elsődleges sebészi ellátást követően (teljes/közel teljes

tireoidektómia) a radiojód-kezelésre 4–6 hét múlva kerülhet sor, hipotireoid állapotban. Ennél kisebb kiterjesztésű műtét (lobektómia, szubtotális tireoidektómia) esetén radiojód-kezelés nem végezhető. A prognózis szempontjából nem jelent hátrányt a radiojód-kezelés néhány hónapos, maximum fél-éves halasztása. A normális pajzsmirigy és a tumorsejtek radiojód-felvételét a TSH fokozza, ezért a radiojód-kezelés előtt a TSH-szintet legalább 30 mU/l-re kell emelni. A magas TSH elérésében az L-tiroxin kihagyásának alternatívája lehet a rekombináns humán TSH (rhTSH) adása, ezt elsősorban halasztott kezelés vagy ismételt kezelés esetén alkalmazzuk. A radiojód-terápia 4–6 havonta ismételhető. Ismételt kezelés esetén az ajánlott kuratív/palliatív aktivitás 3,7–7,4 GBq, az 5 GBq feletti aktivitás esetében sugárvédelmi szempontból javasolt a dózisbecslés elvégzése az EANM útmutatójának megfelelően [30].

DIAGNOSZTIKUS CÉLÚ VIZSGÁLATOK DTC-BEN

Ha kérdéses a reziduális pajzsmirigyszövet mérete, pajzsmirigy-szcintigráfia elvégzése javasolt ^{99m}Tc -pertechnetáttal [29].

A staging része a radiojód-kezelést követően 3–6 nappal elvégzett anterior és poszterior irányú egésztest-szcintigráfia, lehetőség szerint SPECT/CT-vel kiegészítve [10].

Diagnosztikus célú I-131-szcintigráfia elvégzése akkor mérlegelendő, ha az abláció utáni radiojód-egésztestscintigram negatív volt, de a követés során recidíva/áttét gyanúja merül fel, elsősorban TgAb-pozitív betegeken, amennyiben a titer nem csökken vagy emelkedik és egyéb képalkotó vizs-

gálattal áttét nem igazolható [12, 15]. A vizsgálat értékelése során figyelembe kell venni, hogy a diagnosztikus szcintigráfia érzékenysége elmarad a terápia után végzett vizsgálatától, így negativitása nem zárja ki, hogy a betegnek mégis van jódfelvételre képes áttéte [7]. A diagnosztikus vizsgálatok háttérbe szorulásához jelentősen hozzájárult a „stunning” jelenség felismerése: a diagnosztikus vizsgálatot követően adott terápia során lényegesen alacsonyabb radiojód-felvételt észleltek egyes tumorgócokban, azaz a diagnosztikus céllal adott kis dózisú izotóp csökkentette a terápia hatékonyságát [5]. Magyarországon a I-123-mal végzett diagnosztikus célú szcintigráfia csak egyedi támogatással érhető el, elsősorban gyermekkorban alkalmazzák.

Jódrefrakteritás gyanúja estén F-18 FDG PET/CT vizsgálat végzése javasolt [7]. Radiojód-kezelésre refrakter a betegség, ha az áttét soha nem vett fel radiojódot vagy elvesztette a jódfeltevő képességét, vagy a radiojód-kezelés után egy éven belül progresszió észlelhető [12]. A differenciált jellegű elvesztő daganat intenzív FDG-felvételt mutat, aminek prognosztikai és terápiás jelentősége van. Ezekben az esetekben a betegség-specifikus halálozás magasabb, és gyógyulás nem várható a radiojód-kezelés folytatásától, a progresszió ütemétől függően tirozinkináz-gátló- (szorafenib- vagy lenvatinib-) kezelés mérlegelendő.

Összefoglalva, a differenciált pajzsmirigy-rák ellátásában ma is alapvető szerepe van a jódfelvétel vizsgálatának és a jódfeltevő áttétek radiojód-kezelésének, ami a betegek számára hosszabb túlélést biztosít. A I-131 az első és máig a legtokéletesebb teranostikum.

IRODALOM

- Ballinger JR. Theranostic radiopharmaceuticals: established agents in current use. *Br J Radiol* 91:8, 2018
- Jadvar H. Targeted radionuclide therapy: an evolution toward precision cancer treatment. *Am J Roentgenol* 209:277–288, 2017
- Ahn BC. Personalized medicine based on theranostic radioiodine molecular imaging for differentiated thyroid cancer. *Biomed Res Int* 2016:1680464, 2016
- Jadvar H, Chen XY, Cai WB, et al. Radiotheranostics in cancer diagnosis and management. *Radiology* 286:388–400, 2018
- Sheikh A, Polack B, Rodriguez Y, et al. Nuclear molecular and theranostic imaging for differentiated thyroid cancer. *Mol Imaging Radionuclid Ther* 26:50–65, 2017
- Verburg FA, Heinzel A, Hanscheid H, et al. Nothing new under the nuclear sun: towards 80 years of theranostics in nuclear medicine. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 41:199–201, 2014
- Santhanam P, Solnes LB, Rowe SB. Molecular imaging of advanced thyroid cancer: iodinated radiotracers and beyond. *Med Oncol* 34:7, 2017
- Spanu A, Solinas ME, Chessa F, et al. 131I SPECT/CT in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma: incremental value versus planar imaging. *J Nucl Med* 50:184–190, 2009
- Xue YL, Qiu ZL, Song HJ, Luo QY. Value of 131I SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 40:768–778, 2013
- Szujo S, Sira L, Bajnok L, et al. The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid cancer: a bi-institutional study. *Oncotarget* 8:79825–79834, 2017
- Morris LGT, Tuttle RM, Davies L. Changing trends in the incidence of thyroid cancer in the United States. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 142:709–711, 2016
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1–133, 2016
- Verburg FA, Aktolun C, Chiti A, et al. Why the European Association of Nuclear Medicine has declined to endorse the 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 43:1001–1005, 2016
- Tuttle RM, Haugen B, Perrier ND. Updated American Joint Committee on Cancer/Tumor-Node-Metastasis Staging System for Differentiated and Anaplastic Thyroid Cancer (Eighth Edition): What changed and why? *Thyroid* 27:751–756, 2017
- Mezősi E, Altörjai A, Deák PA, et al. Konszenzus a differenciált pajzsmirigy-rák magyarországi ellátásáról. *OTSZ* 26:31–40, 2019
- Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, et al. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *Eur J Endocrinol* 154:787–803, 2006
- Gillanders SL, O'Neill JP. Prognostic markers in well differentiated papillary and follicular thyroid cancer (WDTC). *Eur J Surg Oncol* 44:286–296, 2018
- Shi RL, Qu N, Liao T, et al. The trend of age-group effect on prognosis in differentiated thyroid cancer. *Sci Rep* 6:27086, 2016
- Hay ID, Grant CS, Vanheerden JA, et al. Papillary thyroid microcarcinoma – a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery* 112:1139–1147, 1992
- Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, et al. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head Neck* 33:1052–1059, 2011

21. Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, et al. Multi-organ distant metastases confer worse disease-specific survival in differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 24:1594–1599, 2014
22. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, et al. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *J Am Coll Surg* 197:191–197, 2003
23. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, et al. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: A matched-pair analysis. *Head Neck* 18:127–132, 1996
24. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, et al. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940–1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World J Surg* 26:879–885, 2002
25. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: Massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg* 30:780–786, 2006
26. Glikson E, Alon E, Bedrin L, et al. Prognostic factors in differentiated thyroid cancer revisited. *Isr Med Assoc J* 19:114–118, 2017
27. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, et al. TERT promoter mutations are a major indicator of poor outcome in differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 99:E754–E765, 2014
28. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 19:1167–1214, 2009
29. Földes I, Lakatos P, Konrády A. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma szakmai irányelve a pajzsmirigybetegek radiojód kezeléséről. *Egészségügyi Közlöny* 2:473–499, 2017
30. Lassmann M, Haenscheid H, Chiesa C, et al. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pre-therapeutic dosimetry I: blood and bone marrow dosimetry in differentiated thyroid cancer therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 35:1405–1412, 2008