

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**AZ FDG-PET-VIZSGÁLATOK SZEREPE
A MEDULLÁRIS PAJZSMIRIGYRÁK
DIAGNOSZTIKÁJÁBAN**

Szakáll Szabolcs

Témavezető: Trón Lajos

DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
PET CENTRUM

2003.

Tartalomjegyzék

Tartalomjegyzék	2
I. Bevezetés, célkitűzések	3
II. Irodalmi áttekintés	6
1. A pozitronemissziós tomográfia	6
2. A pajzsmirigy medulláris rákja	11
<i>a. Etiológia, epidemiológia</i>	<i>11</i>
<i>b. Az MTC terjedése.....</i>	<i>14</i>
<i>c. Kezelés</i>	<i>16</i>
<i>d. Képkötő eljárások az MTC diagnosztikájában.....</i>	<i>17</i>
III. Betegek és módszerek	26
1. Betegek.....	26
2. A tumormarker-szintek mérése	27
3. Képkötő vizsgálatok.....	27
4. A vizsgálatok értékelése.....	32
IV. Eredmények	34
1. Preoperatív diagnosztika	34
2. Posztoperatív kivizsgálás eredményei	36
V. Megbeszélés	42
1. PET a primer kivizsgálásban.....	42
2. PET a betegkövetés során	44
3. Nyirokterjedés	48
VI. Összefoglalás.....	51
VII. Irodalom	52
VIII. Saját közlemények jegyzéke.....	61
1. A tézis alapjául szolgáló, <i>in extenso</i> közlemények	61
2. Egyéb közlemények	61
IX. Köszönetnyilvánítás	64
X. Függelék.....	65

I. Bevezetés, célkitűzések

A medulláris pajzsmirigy carcinoma (MTC) az összes rosszindulatú pajzsmirigydaganat mintegy 5-12%-át teszi ki. A pajzsmirigy parafolikuláris, ún. C-sejtjeiből kiinduló daganat nagyobb hányada (70–75%) sporadikus megjelenésű. A kb. 25–30%-ot kitevő, autoszomális domináns öröklődésű esetek három jól körülhatárolt kórképbe sorolhatók: familiáris MTC (FMTC), II. típusú multiplex endokrin neoplasia a és b (MEN2a és MEN2b szindróma). A daganat sejtjei (a C-sejtekhez hasonlóan) calcitonint szekretálnak, melynek mérése jól használható a kórisme felállításában és a recidíva kimutatásában. Emellett egyéb hormonok kiválasztása is megfigyelhető (pl. vasoactiv intestinalis peptid, adrenocorticotrop hormon, somatostatin, histamin, serotonin stb.).

Az MTC primer ellátását követően (műtét, külső sugárkezelés) az emelkedett bazális calcitonin- és/vagy carcinoembryonalis antigén- (CEA-) szint tumorszövetet jelez. Az esetek kb. 20%-ában paraneoplasziás tünetek (diarrhoea, flush) figyelhetők meg, döntően a megemelkedett tumormarkersizint kísérelenségeként vagy ritkábban önmagukban. A betegkövetés során számos képalkotó módszert alkalmaznak a metastasisok kimutatására. A morfológián alapuló vizsgálatok (ultrahang [UH], komputertomográfia [CT], mágneses rezonancia képalkotás [MRI]) általában a szervek alakjának és szöveti struktúrájának megjelenítésére korlátozódnak. A nyirokcsomó státusz felbecsülése is behatárolt, mivel a rövid átmérőben 1 cm méret feletti nyirokcsomókat tekintik kórosnak. Ez a differenciálás hibákat rejt magában, mert a kóros nyirokcsomó mérete gyakran ez alatt lehet. Ezzel szemben a nukleáris medicina funkcionális módszerei lehetőséget adnak az anyagcsere képi megjelenítésére, de a relatíve rossz felbontóképesség és változó tracer akkumuláció időnként fals negatív

eredményhez vezethet. Az MTC diagnosztikájában kipróbált számos radiofarmakonnal végzett vizsgálatok változó hatékonysággal, többnyire rossz szenzitivitással mutatják ki az áttéteket. Összességében elmondható, hogy egyetlen olyan módszer sem létezik, amellyel valamennyi metastasis biztosan kimutatható lenne.

Célkitűzések

1. A PET medulláris rákok diagnosztikájában betöltött szerepének irodalma – szemben a differenciált rákokkal – jelenleg csekély. Az első klinikai vizsgálatok biztató eredményeket mutattak, azonban ezeket a vizsgálatokat kis létszámú betegcsoportokban végezték el. Vizsgálatainkban viszonylag nagy MTC betegcsoport adatait felhasználva kívánjuk összehasonlítani a PET- és a hagyományos rutindiagnosztikai képalkotó módszerek (UH, CT, MRI, ¹³¹I izotóppal jelzett meta-iodobenzilguanidin [MIBG] egésztest-szcintigráfia) eredményeit a megfelelő terápiás döntéshez nélkülözhetetlen metastasis-kimutatásban. A vizsgálati eredmények alapján összefüggést keresünk a daganat jelenlétére utaló tumormarker-szintek és a PET-tel pozitívnak talált esetek között.
2. Az MTC prognózisát a nyirokcsomó metastasisok jelenléte és lokalizációja nagymértékben meghatározza. A primer diagnózis felállításakor az esetek mintegy 50%-ában már makroszkópos áttétek mutathatók ki a nyaki és mediastinalis nyirokcsomókban. Mivel az egyetlen hatékony kezelési módszer a metastasisok sebészi eltávolítása, a primer stádium felmérés fontos a műtéti terv kidolgozásában. Analizálni kívánjuk a PET hatékonyságát az MTC preoperatív kivizsgálásában, valamint azt, hogy ez a hatékonyság hogyan viszonyul más képalkotó vizsgálatok hasonló jellemzőihez.

3. Az elvégzett PET-vizsgálatok és a betegek kórtörténete alapján következtetéseket vonunk le az MTC nyirokterjedésének törvényszerűségeire vonatkozóan.

II. Irodalmi áttekintés

1. A pozitronemissziós tomográfia

A pozitronemissziós tomográfia (PET) korunk egyik legmodernebb nem-invazív orvosbiológiai képalkotó eljárása, amely hatékonyan segíti a szervek és szövetek fiziológiás, illetve patológiás állapotainak tanulmányozását, az anyagcsere folyamatokra jellemző biológiai-biokémiai paraméterek meghatározását és nagy pontosságú anatómiai lokalizálását.

A módszer lényege, hogy ciklotronban előállított, pozitron kibocsátással bomló izotóppal (1. táblázat) jelölt, biológiailag aktív molekulákat juttatunk a szervezetbe intravénásan vagy inhaláció útján. Ezt követően kialakuló és az adott tracerre jellemző egyensúlyi eloszlásnak a gyakorlat számára fontos esetekben diagnosztikai információtartalma van.

1. táblázat A leggyakrabban használt pozitron-bomló izotópok

izotóp	^{11}C	^{13}N	^{15}O	^{18}F
felezési idő (perc)	20,4	9,9	2,05	109,7
a pozitron max. energiája (MeV)	0,96	1,19	1,72	0,64
max. hatótávolsága (mm)	5,0	5,4	8,2	2,4
átlagos hatótávolsága (mm)	0,3	1,4	1,5	0,2

A radioaktív bomlás során pozitron és neutrínó részecskék szabadulnak föl. Míg a neutrínó kölcsönhatás nélkül halad át a környező anyagon (szöveten), addig a pozitron lelassul és egy elektronnal egyesülve egy új részecskét, pozitroniumot hoz létre a másodperc tört részéig. Ezt követően a pozitron és az elektron teljes tömege két, egymással közelítőleg ellentétes irányba szétsugárzódó, 511 keV energiájú gamma fotonná alakul. A folyamatot annihilációnak nevezzük. Az ilyenkor keletkező fotonpár

egy egymással szemben elhelyezett detektorpárral érzékelhető. A koincidencia-párba kapcsolt detektorokkal egy meghatározott időintervallumon (általában <20 ns) belül interakcióba lépő fotonok jelzik, hogy a két detektor által meghatározott térrészben pozitron-elektron annihiláció, áttételesen bomlási esemény történt. A detektorokat egy körgyűrű geometria szerint elhelyezve számos detektorpár-kapcsolat alakítható ki. A dedikált PET-kamerák számos detektorgyűrűt tartalmaznak, általában ez a szám 4 és 35 között változik. Az egyes gyűrűk között ólomárnyékolás van, ami a test távolabbi, nem az adott gyűrűsíkba eső pontjaiban bekövetkező annihilációból származó fotonokat elnyeli. A szomszédos gyűrűk között kialakított újabb detektorcsatornákkal „másodlagos” képsíkok hozhatók létre. Az előbbieken vázolt, ún. 2D-s adatgyűjtéssel ellentétben a 3D-s adatgyűjtés esetén a gyűrűk között nincs ólomárnyékolás, lehetővé téve a nagyobb számú koincidencia-esemény detektálását. Az egyes pozitron annihilációs események tárolása, illetve az azokból az adatfeldolgozás során nyert kétdimenziós eloszlástérképek előállítására nagyteljesítményű számítógépek segítségével történik.

A PET-vizsgálatok során az adatgyűjtés háromféleképpen mehet végbe: 1. dinamikus; 2. statikus; és 3. egésztest mérési mód szerint. Dinamikus vizsgálat esetén a radiofarmakon injektálásával egyidőben indul az adatgyűjtés. Gyors képfelvételi sorozat segítségével történik a szöveti aktivitás változásának a mérése. Matematikai modellek segítségével lehet a tracer szöveti eloszlását, ill. az eloszlás kinetikáját analizálni. Statikus adatgyűjtés alkalmazása mellett az injektálás és az adatgyűjtés között 40-90 perc „kivárási idő” telik el. Ez idő alatt a szövetben a leképezéshez elégséges aktív anyag halmozódik fel, míg a vér aktivitástartalma nagymértékben csökken. A radioaktivitás koncentrációkból megfelelő kalibrációs mérések segítségével a tracer szöveti koncentrációjára tudunk következtetni. Mind a statikus, mind a dinamikus

adatgyűjtés axialis kiterjedését a PET-kamera hasonló paraméterei határozzák meg. Egésztest-vizsgálatok során a képmező tengelyirányú hosszát megsokszorozzák a kamera vizsgálóasztalának mozgatásával. Az először a múlt század nyolcvanas éveinek végén a Los Angeles-i Kalifornia Egyetem orvosi fakultásán (UCLA School of Medicine) kidolgozott teljestest leképezés mára az onkológiai indikációjú PET-vizsgálatok standardjává vált (*Dahlbom és mtsai 1992; Hoh CK és mtsai 1993*). Számos daganat a szervezet egészét érinti, ami a teljes test vizsgálatát teszi szükségessé.

Bár a tumoros folyamatok vizsgálatához (cukor- és aminosav anyagcsere, perfúzió, hypoxia, receptor-státusz, DNS-szintézis jellemzésére alkalmas) számos PET-radiofarmakon létezik, az onkológiai célú PET-vizsgálatok során leggyakrabban használt tracer a [^{18}F]-fluoro-2-dezoxi-D-glukóz (FDG) glukóz-analóg. Már a múlt század harmincas éveiben kimutatták a tumorsejtek gyorsult glikolízisét (Warburg 1931). A glukóz fokozott lebontása mellett számos cukoranyagcserét befolyásoló enzimátikus változást is leírtak tumoros sejtekben, úgymint a glukóz transzport emelkedését, a nagyobb fokú glukóz foszforilációt és általában a glukóz-6-foszfát defoszforilálásának alacsony szintjét. Az FDG, a glukózhoz hasonlóan facilitált diffúzióval kerül felvételre. A folyamatot az ún. glukóz-transzporterek (GLUT) segítik elő, melyeknek jelenlegi ismereteink szerint hét altípusa létezik. Úgy tűnik, hogy a GLUT-1, GLUT-3 és GLUT-5 fokozott expressziója játszik szerepet a tumoros sejtek megemelkedett cukorfelvételében (*Merrall és mtsai 1993*), amit számos daganatban ki is mutattak (*Brown és Wahl 1993; Mellanen és mtsai 1994; Su és mtsai 1990; Haber és mtsai 1997; Nagase és mtsai 1995*)

A sejtekbe bejutott FDG-t a glukózhoz hasonlóan a hexokináz foszforilálja, de a cukorlebontás további lépéseiben a foszforilált molekula már nem vesz részt, mivel a lebontáshoz a C2 pozícióban egy oxigén atom jelenléte szükséges. A defoszforilációt

végző, glukóz-6-foszfát aktivitása az emberi sejtekben a máj kivételével alacsony, ezért az FDG-6-foszfát a sejtekben felhalmozódik. Ebben közrejátszik az is, hogy ez egy a molekula kifejezetten poláros, ezért diffúziója a sejtmembrán kettős lipidrétegén át lassú, így a sejtekben „csapdába esik”. Az elmondottakból következik, hogy az FDG intracelluláris koncentrációja szoros összefüggésben van a szövet cukorfelhasználásával.

A fokozott FDG-felvétel daganatos betegségre utalhat, de semmiképpen nem tekinthető annak specifikus jeleként. Gyulladásos elváltozásokban szintén magas FDG-felvétel mérhető, tumor szempontjából fals pozitivitást okozva a PET-vizsgálatok során. Ilyen „benignus”-nak nevezhető folyamatok közé tartozik a tuberculosis, sarcoidosis, gombás fertőzések, nem-specifikus granulómák, pancreatitis, abscessus, akut, posztoperatív vagy sugárterápia hatására kialakuló változások és a csonttörések.

2. táblázat A MEDICARE által támogatott FDG-PET indikációk az USA-ban

Indikáció / klinikai állapot	Támogatott esetek
Soliter pulmonalis kerekárnyék	Karakterizálás
Nem kissejtes tüdőrák	Diagnózis, staging és restaging
Nyelőcsőrák	Diagnózis, staging és restaging
Colorectalis rákok	Diagnózis, staging és restaging
Lymphomák	Diagnózis, staging és restaging
Melanoma malignum	Diagnózis, staging és restaging, a regionális nyirokcsomók vizsgálatának kivételével
Emlőrákok	Diagnózis, staging és restaging, terápia követés
Fej-nyaki daganatok (az idegrendszeri és pajzsmirigy daganatok kivételével)	Diagnózis, staging és restaging
Szívizom életképesség vizsgálata	Inkonkluzív SPECT-vizsgálatot követően
Terápiarezisztens epilepszia	Csak műtét előtti kivizsgálás részeként

A PET az előző évtizedben bevonult a klinikai diagnosztika fegyvertárába (Wagner Jr. 1991; Weber és mtsai 1999; Strauss és Conti 1991; Schiepers és Hoh

1998), és számos területen költséghatékony rutin eljárássá vált. Ezt jól példázza, hogy az Amerikai Egyesült Államokban 2003-ban a Medicare által finanszírozott PET-vizsgálatok körében (2. táblázat) 8 onkológiai indikáció található (*Centers for Medicare & Medicaid Services*).

2. A pajzsmirigy medulláris rákja

a. Etiológia, epidemiológia

Az MTC a pajzsmirigy parafollikuláris, úgynevezett C-sejtjeiből kiinduló daganat. Nagyobb hányada (70-75%) sporadikus megjelenést mutat. A maradék kb. 25-30% autoszomális domináns öröklődésmentet mutató három jól definiált kórképbe sorolható be: FMTC, a MEN2a (MTC; phaeochromocytoma; parathyreoidea hyperplasia vagy adenoma) és MEN2b szindróma (MTC; phaeochromocytoma; jellegzetes stigmák: emésztőrendszeri ganglioneuromatosis, marfanoid megjelenés, nyálkahártya neurinomák, vastagbél dysfunctio, cornealis ideg megvastagodás, fog- és csontanomáliák).

Az örökletes formák mindegyikében kimutatható egy a 10. kromozómán található RET-protoonkogénben bekövetkező germinális, aktiváló pontmutáció, melyet 1993-ban azonosítottak először (*Donis-Keller és mtsai 1993*). A 21 exonból álló RET gén egy receptor típusú tirozin-kináz fehérjét kódol, mely számos fejlődő – pl. a velőlemezéből kialakuló - szövet növekedéséhez és differenciálódásához szükséges jelátvitelben játszik szerepet. A receptor extracellulárisan egy a ligandkötődésben részt vevő cisztein-gazdag régiót, egy rövid transzmembrán szakaszt, és intracellulárisan egy tirozin-kináz domént tartalmaz. Hat egymás közelében elhelyezkedő exonban bekövetkező mutáció mindegyike jellegzetes a kialakuló betegségekre (pl. a 15. exon 883-as, ill. a 16. exon 918-as kodon pontmutációja MEN2b szindrómához vezet). Sporadikus típusú MTC-s betegekben ugyanakkor az esetek mintegy 23-60%-ában mutatható ki a 918-as kodon (*Zedenius és mtsai 1994*), illetve 40%-ban a 768-as kodon (*Eng és mtsai 1995*) szomatikus mutációja.

1959-ben Hazard volt az első, aki külön clinicopathológiai entitásként írt le egy olyan nem-follikuláris pajzsmirigyrákot, melynek strómájában amyloid volt kimutatható és a nyirokcsomó metastasisok magas előfordulási gyakorisága jellemezte (*Hazard és mtsai 1959*). Addig ezt a tumorfajtát a nem-differenciált pajzsmirigyrákok csoportjába sorolták. Ezt az altípust 1951-ben már Horn is leírta (*Horn 1951*), és a XX. század elején is leírtak pajzsmirigyrákot amyloid depozitummal (*Jaquet 1906*), de Hazard volt az első, aki világosan igazolta az MTC önálló voltát elkülönítve a pajzsmirigyrákok más típusaitól. Szintén Hazard volt az, aki a „medulláris pajzsmirigyrák” (medulláris thyreoidea carcinoma – MTC) kifejezést az orvosi köztudatban meghonosította.

Az MTC az összes pajzsmirigy daganat 5-12%-ára tehető (*Marsh és mtsai 1995, Raue és mtsai 1998*). Az átlagos évenkénti incidencia 0,1-0,2 között változik 100000 lakosonként (*Bergholm és mtsai 1990; Hoie és mtsai 1988*). Gyakorisága a rosszindulatú pajzsmirigyrákok között országonként eltérő, 2-10% között mozog (3. táblázat). Magyarországon 1993-ban, a hazai pathológiai osztályok jelentése alapján, az újonnan diagnosztizált pajzsmirigyrákos esetek 5%-a volt MTC (*Ésik és mtsai 1996*).

3. táblázat Az MTC előfordulási gyakorisága a malignus pajzsmirigyrákok között

Ország (hivatkozás)	év	gyakoriság (%)
Olaszország (<i>Baroni és mtsai 1983</i>)	1977-1981	2
Svájc (<i>Levi és mtsai 1990</i>)	1974-1987	2
USA (<i>Hundahl és mtsai 1998</i>)	1985-1990	3,7
	1991-1995	3,5
Norvégia (<i>Hoie és mtsai 1988</i>)	1956-1978	3,6
Svédország (<i>Christensen és mtsai 1984</i>)	1960-1977	4
Nagy Britannia (<i>Paterson és mtsai 1999</i>)	1985-1996	10

A daganatspecifikus túlélést számos prognosztikai tényező befolyásolja. A daganattal összefüggő tényezők közül alapvető a tumor anatómiai kiterjedtségének

meghatározása (4. táblázat), melyből a primer tumor méretének, illetve a távoli áttétek meglétének és lokalizációjának van prognosztikai jelentősége.

4. táblázat A pajzsmirigyrákok TNM osztályozása (TNM – klinikai, pTNM – patológiai) és stádiumbesorolása (Sobin és Wittekind 1997)

T/pT primer tumor			
TX	nem ítéhető meg		
T0	nincs kimutatható tumor		
T1	a daganat legnagyobb átmérője nem nagyobb 1 cm-nél, és a pajzsmirigytekon nem terjed túl		
T2	a daganat legnagyobb átmérője nagyobb 1 cm-nél, de legfeljebb 4 cm, és a pajzsmirigytekon nem terjed túl		
T3	a daganat legnagyobb átmérője nagyobb 4 cm-nél, és a pajzsmirigytekon nem terjed túl		
T4	bármekkora tumor, ha a pajzsmirigy tokját áttöri		
N/pN regionális nyirokcsomók			
NX	nem ítéhető meg		
N0	nem mutatható ki regionális nyirokcsomó áttét		
N1	regionális nyirokcsomó áttét kimutatható		
N1a	áttét az azonos oldali nyirokcsomókban mutatható ki		
N1b	áttét mutatható ki mindkét oldali, középvonali, vagy az ellenoldali vagy felső mediastinális nyirokcsomókban		
M/pM			
MX	nem ítéhető meg		
M0	nincs kimutatható áttét		
M1	távoli áttét kimutatható		
Stádiumok			
I. stádium	T1	N0	M0
II. stádium	T2-3	N0	M0
III. stádium	bármely T	N1	M0
IV. stádium	bármely T	bármely N	M1

A daganat alacsony differenciáltsága (calcitonint kevésbé, CEA-t kifejezettebben expresszáló sejtekből álló daganat) is rontja a túlélést. A beteggel kapcsolatos tényezők közül az életkor és az MTC öröklődésmenete a meghatározó. A kezeléssel kapcsolatos tényezők közül egyedül a sebészi beavatkozás teljessége javítja a túlélést.

A fejlett országokban a betegek 5 éves túlélési aránya 80-87%, a 10 éves pedig 65-78 % (*Bergholm és mtsai 1997; Chong és mtsai 1975; Modigliani és mtsai 1998; Raue és mtsai 1998*). Rosszabb prognózist jelent a kiterjedt tumor és magasabb tumorstádium, a 45 évnél idősebb kor, a sporadikus forma és a férfi nem (*Bergholm és mtsai 1990; Raue és mtsai 1998, Kebebew és mtsai 2000*). *Modigliani és mtsai (1998)* számítása alapján, míg a „biokémiailag gyógyult” (primer ellátást követően a szérum calcitonin-szint normalizálódik) betegek 10 éves túlélési valószínűsége 98%, addig a posztoperatíván perzisztáló magas tumormarker-szint eseteiben ez az érték csak 70%. Magyarországon az 5, 10 és 15 éves daganatspecifikus túlélési valószínűség 69%, 62% és 58% (*Ésik 2001*), ami a Mayo Klinika hasonló adataitól mintegy 20%-kal marad el [a Mayo Klinika eredményei: 87%, 81% és 78% (*Hay és mtsai 1990*)].

b. Az MTC terjedése

Az MTC általában a pajzsmirigy valamelyik lebenyének felső-középső harmada határán alakul ki. A daganat növekedése során a pajzsmirigy állományát akadály nélkül infiltrálja, majd a pajzsmirigyotkot - mint első anatómiai akadályt – áttöri, és a környező képletekre terjed. Ugyanakkor a pajzsmirigy gazdag nyirokérhálózatán keresztül – a papilláris rákhoz hasonlóan – intraglanduláris áttétek képződhetnek. Többgócúságot okozhat az örökletes formák polyclonalitása is.

A pajzsmirigy regionális nyirokcsomói a nyaki és a felső mediastinalis nyirokcsomók. A lymphogen áttétképződés első és leggyakoribb állomása a centralis nyaki kompartment. Innen egyrészt a lateralis kompartmenten (parajuguláris nyiroklánc) keresztül a koponyaalap, másrészt a praetrachealis-paratrachealis-parapharyngealis láncon át a felső mediastinumba disszeminálódik. Igen ritkán figyelhető meg azonban áttétképződés a submentalis, a n. accessorius menti

nyirokcsomókban, illetve a mediastinumban az a. mammaria interna menti nyirokrégióban. Kétoldali nyaki nyirokcsomóáttét jelenléte mediastinalis nyirokcsomó érintettséget valószínűsít. Egyes tanulmányok szerint az esetek mintegy 71-80%-ában mutatható ki szövettanilag igazolt nyaki nyirokcsomóáttét a betegség kezdeti stádiumában (*Dralle és mtsai 1992; Schröder és mtsai 1988; Simpson és mtsai 1982*). Ez az érték pT1 daganat esetén 31-33% (*Beressi és mtsai 1998; Gimm és mtsai 1998*), pT2-nél 53%, ill. pT3-4 esetében pedig 100%-nak bizonyult (*Gimm és mtsai 1998*). A mediastinum tumoros érintettségét az esetek 22-50%-ában figyelték meg (*Gimm és mtsai 1998; Simpson és mtsai 1982; Dralle és mtsai 1994*).

Haematogén terjedés révén a májban, tüdőben és a csontokban képződhetnek áttétek. Primer stádium megállapítás során távoli metastasisok előfordulása – irodalmi adatok szerint – az esetek 2-33%-ában figyelhető meg a betegség formájától (örökletes vagy sporadikus, az öröklődés típusa, korai vagy előrehaladott betegség) függően (*Schröder és mtsai 1988; Scopsi és mtsai 1996; Dralle és mtsai 1994; Fraker és mtsai 1997*), míg a betegkövetés során ez az érték magasabb, kb. 45% (*Scopsi és mtsai 1996*).

A betegség követése során az MTC-re jellemző szérumszintű tumormarkerek meghatározása szükséges. A két leggyakrabban vizsgált marker a calcitonin és a CEA (*DeLellis és mtsai 1978*). Calcitonint a C-sejteken kívül egyéb képletek igen ritkán termelnek, így a calcitoninszint emelkedése csak kivételes esetben álpozitív jelenség. A bazálisan mérhető szérumszintű calcitonin-koncentráció gyakran arányos a tumortömeggel, és majdnem minden betegben magas, akinek tapintható tumora van (*Cohen és mtsai 2000*). Hasonlóképpen, a műtét után mért emelkedett bazális calcitoninszint reziduális vagy recidív tumorra utal. Posztoperatív normalizálódott tumormarker-szint nem feltétlenül jelent biokémiai gyógyulást. Az ilyenkor elvégzett pentagastrin- vagy kalciumstimulációt követően abnormálisan megemelkedő calcitoninszintek a betegség

perzisztálását jelzik. Stimulációs tesztek preoperatíván is lehet végezni, különösen az öröklődő formákban. Ezekben az esetekben azonban a tesztre adott kóros válaszreakció mögött nem feltétlenül malignus folyamat, hanem hyperplasia is állhat. Amennyiben a magas alapérték stimulációt követően nem emelkedik, a hypercalcitoninaemia háttérében más eredetet kell feltételezni.

Másik, a betegség lefolyása során jól használható nem daganatspecifikus tumormarker a CEA. Emelkedése gyors daganatos progresszióra utal. Általánosságban elmondható, hogy míg a calcitonin nagyobb mértékű emelkedése differenciáltabb daganatra jellemző, addig a CEA-szint kifejezett progressziója malignusabb daganatra utal. A fent említett két legfontosabb tumormarker mellett más neurohormon kiválasztás is megfigyelhető (pl. neuronspecifikus enoláz, vazoaktív intestinalis peptid, adrenocorticotrop hormon, somatostatin, serotonin stb.).

c. Kezelés

Az MTC ellátásában a sebészi kezelés játszik elsődleges szerepet. A sebészi ellátást nem befolyásolja az, hogy az MTC sporadikus vagy öröklött, primer a daganat vagy recidíva, ill. a tumor respektálja a pajzsmirigy határát vagy sem. Mivel az MTC gyakran multifokális megjelenésű a pajzsmirigyben, ezért a mirigy lehetőleg teljes eltávolítására kell törekedni, azaz totalis thyreoidectomiát kell végezni. A hosszútávú betegkövetési adatok világosan rámutattak arra, hogy a nyirokcsomóáttéteknek prognosztikai jelentősége van (*Dottorini és mtsai 1996; Bergholm és mtsai 1997*). Az anatómiai struktúrák alapján a regionális nyirokcsomók négy kompartmentbe sorolhatók:

- Nyaki centralis kompartment (C1): a nyelvcsont és a v. brachiocephalica közötti terület, melyet kétoldalról a carotis-hüvely határol és magában foglalja a nyaki paratracheo-oesophagealis nyirokcsomókat.
- Nyaki lateralis kompartmentek (C2 – jobb és C3 – bal): a carotis-hüvelytől lateralisán a m. trapeziusig terjedő területek a v. subclavia és az a. hypoglossus között.
- Mediastinalis kompartment (C4): retrosternalis terület a v. brachiocephalica és a trachea bifurcatio között a mediastinumban.

Széles körben elfogadott, hogy a centralis nyaki kompartment nyirokcsomóinak kivételét a pajzsmirigy eltávolítással együtt rutinszerűen el kell végezni. Szintén elfogadott a nyirokcsomó-dissectio azokban a kompartmentekben is, amelyekben bizonyítottan metastasis van. A nyirokcsomó-dissectiótól el lehet tekinteni (s így a műtéti morbiditás csökkenthető) azokban az esetekben, amikor genetikai szűréssel kiemelt beteg műtéte során a fagyasztott metszetben csak C-sejt hyperplasia mutatható ki. A primer kezelést követő esetleges reoperáció során törekedni kell a pajzsmirigy-eltávolítás teljességére és a centralis nyirokcsomó-dissectióra, amennyiben az korábban nem történt meg.

A nemsebészi kezelések között számításba vehetők a különböző radionuklidokkal (^{90}Y -mal jelzett octreotide, vagy radiojóddal jelzett anti-CEA monoklonális antitest) végzett kezelések (*Juweid és mtsai 1996; Mahler és mtsai 1990*) vagy – egyéni mérlegelés alapján – külső sugárkezelés.

d. Képpalkotó eljárások az MTC diagnosztikájában

Az MTC primer kivizsgálásában a $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -mal végzett pajzsmirigy-szcintigráfiának és a nyaki/pajzsmirigy ultrahang(UH)-vizsgálatnak van szerepe. A szcintigráfiás

felvételeken az MTC, más pajzsmirigy tumorokhoz hasonlóan, hideg területként ábrázolódik a mirigy valamelyik lebenyében. Az ultrahangos felvételeken a tumornak megfelelően hypodenz képlet figyelhető meg a mirigyállományban. A pajzsmirigy-szcintigráfiával ellentétben az UH-vizsgálat a nyaki nyirokcsomók állapotáról is felvilágosítást ad. Az UH-kép azonban önmagában nem pathognómikus az adott pajzsmirigygöb dignitását, illetve a nyirokcsomók áttétes vagy áttétmentes voltát illetően. További értékes információt adhat a staging-vizsgálatok során végzett nyaki, mellkasi és hasi régió CT- és MRI-vizsgálata is. A nyirokcsomók morfológián alapuló vizsgálatainak (UH, CT, MRI) hátránya a méret szerinti differenciálás, mivel a tumoros szövet gyakran kicsi (*Crow és mtsai 1989; Schwerk és mtsai 1985*). Irodalmi adatok alapján a nyirokcsomóáttétek kimutatási aránya UH-vizsgálattal 28-78% (*Frank-Raue és mtsai 1992; Raue és mtsai 1989*), CT-vel 38-70% (*Frank-Raue és mtsai 1992; Raue és mtsai 1989*) és MRI-vel pedig 44-74% (*Dörr és mtsai 1993, Wang és mtsai 1999*). *Wang és mtsai (1999)* több ismert kritérium kombinációjának (necrosis, hyperintenzitás a T2-súlyozott képeken, méret, a legkisebb és legnagyobb átmérő aránya) segítségével 93%-os diagnosztikus pontosságot értek el, ami magasabb volt a korábban közölt eredményeknél (75-88%) (*Takashima és mtsai 1998; Ohnishi és mtsai 1993; Auffermann és mtsai 1998*).

Az MTC primer ellátását követően a magas tumormarker-szintek (calcitonin, CEA) reziduális vagy recidív tumorszövetet jeleznek (*DeLellis és mtsai 1978*). Az időszakos tumormarker-szint meghatározás a hosszútávú betegkövetés során leggyakrabban használt módszer. Perzisztáló hypercalcitoninaemia vagy emelkedő tendenciát mutató calcitonin-szint az esetek mintegy 29-85%-ában mutatható ki (*Beressi és mtsai 1998; Buhr és mtsai 1995; Dralle és mtsai 1994; Dralle és mtsai 1995; Gimm és mtsai 1998; Kallinowski és mtsai 1993*). Ugyanakkor az esetek akár 30%-ában

általános tumortünetek (diarrhoea, flush) is megfigyelhetők, döntően a magasabb tumormarker-szint kísérőjelenségeként vagy, ritkábban, önmagukban (*Hanna és mtsai 1997*). A kezelőorvos számára a magas tumormarker-szint háttérében meghúzódó tumoros góccok kimutatása mindig kihívást jelent. Jelenleg nem létezik az összes MTC áttét kimutatására önmagában képes képalkotó diagnosztikai módszer, ezért a metastasisok azonosítására számos képalkotó vizsgálatot végeznek a betegkövetés során. A korábban említett strukturális vizsgálatok (UH, CT, MRI) mellett a nukleáris medicina több módszere is szerepet kap az áttétek lokalizálásában.

A differenciált rákokkal ellentétben, az MTC, a kevert medulláris-follikuláris carcinomák ritka kivételével (*Nusynowitz és mtsai 1982*), a radiojódot nem halmozza. Ezért igen sok, a hagyományos nukleáris medicinai leképezésben (planáris gammakamera, ill. SPECT) használt, többé-kevésbé tumorspecifikus radiofarmakont próbáltak már ki az áttétek kimutatására. Ilyen tumorkereső ágens a 201 tallium-klorid, amelyet eredetileg kardiológiai vizsgálatokban a szívizom perfúzió és életképesség megállapítására használnak. Ennek a nyomjelző anyagnak a tumorsejtekbe való felvétele máig nem pontosan tisztázott mechanizmus szerint történik, és a tumorspecificitás hiánya határt szab klinikai szerepének. A szintén a szívizomzat leképezésére szolgáló, 99m Tc-mal jelölt hexakis-2-methoxy-isobutyl-isonitril (99m Tc-sestamibi, 99m Tc-MIBI) feltehetően passzív diffúzióval jut a sejtekbe, ahol a mitokondriumok membránjához kötődik.

Az MTC kimutatásában gyakrabban használt tracerek egyike a 99m Tc-(V)-DMSA (pentavalens technécium-99m dimerkapto-borostyánkősav). A foszfáthoz való hasonlósága miatt feltehetően a tumoros sejtek foszfátfelvételi mechanizmusainak segítségével akkumulálódik (*Ohta és mtsai 1984*).

A radiojóddal jelzett meta-iodo-benzyl-guanidin (^{123}I - vagy ^{131}I -MIBG) egy antiszimpatomimetikus gyógyszer, a guanethidine származéka, szerkezetileg a noradrenalinhoz hasonlít. Az adrenerg szövetekbe ún. reuptake mechanizmussal jut be. Intracellulárisan chromaffin granulomokban tárolódik. Eredetileg a mellékvesevelő leképezésére fejlesztették ki, első fontos klinikai felhasználása a phaeochromocytomák lokalizálása és kezelése volt. Az MIBG halmozódása nemcsak a mellékvesevelő tumorában, hanem más neuroendokrin daganatban (pl. neuroblastoma, MTC, retinoblastoma, paraganglioma) is megfigyelhető, de, ellentétben a phaeochromocytomával vagy a neuroblastomával, az MTC MIBG-felvétele igen alacsony.

Az MTC metastasisairól képet kaphatunk a tumoros sejtek felszínén expresszált CEA vizsgálatával, melynek kimutatása $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -vel vagy radiojóddal jelölt anti-CEA monoklonális antitestek (anti-CEA MoAb) alkalmazásával lehetséges. A magasabb szérum CEA-koncentráció és a nagyobb mértékű anti-CEA MoAb-kötődés a tumoros szövet fokozott CEA-expresszióját tükrözi, ami agresszívabb tumorviselkedést jelenthet (*Behr és mtsai 1997/2*).

Az MTC, más neuroendokrin tumorhoz hasonlóan a sejt felszínén különböző hormon és szabályozó peptid molekulákat kötő receptorokat expresszál, melyek kimutatása *in vivo* izotópdiagnosztikai módszerekkel lehetséges.

A somatostatin-receptorok kimutatása ^{111}In -DTPA-Phe¹-pentetreotiddal történik (SRS). A kezdeti, optimizmusra okot adó, biztató eredményeket a későbbiekben nem sikerült megismételni. Ebben szerepet játszhat a vizsgált betegpopuláció receptorheterogenitása, az octreotid receptoraffinitása (főleg a 2-es és 5-ös típusú receptorokhoz kötődik, az előbbihez nagyobb affinitással) és az MTC által expresszált receptor közti különbség. Az MTC által kiválasztott somatostatin is tovább rontja a

receptor kimutatást. *Behr és mtsai (1997; 1997/2)* vizsgálataik alapján két típusos radiofarmakon eloszlási (metastasis) mintázatot írtak le: míg primer műtét után perzisztáló hypercalcitoninaemia eseteiben az áttétek a nyakon és supraclavicularisan voltak kimutathatók, addig a posztoperatív normalizálódó, de később lassan emelkedő calcitonin-szintű betegekben (okkult tumorok) a mediastinum két oldalán, a szerzők által „kémény-jel”-nek („chimney sign”) nevezett radiofarmakon-eloszlás volt detektálható. Agresszív növekedésű tumornál (alacsony receptor expresszió) az SRS gyakran eredménytelen.

Két radiofarmakon [^{99m}Tc-(V)-DMSA és SRS] alkalmazásával a diagnosztikai pontosság növelhető, és jobb eredmény érhető el a könnyebben elérhető konvencionális módszerek áttétkimutatási képességénél (*Adams és mtsai 1998; Arslan és mtsai 2001*).

A pentagastrin stimulációs teszt magas szenzitivitásának háttérében a megfelelő receptor típus széleskörű expressziója áll. Autoradiográfiás vizsgálatokkal a medulláris rák 90%-ában sikerült kimutatni cholecystokinin-B/gastrin receptort (*Reubi és Waser 1996*). A kissejtes tüdőrákok és számos gastrointestinalis adenocarcinoma esetén is sikerült azonosítani ezt a receptorfajtát (*Reubi és mtsai 1997; Smith és mtsai 1996*). *Behr és munkatársai (Behr és Behe 2002)* 45 metastaticus MTC-s beteg vizsgálatát végezték el. A receptorszintigráfiához ¹¹¹In-DTPA-val jelölt minigastrint (13 aminosavból álló peptid) használtak. 23 betegben a hagyományos diagnosztikai vizsgálatok áttéteket jeleztek, 22 betegben azonban ezekkel a módszerekkel metastasis nem volt kimutatható. Fiziológias aktivitás-felvétel látszott a gyomornak megfelelően, kisebb mértékben az epehólyagban, és az aktív anyagot kiválasztó vesékben. A kipróbált módszerrel a konvencionális vizsgálatokkal azonosított tumoros manifesztációk mindegyike azonosítható volt. Minden occult betegségben szenvedő páciensben legalább egy léziót detektáltak betegenként, két beteg kivételével.

A 5. táblázat tünteti fel az MTC diagnosztikájában rutinszerűen használt radiogyógyszereket és azok szenzitivitását az áttétkimutatásban.

5. táblázat Radiofarmakonokkal végzett, hagyományos nukleáris medicinai leképezések érzékenysége az MTC áttéteinek kimutatásában

Radiofarmakon	Szerző	Szenzitivitás (%)
²⁰¹ Tl	<i>Behr és mtsai 1997/2</i>	54
	<i>Reiners és mtsai 1994</i>	63
	<i>Ugur és mtsai 1996</i>	19
^{99m} Tc-MIBI	<i>Diehl és mtsai 2001</i>	25
	<i>Ugur és mtsai 1996</i>	47
¹²³ I- vagy ¹³¹ I-MIBG	<i>Behr és mtsai 1997/2</i>	31
	<i>Castellani és mtsai 2000</i>	35
	<i>Reiners és mtsai 1994</i>	31
^{99m} Tc-(V)-DMSA	<i>Adams és mtsai 1998</i>	69
	<i>Adams és mtsai 2001</i>	65
	<i>Arslan és mtsai 2001</i>	30
	<i>Behr és mtsai 1997/2</i>	52
	<i>Diehl és mtsai 2001</i>	33
	<i>Eising és mtsai 1995</i>	23
	<i>Ugur és mtsai 1996</i>	95
¹¹¹ In-pentetreotide (SRS)	<i>Adams és mtsai 1998</i>	29
	<i>Adams és mtsai 2001</i>	34
	<i>Arslan és mtsai 2001</i>	44
	<i>Baudin és mtsai 1996</i>	60
	<i>Behr és mtsai 1997/2</i>	47
	<i>Diehl és mtsai 2001</i>	25
	<i>Dörr és mtsai 1993 - ismert metastasis</i>	100
	<i>Dörr és mtsai 1993 - occult tumor</i>	79
	<i>Eising és mtsai 1995</i>	68
	<i>Frank-Raue és mtsai 1995</i>	57
	<i>Kurtaran és mtsai 1996</i>	63
	<i>Kwekkeboom és mtsai 1996</i>	67
^{99m} Tc-(V)-DMSA és SRS	<i>Adams és mtsai 1998</i>	84
	<i>Arslan és mtsai 2001</i>	51
anti-CEA MoAb	<i>Behr és mtsai 1997/2</i>	86
	<i>Reiners és mtsai 1994</i>	60

Differenciált pajzsmirigyrákos betegek követése során sikeresen alkalmaztak FDG-PET-vizsgálatokat is (*Dietlein és mtsai 1997; Feine és mtsai 1996; Grünwald és mtsai 1999; Grünwald és mtsai 1996; Joensuu és mtsai 1987; Scott és mtsai 1995; Sisson és mtsai 1993*). Megállapították, hogy az FDG-PET-vizsgálat érzékeny és specifikus módszer a papilláris, follikuláris és Hürthle-sejtes carcinoma metastasisainak kimutatásában, emelkedett thyreoglobulin-szint és eredménytelen egésztest jódszcintigráfia eseteiben.

Az MTC PET-vizsgálatával kapcsolatban kevesebb tanulmány született (6. táblázat), de azok eredményei általában biztatóak. A betegség viszonylag ritka előfordulásának megfelelően az egy centrum által közölt esetszám, egy kivételével, nem haladja meg a húszat. A közlemények szerzői (6. táblázat) egyetértettek a PET kimagasló, metastasist kimutató képességében. *Adams és mtsai (1998/2)* úgy találták, hogy a PET-vizsgálatok találati aránya elsősorban magas, illetve gyorsan emelkedő CEA-szintek esetén jobb. Ezt az észrevételt más szerzők nem tudták megerősíteni (*Brandt Mainz és mtsai 2000*). *Musholt és mtsai (1997)* a műtét során eltávolított tumoros szövet GLUT expresszióját is górcső alá vették, de a vizsgált szubtípusok egyikét sem sikerült kimutatniuk.

Német szerzők (*Diehl és mtsai 2001*) 7 centrum beteganyagát, összesen 85 beteget felölelő tanulmányukban megállapították, hogy a konvencionális képalkotó módszerekkel összehasonlítva az FDG-PET lényegesen hatékonyabb a metastasisok felderítésében. Míg más képalkotó technikák alacsony, de kóros tartományban mozgó tumormarkerek mellett gyenge eredményt produkáltak, addig az FDG-PET a mért calcitonin-szinttől függetlenül magas szenzitivitással detektálta a daganatos szövetet. A morfológiai vizsgálatok közül az MRI-t találták a legjobbnak. A két vizsgálati fajta

(PET és MRI) együttes használata a szenzitivitást növelte, de a specificitást csökkentette.

6. táblázat Az MTC FDG-PET-vizsgálata

Szerző	esetszám	eredmények
<i>Musholt és mtsai 1997</i>	10 ^b	31 PET-pozitív lézió, 16 szövettannal igazolt; 11 CT/MRI-pozitív lézió
<i>Gasparoni és mtsai 1997</i>	5 (3 ^a , 2 ^b)	primer tumorok és lokoregionális áttétek, továbbá egyedülként 1 tüdőáttét PET-pozitív; mindkét posztop. beteg pozitív, az egyikben csak a PET mutatta a mediastinalis áttétet. Fals negativitás a máj micrometastasisai miatt (laparoscopiával bizonyítva)
<i>Adams és mtsai 1998/2</i>	8 ^b	38 lézió 7 betegben (29 megerősítve a követés során; 1 fals negatív vizsgálat; SRS és (V)-DMSA összesen 3 lézió
<i>Conti és mtsai 1999</i>	6 ^b	minden vizsgálat pozitív, 4 betegben a betegkövetés során nyert adatok voltak bizonyítók
<i>Maldonado és mtsai 1999</i>	13 ^b	9 PET-pozitív beteg, szövettannal igazolva; a konvencionális vizsgálatok negatívak
<i>Brandt-Mainz és mtsai 2000</i>	20 ^b	PET szenzitivitás 76% (13/17 pozitív, szövettannal vagy más képalkotó eljárással megerősítve); 4 fals negatív
<i>Diehl és mtsai 2001</i> (multicentrikus tanulmány)	85 (3 ^a , 82 ^b)	PET szenzitivitás 78% (MRI: 82%), specificitás 79% (MRI: 67%); a többi vizsgáló módszer (CT, MIBI, DMSA, SRS) érzékenysége ≤ 50%
<i>Szakáll Jr. és mtsai 2002</i>	40 ^b	38 PET-pozitív (25 szövettannal vagy más képalkotó eljárással megerősítve); 2 fals negatív

a – preoperatív kivizsgálás

b – posztoperatívan magas, vagy emelkedő tumormarker-szintek

Hoegerle és mtsai (2001) ^{18}F -DOPA-val végeztek PET-vizsgálatokat 11 MTC-s betegen. Korábban sikeresen használtak jelzett DOPA-t a Parkinson-kór diagnosztikájában és a gastroentero-pancreaticus neuroendokrin tumorok kimutatásában. A vizsgálat sorozatban alkalmazott módszerek (MRI/CT, FDG-PET, ^{18}F -DOPA-PET, SRS) közül legnagyobb hatékonysággal az anatómiai vizsgálatok mutattak ki eltéréseket, a funkcionális vizsgálatok közül a ^{18}F -DOPA-PET volt a legérzékenyebb a daganatos szövet kimutatásában. A funkcionális vizsgálatok specificitása ugyanakkor 90%-nál magasabb volt, szemben a radiológiai módszerek 55-57%-os értékével.

Bár az MTC metastasisainak kimutatására számos módszer létezik, azonban az egymásnak időnként ellentmondó, illetve egy-egy kiváló, de a későbbiekben megerősítést nem nyerő eredmény alapján általánosságban elmondható, hogy a fent vázolt módszerek egyike sem képes önmagában az MTC minden metastasisát kimutatni. Nem eldöntött az sem, hogy a leghatékonyabb áttétkimutatás érdekében mely vizsgálatokat érdemes indikálni a betegkövetés során.

III. Betegek és módszerek

1. Betegek

A vizsgálatokba bevont 88 beteget (37 nő, 51 férfi) két csoportra osztottuk a szerint, hogy az általunk végzett és az egyéb diagnosztikus képalkotó vizsgálatok megelőzték-e a primer ellátást vagy sem. A betegek adatait a 7. táblázat foglalja össze.

A csoport (primer diagnosztika). Preoperatív kivizsgáláson 17 beteg vett részt (2 nő, 15 férfi; kor: 12-70 év; átlag \pm SD: $34,8 \pm 18,3$ év), akik közül 5 sporadikus, 12 pedig az MTC valamely öröklött formáját (8 MEN2a, 4 FMTC) mutatta. Utóbbi betegek közül tizenegyen a már Magyarországon is elvégezhető genetikai szűrés (*Klein és mtsai 2001*) alapján a betegségre nézve biztosan génhordozók voltak. A diagnosztikai vizsgálatokat követően, két beteg kivételével, totális (n=14) vagy „near-total” (n=1) pajzsmirigy eltávolítás mellett 14 esetben centralis nyirokcsomó-eltávolítás is történt. Két betegben bal, 1-1 esetben pedig jobb, illetve kétoldali nyaki nyirokcsomó-dissectióra is sor került. A genetikai szűréssel kiválasztott betegeknél profilaktikus thyreoidectomiát végeztek az MTC kifejlődésének és metastasisok kialakulásának megelőzésére. Két beteg esetében az alapfolyamatot inoperábilisnak minősítették, s csak biopsziás mintavételből született szövettani eredmény.

B csoport (posztoperatív diagnosztika). A primer ellátást követően 71 (35 nő, 36 férfi), szövettannal igazolt MTC-s beteget (életkor az MTC diagnózisa idején: 8-73 év; átlag \pm SD: $43,7 \pm 14$ év) vizsgáltunk meg, akik közül a betegség 37-ben sporadikus, 4-ben familiáris megjelenést mutatott, illetve 21 esetben a MEN2 szindróma részjelensége volt (16 MEN2a, 5 MEN2b). További 2 esetben az öröklődés típusát nem lehetett eldönteni. Nem történt meg a tipizálás 7 beteg esetében elegendő adat hiányában. A betegek beválasztása a posztoperatíván mért magas vagy emelkedő tendenciát mutató

bazális tumormarker-szintek, illetve ezeknek a normál tartományba eső értéke esetén valamelyik képalkotó (elsősorban radiológiai) vizsgálat pozitivitása vagy fennálló, jellemző, általános tünetek alapján történt.

A B csoportba tartozó összes beteg, 5 kivétellel, totalis, „near total” vagy subtotalis thyreoidectomián esett át, 45 betegben történt nyirokcsomó-eltávolítás. A kivételek esetében a primer tumor mediastinalis lokalizációja miatt median sternotomia, illetve bal vagy jobb oldali lobectomia történt. A sebészi beavatkozást 43 betegben külső besugárzás, 9 betegben ¹³¹I-MIBG kezelés, 3 esetben pedig kemoterápia egészítette ki.

2. A tumormaker-szintek mérése

Az alap calcitonin-szint (norm.: < 10 pg/ml) meghatározása ELISA módszerrel történt, két monoclonalis antitest felhasználásával (CIS bio international, Gif sur Yvette, Franciaország), a CEA-szint (norm: < 6 ng/ml) mérése pedig luminometriával. A tumormarker-szintek meghatározását az első műtétet követően 2 hónappal végeztük, majd minden félévben egyszer.

3. Képalkotó vizsgálatok

A diagnosztikus képalkotó vizsgálatokat a posztoperatív betegcsoportban az utolsó kezeléstől számított, legalább három hónapos kivárással végeztük minden betegnél tájékoztatás után és az érintettek írásos beleegyezésének birtokában.

PET-vizsgálatok. Az FDG-PET-vizsgálatok a GE 4096 Plus egésztest kamerán (General Electric, Uppsala, Svédország) történtek. A kamera axialis látótere 10 cm, egyetlen látótér leképezése 15 metszeti eloszlást eredményez. A térbeli feloldóképesség transaxialisan 5 mm, tengelyirányban 6 mm. Az onkológiai típusú egésztest-

7. táblázat. Beteg adatok

No.	Nem	Kor	Dg. éve	MTC típusa	pTpNpM	Primer műtét típusa	egyéb terápia	calcitonin (pg/ml)	CEA (ng/ml)	általános tünet	Utánkövetés (hónap)
A csoport											
1	F	42	2001	spor	pT4 pN1b pM1	n.t.*	n.t.	240,8	72,2		12
2	F	46	2002	MEN2a	pT2 pN1b pMx	TT, c	n.t.	1271,0	n.t.		8
3	N	16	2001	MEN2a	pT1 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	28,7	n.t.		19
4	F	70	1998	spor	pT4 pN1b pM0	n.t.^	n.t.	847,0	549,2		6
5	F	21	2001	FMTC	pT0 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	20,2	n.t.		21
6	F	28	2001	FMTC	pT0 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	28,0	n.t.		20
7	F	63	2001	spor	pT4 pN0 pMx	TT, c	n.t.	976,0	75,1		21
8	N	22	2002	FMTC	pT0 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	14,0	n.t.		11
9	F	42	2002	FMTC	pT1 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	58,0	n.t.		8
10	F	35	2000	MEN2a	pT1 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	33,0	n.t.		25
11	F	57	2000	MEN2a	pT0 pN0 pM0	NT	n.t.	2,8	2,7		24
12	F	12	2001	MEN2a	pT1 pN0 pM0	TT, R LND+ c	n.t.	99,6	n.t.		21
13	F	53	2000	spor	pT2 pN1b pMx	TT, L LND+ c	n.t.	1587,0	348,0	D	26
14	F	13	2000	MEN2a	pT1 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	4,6	n.t.		30
15	F	18	2000	MEN2a	pT1 pN1b pM0	TT, ko LND+ c	n.t.	168,0	n.t.		28
16	F	19	2001	MEN2a	pT1 pN0 pM0	TT+ c	n.t.	16,9	n.t.		20
17	F	35	2002	spor	pT4 pN1b pMx	TT, L LND+sc+ c	n.t.	752,5	28,2		11
B csoport											
1	N	31	1998	spor	pT2 pNx pM0	NT	n.t.	13,6	3,0		57
2	F	57	1995	spor	pT4 pNx pMx	ko ST	RN, irradi	298,0	7,5		86
3	N	44	1996	spor	pT3 pN0 pMx	NT, ko LND	irradi	311,0	112,9		83
4	N	33	2000	spor	pT1 pN0 pMx	NT, c	n.t.	0,1	0,2		28
5	F	58	2000	spor	pT4 pN1b pMx	L sc, medi	n.t.	3642,0	1715,0	D	27
6	N	36	1999	spor	pT3 pN1a pMx	TT, L LND	irradi	516,0	10,4		37
7	F	41	1998	spor	pT3 pN0 pMx	ST, c LNP	irradi	1070,0	5,2		48
8	F	44	1998	spor	pT3 pN1b pMx	TT, R LND+sc	RN, irradi	2414,0	855,0	D F	58
9	N	44	1997	spor	pT4 pN1a pMx	NT, L LND	irradi	3574,0	31,7		66
10	F	20	2001	MEN2b	pT3 pNx pMx	L ST	n.t.	17,0	6,3		17
11	N	58	1998	spor	pT2 pN0 pMx	NT, 1 c LN	n.t.	0,1	0,5	V	56

7. táblázat. Beteg adatok (folyt.)

12	N	25	1998	MEN2a	pT2 pN1a pMx	ST, 2 r LN	irrad	5260,0	6,9	D V	57
13	F	27	1998	n.m.	pT3 pN1b pM1	TT, ko LND+sc+ c	irrad	4209,0	353,0	D	48
14	F	21	1998	MEN2a	pT1 pNx pMx	NT, ko LND	n.t.	209,0	1,7		59
15	N	50	1997	FMTC/MEN2a	pT2 pNx pM0	ST	irrad	9,6	1,2	D F	67
16	F	49	2001	spor	pT3 pN1b pMx	TT, R LND+sc	irrad	67,2	4,6		15
17	N	40	1995	spor	pT2 pN1a pM0	NT, ko LND	irrad	3,7	0,7		94
18	F	17	1996	MEN2b	pT2 pN1b pMx	NT, ko LND	n.t.	1000,0	15,7	D F	76
19	N	24	2001	n.m.	pT2 pNx pMx	TT	n.t.	418,0	24,1		12
20	F	47	1985	n.m.	pT2 pN1a pM0	R ST	chemo	1880,0	399,4	D	211
21	N	62	1999	spor	pT4 pN1a pMx	ST, R LND+medi	n.t.	1417,0	30,4	D F	37
22	N	45	1997	MEN2a	pT1 pNx pM0	ST	n.t.	0,4	2,3		62
23	F	54	1998	MEN2b	pT2 pN1b pM0	NT, L LND+ c	irrad	32,0	2,2		56
24	N	53	1992	spor	pT3 pNx pM0	ST	n.t.	826,0	0,5		129
25	N	41	1994	FMTC	pT1 pN0 pM0	ST	n.t.	190,5	0,1		96
26	F	69	2001	spor	pT2 pN1a pMx	TT, L LND	n.t.	322,0	0,6		17
27	N	44	1994	spor	pT2 pN1a pM0	ST, R LND	RN, irrad	281,0	332,0		102
28	F	66	1999	spor	pT2 pN1a pM1	TT, R LND+sc	irrad	1627,0	6,5	D	44
29	N	48	1989	FMTC	pT2 pNx pM0	ST	RN, irrad	131,0	3,2		157
30	F	51	1991	MEN2a	pT2 pNx pM0	ST	n.t.	261,0	5,6		133
31	F	18	1997	n.m.	pT3 pN1b pMx	NT, R LND+medi	chemo, irrad	3954,0	207,3		71
32	N	22	1969	MEN2a	pT3 pN1a pM0	ST, L LNP	irrad	14,5	8,7		403
33	N	40	1997	MEN2a	pT4 pN1b pMx	Sternotomia	irrad	1631,0	157,9		62
34	F	73	1998	spor	pT3 pNx pMx	ST	irrad	0,1	2,8		48
35	F	22	1997	MEN2b	pT2 pN1b pMx	TT, ko LND	irrad	526,0	7,9		64
36	N	52	1996	spor	pT3 pNx pM0	NT	irrad	0,4	0,1		77
37	N	45	1983	spor	pT3 pN0 pMx	ST, R LND	RN	1369,0	22,9		232
38	F	58	1998	spor	pT2 pN1a pMx	NT, R LND	irrad	91,0	14,7		57
39	F	64	1997	MEN2a	pT3 pNx pM0	ST	irrad	0,1	1,4		66
40	N	47	1994	MEN2a	pT2 pNx pM0	ST	irrad	3,9	0,2	D	104
41	F	35	1993	n.m.	pT1 pN1a pMx	NT, L LND	RN, irrad	521,0	3,3		34
42	N	39	1998	spor	pT2 pNx pMx	NT	n.t.	40,2	0,1		57
43	N	63	1992	spor	pT2 pN1a pM0	NT, R LND	RN, irrad	209,0	5,2		121
44	F	33	1990	n.m.	pT2 pN1a pMx	TT, L LND	irrad	240,0	10,6		152

7. táblázat. Beteg adatok (folyt.)

45	N	48	1997	spor	pT2 pNx pMx	NT	irrad	379,0	5,7		65
46	N	37	1980	spor	pT2 pNx pMx	NT	n.t.	627,8	4,4		266
47	N	45	1979	spor	pT3 pN1a pMx	NT, L LND	chemo, irrad	2500,0	105,0		279
48	F	51	1999	FMTC	pT3 pN1b pMx	NT	n.t.	2844,0	694,4		45
49	F	55	1996	spor	pT3 pN1b pMx	R lobectomy, R sc	irrad	3592,0	296,0		79
50	F	22	1985	spor	pT2 pN1a pMx	TT, R LND	irrad	459,0	109,0	D F	210
51	F	47	1999	MEN2a	pT2 pN0 pM0	TT, ko LND	n.t.	24,0	1,9		44
52	F	44	1994	FMTC	pT2 pN0 pM0	ST, L LND	irrad	2213,0	11,4		58
53	F	32	1994	MEN2a	pT2 pN1b pMx	ST, L LND+sc+ c	RN, irrad	359,0	138,0		96
54	F	39	2000	spor	pT4 pN1b pMx	TT, ko LND	irrad	2467,0	8,9	D	28
55	F	68	1999	spor	pT2 pNx pM0	ST	irrad	2,9	4,9	F	41
56	N	29	1990	FMTC/MEN2a	pT3 pN1a pM0	NT, ko LND	RN	3,8	0,5		148
57	N	42	1990	n.m.	pT3 pNx pMx	TT, medi	irrad	2414,0	4,9	D	151
58	N	49	2000	spor	pT2 pNx pMx	TT	n.t.	69,2	4,7		30
59	N	45	1990	spor	pT2 pNx pMx	NT	n.t.	56,0	0,0		153
60	N	44	1999	spor	pT1 pN0 pM0	ST, L LNP	n.t.	21,5	0,1		41
61	N	42	1984	spor	pT2 pN1a pM0	NT, L LND	irrad	326,0	5,7	D F	223
62	N	30	1997	MEN2a	pT2 pN0 pM0	TT, R LND	n.t.	0,1	0,1		68
63	F	40	1996	MEN2a	pT2 pN1b pMx	NT, ko LND+ c	n.t.	1036,0	138,0	D F	82
64	F	39	1994	MEN2a	pT2 pNx pM0	NT	n.t.	109,0	1,3		107
65	N	64	1997	MEN2a	pT3 pN0 pM0	TT, ko LND	irrad	59,0	2,3	D	62
66	F	47	1997	spor	pT4 pN1b pMx	NT, R LND+sc+ c	irrad	3496,0	277,1		70
67	F	8	1986	MEN2b	pT4 pN1a pMx	NT, R LND	n.t.	1247,0	79,0		203
68	F	65	1997	spor	pT2 pN1b pMx	NT, R LND+ c	irrad	2692,0	54,4	D	60
69	N	51	1998	spor	pT2 pNx pM0	TT	n.t.	90,8	3,3	D	55
70	N	63	1994	MEN2a	pT3 pN1b pM0	ST, c LNP	irrad	39,0	1,2		102
71	F	34	1997	MEN2a	pT4 pN1b pMx	NT, ko LND+ c	irrad	579,0	23,5		62

Jelölések, rövidítések: * - core biopszia; ^ - hörgőkefe cytológia, biopszia; N – nő; F – férfi; spor – sporadikus; MEN2a – multiplex endokrin neoplasia 2A típus; MEN2b – multiplex endokrin neoplasia 2B típus; FMTC – familiális MTC; n.m. – nem meghatározott; n.t. – nem történt; TT – total thyreoidectomia; NT – „near total” thyreoidectomia; R – jobb; L – bal; c – centralis; LND – nyirokcsomó-dissectio; ko – kétoldali; sc – supraclavicularis; ST – „subtotalis” thyreoidectomia; medi – mediastinalis; LN – nyirokcsomó; LNP – nyirokcsomó-picking; RN – radionuklid kezelés; irrad – külső sugárkezelés; chemo – kemoterápia; D – diarrhoea; F – flush; V - viszketés

vizsgálatokat megelőző 4 órában a betegek nem fogyasztottak szénhidrát tartalmú ételt vagy italt, hogy a glukózanalog FDG felvételének a fiziológias glukóz kompetíciója miatti gátlását csökkenteni lehessen. A betegek figyelmét arra is felhívtuk, hogy a vizsgálatot megelőző 48 órában tartózkodjanak minden nagyobb fizikai megterheléstől és a vizsgálat előtti órákban fogyasszanak bőségesen folyadékot. Az 5,55 MBq/kg (0,15 mCi/kg) FDG intravénás injekciója után 40-60 perc elteltével kezdődött a 70-90 perces adatgyűjtés a koponyabázistól a medencefenéig, 7-9 lépésben. Az injekciót követő 40-60 perces időszakban a betegeket teljes fizikai nyugalomra intettük. A metszeti képek előállításához az emissziós vizsgálat során gyűjtött adatokból részben szűrt visszavetítéses módszerrel, Hanning-filter alkalmazásával, részben iterációs képrekonstrukciós módszerrel történt. A szöveti gyengítésre nem végeztünk korrekciót, mivel az ahhoz szükséges transzmissziós adatgyűjtés a betegek számára nagyobb kényelmetlenséget jelentett volna a vizsgálati idő jelentős megnövekedése miatt.

Radiológiai vizsgálatok. A nyaki UH-vizsgálatok nagyfrekvenciás transducerrel ellátott berendezéseken készültek. Natív és kontrasztos spirál CT-vizsgálatokat (SOMATOM HR – Siemens, Erlangen, Németország) végeztünk a nyakról és a törzs egészéről, a koponya alaptól a tüdőcsúcsokig 5 mm-es, a test többi részéről 10 mm-es szeletvastagsággal. Az MRI-vizsgálatok T1-, T2- és proton-súlyozású transversalis és coronalis képei egy 1,5 T erősségű Siemens MAGNETOM kamerával készültek. A T1-súlyozással készült felvételeket kontrasztanyag adása után megismételtük.

Izotópdiagnosztikai vizsgálatok. Mindkét betegcsoportban történt ¹³¹I-gyel jelzett MIBG szcintigráfia 40 MBq radiofarmakon iv. adását követően 48-72 órával (egésztest leképezés), amit alkalmanként SPECT-vizsgálattal egészítettünk ki. A posztoperatív betegcsoportban 51 esetben részben rutinszerűen, részben a feltételezett

csontmetastasisok miatt ^{99m}Tc -vel jelzett MDP-vel kivitelezett csontszcintigráfia egészítette ki a diagnosztikai kivizsgálást.

A betegcsoportokban elvégzett vizsgálatok számát (résztevő személyek) a 8. táblázat tartalmazza.

8. táblázat Az egyes képalkotó vizsgálatokban résztvevő betegek száma

Modalitás	Preoperatív staging	posztoperatív staging
UH	17	60
CT	17	67
MRI	16	47
MIBG	16	65
csontszcintigráfia	3	51
FDG-PET	17	71

4. A vizsgálatok értékelése

A vizsgálatok képanyagának vizuális értékelését minden esetben két független szakember végezte. Pathológiásnak minősült az olyan körülírt FDG-akkumuláció, amely biztosan nem volt köthető valamely szerv fiziológiás felvételéhez, illetve az akkumuláció mértéke legalább kétszerese volt a környező szövetek (háttér) radiofarmakon-felvételének. A CT- és MRI-vizsgálatok során kórosként értékeltünk minden olyan nyirokcsomónak imponáló léziót, aminek mérete a legkisebb átmérőben meghaladta az 1 cm-t. Az izotópdiagnosztikai vizsgálatoknál a fiziológiás eloszlástól eltérő, diffúz vagy fokális tracer-felvétel minősült kórosnak.

Az egyes nyirokrégiók érintettségének meghatározásához a PET- és CT/MRI-vizsgálatok esetén 9 nyirokrégiót definiáltunk: centralis, jobb és bal lateralis nyaki, kétoldali supraclavicularis, illetve axillaris, mediastinalis és abdominalis nyirokrégió. A mediastinalis régió magában foglalta a tüdőhilusokat is. Az UH-vizsgálatoknál csak 5 (nyaki és supraclavicularis), MIBG-vizsgálatoknál pedig 8 nyirokrégiót (centralis régió

kivétel) vettünk figyelembe. Az egyes vizsgálatok során észlelt nyirokcsomó eltérések beosztása e régióbesorolás alapján történt meg.

A nyirokrégiók érintettségének gyakoriságát 58, a betegkövetés során hypercalcitoninaemiás beteg adatainak felhasználásával állapítottuk meg. Figyelembe vettük az egésztest PET-vizsgálatok eredményét, és a rendelkezésre álló betegdokumentáció áttekintésével a primer stádium-meghatározás dokumentumait (pl. preoperatív vizsgálatok, műtéti leírás, műtéti szövettani eredmény) is. Az adatok alapján előálló érintettségtérkép a folyamat kiterjedtségét írta le úgy, hogy minden vizsgált régiót érintettnek vagy nem érintettnek sorolt be. Egyúttal meghatároztuk a bal, illetve a jobb pajzsmirigylebényből kiinduló daganatokhoz tartozó érintettségi térképeket is. Külön-külön vizsgáltuk a nyirokrégió-érintettséget a primer ellátással bezárólag nyert eredmények, illetve a betegek teljes kórtörténete során kapott információk alapján.

IV. Eredmények

1. Preoperatív diagnosztika

A 17, műtét előtti diagnosztikában résztvevő betegben a calcitonin-szintek 2 esetben a normál tartományba estek (2,8 és 4,6 pg/ml), 15 esetben emelkedettek voltak (tartomány: 14-1587 pg/ml, átlag: 409,4 pg/ml). A diagnosztikai vizsgálatok eredményeit a 9. táblázat foglalja össze az elvégzett műtétek eredményei, illetve a betegkövetés alapján.

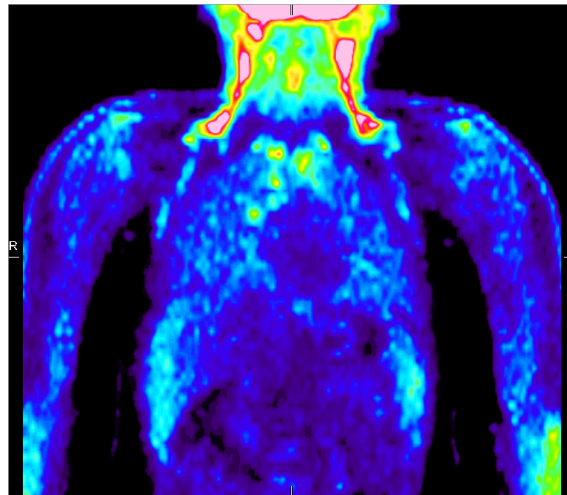
9. táblázat A preoperatív kivizsgálás eredményei

Vizsgálati típus	pajzsmirigy				nyirokcsomó érintettség betegek				nyirokrégiók			
	n	+	TP	TN	n	+	TP	TN	n	+	TP	TN
UH	17	11	10	4	17	5	3	9	85	8	3	70
CT	17	3	3	4	17	7	4	8	136	18	5	110
MRI	16	4	4	3	16	10	4	4	128	20	6	101
MIBG	16	3	1	2	16	1	1	10	112	1	1	97
PET	17	3	3	4	17	9	6	8	136	25	13	111

Rövidítések: n – összes eset/nyirokrégió; + – pozitív eredmények; TP – valódi pozitív; TN – valódi negatív

A táblázat adataiból kitűnik, hogy a pajzsmirigy MTC-s gócait legnagyobb számban az UH-vizsgálatok mutatták ki; 10 esetben voltak megfigyelhetők kisebb-nagyobb echogén fókuszok. A metszetképalkotó radiológiai vizsgálatok csak 3 (CT), illetve 4 (MRI) betegben azonosították a primer tumort. E daganatok átmérője elérte vagy meghaladta az 5 mm-t. Az MIBG-szcintigráfia 3 betegben eredményezett diffúz, az egész pajzsmirigyre kiterjedő tracer-akkumulációt, melyből két esetben a műtét utáni szövettani feldolgozás csak C-sejt hyperplasiát mutatott ki. A PET-vizsgálatok során szintén 3 betegben volt detektálható fokozott, körülírt FDG-halmozás a pajzsmirigy régiójának megfelelően.

A radiológiai vizsgálatok közül az UH 5, a CT 7 és az MRI 10 betegen valószínűsített nyirokcsomó-metastasisokat. Ezek módszerenként 8 (UH), 18 (CT), illetve 20 (MRI) nyirokrégió-érintettségre utaltak. Az egésztest PET-vizsgálatok 9 betegen, összesen 25 régióban jeleztek áttétre gyanús radiofarmakon felvételt, és 8 betegen kizárták a tumoros gócok fennállásának meglétét. Egy beteg esetében a PET-vizsgálat elvégzésének idején fennálló masszív légúti virális infekció (1. ábra) és az MTC természetes kórlefordása alapján a nyirokcsomó-metastasisokat ki lehetett zárni.



1. ábra. 13 éves fiúgyermek preoperatív FDG-PET-vizsgálatának coronalis metszeti képén extenzív, több-gócú, egyes helyeken összefolyó FDG-akkumuláció látható. Az intenzív nyaki és supraclavicularis halmozások magyarázata a fokozott izomtenzió, ami feltehetően szorongás miatt alakult ki. A mediastinalis és hilusi FDG-akkumulációt masszív virális infekció okozta.

Ezt támogatta a hagyományos képalkotó vizsgálatok negativitása, a műtét során eltávolított centralis nyirokcsomók tumormentessége, és a 30 hónapos eseménytelen betegkövetés során mért normál tartományba eső calcitonin-szintek összessége. További két betegen a PET alapján áttétesnek véleményezett eltérések valódiságát a műtétieltávolított anyag nyirokcsomóinak szövettani negativitása zárta ki. A MIBG-szcintigráfia csak egyetlen esetben, a mediastinumban mutatott pozitívítást.

A vizsgálatokat követően a betegek műtéti anyagának feldolgozásával kapott patológiai bizonyítékok, illetve a betegkövetés során nyert információk alapján az UH-vizsgálatok mutatták ki legpontosabban az MTC kiindulási helyét a pajzsmirigyben, ugyanakkor ebben a betegcsoportban a nyirokcsomó érintettséget a PET jelezte legkorrektebben (10. táblázat).

10. táblázat Az egyes modalitások érzékenysége, fajlagossága és diagnosztikai pontossága a primer tumor lokalizálásában és a nyirokcsomó érintettség kimutatásában

Vizsgálati típus	pajzsmirigy			nyirokcsomó érintettség					
	Se (%)	Sp (%)	P (%)	betegek			nyirokrégiók		
	Se (%)	Sp (%)	P (%)	Se (%)	Sp (%)	P (%)	Se (%)	Sp (%)	P (%)
UH	83	80	82	50	82	71	30	93	86
CT	23	100	41	67	73	71	38	89	85
MRI	31	100	44	67	40	50	46	88	84
MIBG	8	50	19	17	100	69	7	100	87
PET	23	100	41	100	73	82	100	90	91

Rövidítések: Se – érzékenység; Sp – fajlagosság; P – pontosság

Az A betegcsoport 18 hónapos átlagos betegkövetési ideje (tartomány: 6-30 hónap) alatt egyetlen beteg halálozott el (nem az alapbetegség következtében). A jelenleg is élő, egy eset kivételével műtött betegek közül tizenegyen tumormentesek.

2. Posztoperatív kivizsgálás eredményei

Emelkedett calcitonin-szintet mértünk 59 betegben (tartomány: 13,6-5260 pg/ml; átlag: 933 pg/ml), akik közül 34-ben a CEA-szintek (tartomány: 6,3-1715 ng/ml; átlag: 184,5 ng/ml) is meghaladták a normális érték felső határát. A normális calcitonin-szintű betegekben (n=12) a CEA-szintek sem voltak kórosak.

A vizsgáló eljárások változó számban mutattak ki számos nyirokcsomó és egyéb metastasisra utaló eltérést (11. és 12. táblázat). A PET-vizsgálatok 62, az UH 30, a CT 44, az MRI 40 és a MIBG 3 esetben voltak pozitívak. A csontszcintigráfia 8 betegben

mutatott összeális áttétre utaló dúsulást. A pozitív PET-vizsgálatok mindegyikében legalább egy nyirokrégió érintettsége volt feltételezhető (4. ábra), továbbá a PET 9 esetben a májban, 3 esetben a tüdőben (2. és 3. ábra), 9 esetben a csontban (3. ábra)

11. táblázat Pozitív esetek manifesztációi

érintettség helye	PET	UH*	CT	MRI	MIBG	Csontscan
nyirokcsomó	62	30	38	36	3	-
máj	9	n.t.	13	8	0	-
tüdő	3	n.t.	10	3	0	-
csont	9	n.t.	2	2	1	8
emlő	1	n.t.	1	1	0	-
összes pozitív vizsgálat	62	30	44	40	3	8
nem történt vizsgálat	0	11	4	7	6	20

Rövidítések: * – csak nyaki UH; n.t. – nem történt

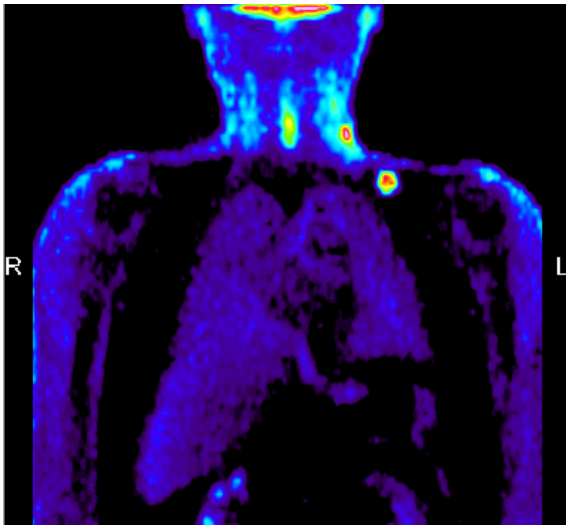
12. táblázat Nyirokcsomó érintettségre utaló pozitív nyirokrégiók (esetszám). Zárójelben az egyes régiókban kimutatott kórosnak tartott gócok száma található.

	Cervicalis			Supraclav.		Axilla		Medi.	Abd.
	L	R	Ce	L	R	L	R		
PET	35 (66)	35 (70)	32 (55)	9 (19)	11 (17)	2 (3)	1 (1)	46 (148)	2 (3)
CT	12 (29)	16 (19)	5 (6)	3 (5)	1 (1)	3 (3)	1 (1)	19 (52)	0 (0)
MRI	15 (41)	14 (24)	11 (20)	2 (3)	2 (3)	0 (0)	1 (1)	16 (50)	1 (4)
UH	21 (75)	19 (64)	5 (6)	2 (4)	0 (0)	-	-	-	-

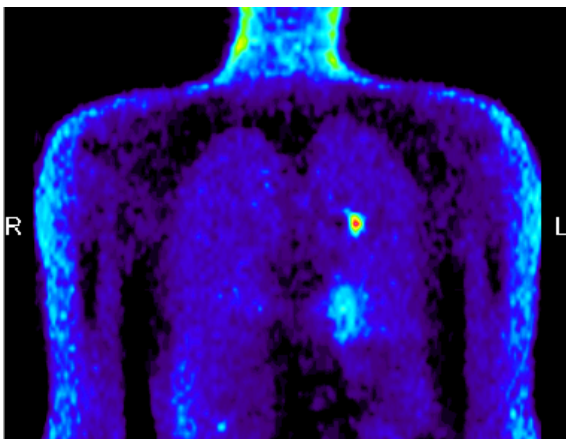
Rövidítések: Supraclav. – supraclavicularis; Medi. – mediastinalis; Abd. – abdominalis; L – bal; R – jobb; Ce – centralis

jelzett áttétre gyanús FDG-felvételt. Hasonló értékek CT-vel 38, 13, 10, 2, illetve MRI-vel 36, 8, 3, 2 voltak. A 30 pozitív UH-vizsgálat mindegyike mutatott ki léziókat a nyakon vagy supraclavicularis régiókban. Az MIBG-szcintigráfiával csak 3 betegben volt detektálható pathológiás radiofarmakon akkumuláció. A MIBG által kimutatott 4

lézió (2 nyaki, egy mediastinalis és egy csontba lokalizálható) nem nyújtott többlet információt más vizsgálatokhoz képest.

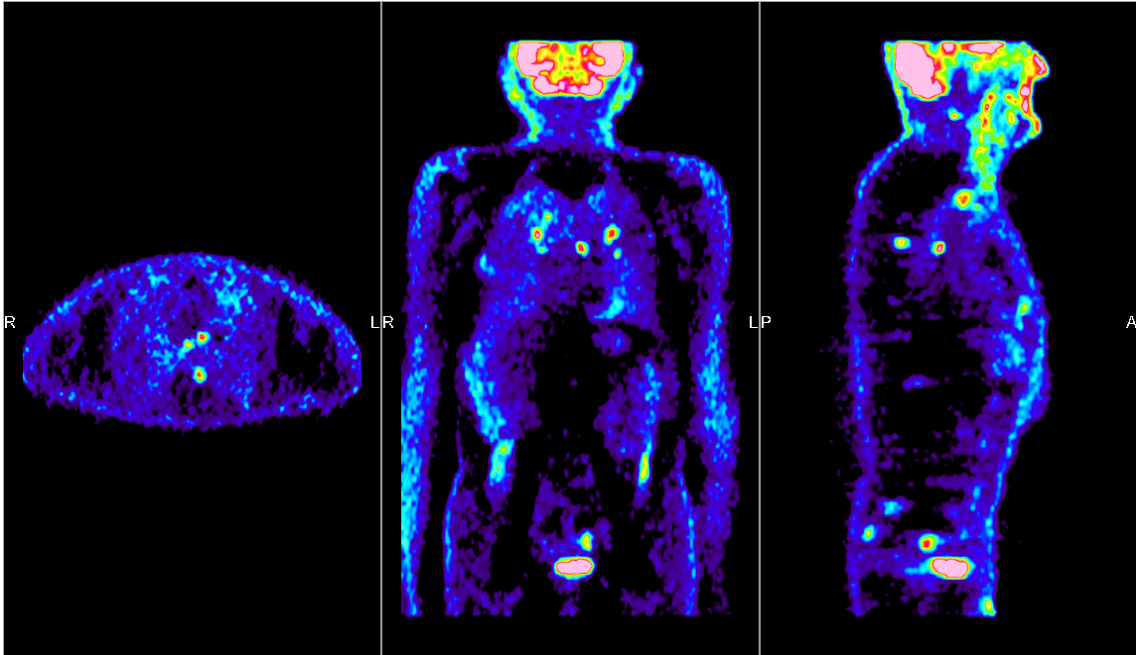


2. ábra. Szövettannal bizonyított nyirokcsomó-metastasis a bal oldali lateralis nyaki kompartmentben és a bal supraclavicularis régióban (38 éves férfibeteg egésztest FDG-PET-vizsgálata, coronalis metszet).

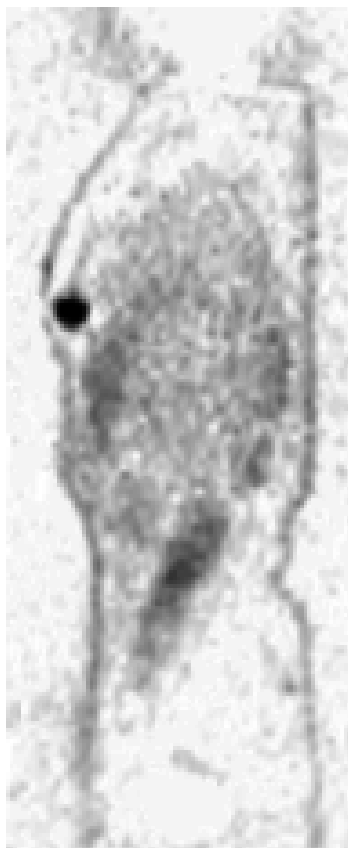


3. ábra. A bal tüdőben, centralisan elhelyezkedő MTC áttét. (20 éves férfibeteg egésztest FDG-PET-vizsgálata, coronalis metszet)

A tomográfiás leképezési módszereket összehasonlítva nyilvánvaló, hogy a PET lényegesen több betegben mutatott eltérést, elsősorban a nyaki és mediastinalis (56, ill. 46 betegben) nyirokrégiók érintettségét illetően. A CT-vizsgálatok ugyanakkor több pozitív leletet szolgáltatottak a haematogén áttétképződés szerveiben a csontrendszer kivételével. Mindhárom módszer sikeresen mutatott ki egy emlőáttétet (5. ábra).



4. ábra. Multiplex, kóros FDG-halmozások a mediastinumban, tüdőben és csontokban (58 éves férfibeteg FDG-PET-vizsgálata, transversalis, coronalis és sagittalis metszet)



5. ábra. A primer tumor atípusos, mediastinalis lokalizációja miatt median sternotomián átesett, 41 éves nőbeteg sagittalis metszeti FDG-PET-képe. A jobb emlő külső-alsó negyedében szövettannal igazolt, medullaris pajzsmirigyrák-metastasis látható.

6 beteg esetében az emelkedett calcitonin-szintek ellenére sem tudtak egyetlen metasztatikus gócot sem lokalizálni a PET-, illetve a metszetképképző radiológiai vizsgálatok. Közülük 2 beteg esetén az UH-vizsgálat kórosat mutatott a nyakon. Figyelemre méltó az a tény, hogy a calcitonin-szintek ezekben a betegekben nem haladták meg a 300 pg/ml-t és egy beteg kivételével (6,3 ng/ml) a CEA-szintek is a normális tartományba estek.

A pozitív PET-eredmények valódiságát 17 esetben hisztológia/citológia vizsgálatok bizonyították. Meg kell azonban jegyeznünk, hogy nem történt meg, minden PET által kimutatott lézió patológiai verifikálása. A betegkövetés során végzett képképző vizsgálatokban észlelt progresszió további 20 esetben igazolta a PET-eredményeket. Nincs még objektív bizonyíték 25 esetben, ezekben a betegekben csak a folyamatosan a határérték fölött mért tumormarker-szintek, illetve a fennálló általános tumortünetek utalnak a metastasisok meglétére. 3 normocalcemiaiás beteg negatív PET-lelete a követés során valószínűleg bizonyult. Angiográfiás módszerrel 35 személyben apró májmetastasisokat sikerült detektálni.

A 13. táblázat adataiból kitűnik, hogy, bár az <500 pg/ml calcitonin-szintű, illetve a normális CEA-szintű betegek esetében kevesebb bizonyíték áll rendelkezésre a PET-eredmények valódiságát illetően, a PET-vizsgálatok által kimutatott eltérések a tumormarker-szintektől függetlenek.

Ebben a betegcsoportban a diagnózis felállításától számított, átlagosan 90 hónapos (tartomány: 12-403 hónap) betegkövetési időszak alatt csak egyetlen beteg halálozott el a betegség következtében, ami az MTC relatíve jóindulatú klinikai kórlefolását mutatja.

13. táblázat Pozitív vizsgálatok megoszlása tumormarker-szintek alapján, olyan betegekben, akiknél az összes vizsgálatot elvégeztük

	esetszám	PET	CT	MRI	nyaki UH
calcitonin-szint					
<10 pg/ml	10	7	7	6	4
10-500 pg/ml	25	22	10	12	11
>500 pg/ml	21	21	17	15	13
CEA szint (calcitonin >10pg/ml)					
normál	20	17	7	9	8
>6 ng/ml	26	26	20	18	16

Az egyes nyirokrégiók érintettségének gyakoriságát, a vizsgált 58 betegben, a 14. táblázat tartalmazza.

14 táblázat. Nyirokrégió-érintettség-gyakoriságok 58 hypercalcitoninaemiás betegben (%-os értékek)

	Cervicalis		Ce	Supraclav.		Axilla		Medi.	Abd.
	L	R		L	R	L	R		
Összes beteg* (n=58)	57	60	52	17	21	3	2	60	3
Bal lebeny* (n=18)	72	28	72	44	22	6	0	67	5
Jobb lebeny* (n=27)	41	85	41	7	22	4	4	63	3
Bal lebeny^ (n=18)	50	6	17	6	0	0	0	11	0
Jobb lebeny^ (n=27)	7	52	7	0	7	0	0	15	0

Rövidítések, jelölések: * - teljes kórtörténet során nyert adatok alapján; ^ – csak primer staging adatai alapján; Supraclav. – supraclavicularis; Medi. – mediastinalis; Abd. – abdominalis; L – bal; R – jobb; Ce – centralis

V. Megbeszélés

1. PET a primer kivizsgálásban

A PET szerepéről az MTC preoperatív kivizsgálása során kevés irodalmi adat áll rendelkezésre. Jelenlegi ismereteink szerint mindössze 3 beteg műtét előtti kivizsgálásának eredményeit publikálták (*Gasparoni és mtsai 1997*). További 3 esetet, a vizsgált populáció részeként, egy multicentrikus tanulmányban (*Diehl és mtsai 2001*) írtak le.

Az emelkedett szérum calcitonin koncentráció és a diagnosztikus képalkotó vizsgálatok segítséget jelenthetnek a primer tumor kimutatásában és a nyirokcsomó metastasisok felderítésében. A primer tumor az esetek majdnem 100%-ában a pajzsmirigyben lelhető fel. Kimutatásában a fizikális, az izotópdiagnosztikai és UH-vizsgálatok játszanak szerepet. Vizsgálatainkban a primer tumort az UH-vizsgálatok mutatták ki a legnagyobb számban (diagnosztikai pontosság 82%).

Általában problémát jelent a nyirokcsomó metastasisok felismerése. Számos megvizsgált diagnosztikai módszer alacsony szenzitivitása miatt nem bizonyult hasznosnak (*Sandroch és mtsai 1989, Berna és mtsai 1995, Frank-Raue és mtsai 1995, Learoyd és mtsai 1997*). Bár a szelektív vénás katéterezés mutatja ki valószínűleg a legnagyobb biztonsággal az áttéteket (*Abdelmoumene és mtsai 1994*), a módszer invazív és kivitelezése nem indokolt primer tumor kivizsgálása esetén. A nyirokcsomó érintettség meghatározásában a legjobb eredményeket a PET-tel (diagnosztikai pontosság 91%) kaptuk. Az FDG-PET-vizsgálatok segíthetnek meghatározni a rezekálható tumorszövetet a nyakon és a mediastinumban, illetve távoli áttétek kimutatásával azonosíthatóvá válnak azok az esetek, mikor a radikális műtéti beavatkozás nem jár haszonnal a beteg számára. Az MTC prognózisának javítására az

ún. kompartment-orientált microdissectiós műtéti eljárást fejlesztették ki. *Gimm és mtsai (1998)* cervicocentralis és kétoldali cervicolateralis lymphadenectomia elvégzését javasolják nyirokcsomó-pozitív MTC-s betegekben, illetve a műtét trans-sternalis mediastinalis kiterjesztését cervicomediastinalis áttét fennállásakor. Tapasztalatai szerint, a nyirokcsomó metastasis valószínűségének egyetlen jó indikátora a pT kategória. A betegek 33%-ából távolítottak el kóros nyirokcsomót pT1 tumor esetén a cervicocentralis és az ipsilateralis cervicolateralis kompartmentből. A nyirokcsomó áttét előfordulási valószínűsége pT2 tumor esetén már 50% volt, leggyakrabban a centralis és az azonos oldali lateralis kompartmentben, de fellelhető volt az ellenoldalon is. Biztosan volt áttét pT3 és pT4 esetén, míg előbbieknél ez a nyakra lokalizálódott, utóbbiakban a folyamat már elérte a mediastinumot is. Az adatokból kitűnik, hogy a preoperatív staging jelentős segítséget nyújthat a műtét megtervezésében. A PET kimutathatja/megerősítheti vagy éppen kizárhatja a nyak és a mediastinum érintettségét. Távoli áttét detektálásával a műtéti radikalitást mérsékelni lehet.

Az FDG-PET-tel történő nyirokcsomó-staging legfőbb problémája a fals pozitivitás. Mivel az FDG nem specifikus tumorkereső tracer, fokozott akkumulációja számos nem malignus folyamatban is (pl. gyulladás, fertőzés, granulomás betegségek, kezelések utáni állapotok, stb.) kimutatható. Az ilyen állapotok tumortól való elkülönítése egyszerű diagnosztikai vizsgálati protokoll alkalmazásával nehezen tehető meg. Saját vizsgálatainkban három beteg PET-eredményei bizonyultak álpozitívnak. Az egyik esetben a PET-vizsgálat idején zajló masszív virális pneumonia okozott fokozott tracer-akkumulációt. A másik két esetben a szövettani eredmények zárták ki a PET-leletek valódiságát. Figyelembe véve az MTC várható terjedési útját, illetve a vizsgálatot megelőzően tisztázott anamnézist, az esetek többségében az álpozitivitással kapcsolatos kérdések jelentős hányada tisztázható.

2. PET a betegkövetés során

A MTC primer ellátását követően az emelkedő vagy perzisztáló magas tumormarkersizint mindig kihívást jelent a reziduális daganatos szövet azonosítására. A hagyományos rutindiagnosztikai vizsgálatok (CT, MRI, MIBG-szcintigráfia) saját korlátaik miatt gyakran sikertelenek. Vizsgálatainkban a FDG-PET- és a rutindiagnosztikai vizsgálatok eredményeit hasonlítottuk össze a metastasis kimutatásban. Bár a strukturális vizsgálatok lényegesen több tüdő- és májmetastasis mutattak ki, a PET messze felülmúlta a morfológiai vizsgálatokat a nyirokcsomóáttétek detektálásában. Sikeresen mutattunk ki nyirokcsomóáttéteket 53 emelkedett tumormarkersizintű beteg esetében, további 9 esetben a normális tartományba eső markersizintek mellett figyeltünk meg pozitivitást. Az azonosított magas tracer-akkumulációt mutató léziók száma messze meghaladta a más módszerekkel felderített eltérések számát. A különbség különösen szembeötlő a nyak, a supraclavicularis régió és a mediastinum áttétei esetén, hiszen ilyen lokalizációkban a PET 191, 36, 148, a CT 54, 6, 52, míg az MRI 85, 6, 50 metastasis mutatót ki.

A pajzsmirigyrákok lymphogén úton történő metastasis képzésének első állomása a nyaki régió, melyet a mediastinum követ. A posztoperatív kimutatott infiltrált nyirokcsomók meglepően nagy száma a megelőző műtétek inkomplett jellegével hozható összefüggésbe. Bár a primer ellátás során elvégzett, elsősorban nyaki nyirokcsomó-dissectiók bizonyos morbiditással járnak, a sebészi beavatkozás megóvhatja a beteget a későbbi kellemetlen szövődményekről (pl. kompressziós tünetek). Egy tanulmány szerint a primer műtéti kezelést követően a nyirokcsomó-metastasis incidenciája a hypercalcitoninaemiás betegeknél kb. 94% (Gimm és Dralle 1997). Vizsgálatunkban megközelítőleg hasonló eredményre jutottunk; a betegek 87%-

ában (62/71) volt kimutatható kóros radiofarmakon-felvétel legalább egy nyirokrégióban.

A vizsgált populációban - elsősorban CT-vel, illetve MRI-vel - összesen 10 betegben kimutatott, általában apró, 1 cm-nél kisebb tüdőmetastasisok nagy hányada FDG-PET-tel láthatatlan maradt. Irodalmi adatokból ismert, hogy a PET érzékenysége a kicsiny pulmonalis áttétek kimutatásában alacsony (*Grünwald és mtsai 1996; Dietlein és mtsai 1997*). Ennek magyarázata egyrészt a módszer korlátaiban, másrészt a leképezés körülményeiben keresendő. A debreceni PET-kamera felbontóképessége axialisan 6,5, transaxialisan pedig 5 mm. Elvileg a felbontóképességet átmérőjében nem meghaladó elváltozások anyagcsere aktivitása is detektálható, azonban a rekonstruált képeken ezeknek a kis területeknek a radioaktív koncentrációja a ténylegesnél alacsonyabbnak mutatkozik. Így a szöveti gyengítésre nem korrigált képeken relatíve magas pulmonalis FDG-felvétel elfedi az amúgy is alacsonyabb aktivitással megjelenő gócot. Vizsgálatainkban azt is megfigyeltük, hogy az MTC-re is jellemző a metabolizmus heterogenitása. A PET-vizsgálatok során a mellkasról készülő leképezéskor a vizsgált személy folyamatosan lélegzik. Ez minden esetben mozgási artefaktum formájában jelentkezik, elsősorban a tüdők ventralisabb részein, illetve a rekeszhez közel. A kis méretű, elmozduló metastasisok radiofarmakon-felvétele a felvételeken „elkenődik”.

Egy korábbi tanulmány (*Adams és mtsai 1998/2*) felvetette, hogy FDG-akkumuláció olyan betegekben mutatható ki, akiknél gyorsan emelkedő vagy magas, kóros tartományba eső CEA-szinteket mérnek. Ezt a megfigyelést eredményeink nem támasztják alá (13. táblázat), hiszen azokban a betegekben, akikben minden strukturális és PET-vizsgálat megtörtént, az emelkedett calcitonin szintek mellett mindegyik képalkotó eljárással kimutatható volt kóros halmozás, illetve áttétre utaló morfológiai

eltérés a CEA-szinttől függetlenül. Megfigyelhető volt az is, hogy míg a kóros halmozást mutató PET-vizsgálatok aránya csak kis mértékben emelkedett a normális értéknél magasabb CEA-szintet mutató betegek esetében, addig a strukturális vizsgálatoknál ez szám lényeges változást mutatott. A calcitonin koncentráció és a tumorra pozitív esetek egybevetésekor szintén látszik az előzőekhez hasonló tendencia, azonban a változások az egyes csoportokban kisebb mértékűek. A hypercalcitoninaemia ellenére kóros nem volt kimutatható 6 betegben, illetve számos esetben a magas tumormarker-szintek mellett viszonylag kisszámú tumorosnak imponáló gócot sikerült azonosítani.

Számos közleményből ismert, hogy a plazma calcitonin koncentrációja hozzávetőlegesen tükrözi az MTC-s betegek szervezetében előforduló tumormennyiséget (*Block és mtsai 1972; Tisell és mtsai 1996; Wells és mtsai 1982; Wells és mtsai 1978*). Régóta ismeretes azonban a sok MTC-s betegben kimutatott, relatíve kis tumortömeg és a magas tumormarker-szint közötti ellentmondás is (*Busnardo és mtsai 1984; Tisell és mtsai 1996; Lippman és mtsai 1982; Trump és mtsai 1979*). E diszkrepanciát magyarázhatja a tumorsejtek heterogenitása vagy a daganat dedifferenciálódását kísérő, tumormarker expresszió változás (*Busnardo és mtsai 1984; Lippman és mtsai 1982*) éppúgy, mint a fel nem fedezett apró metastasisok. Az MTC a neuroendocrin tumorok csoportjához tartozik, melyeknek jól ismert jellegzetessége a korai lymphogén áttétképzés mellet a májattétek kialakulása az a. hepatica ágai által ellátott hypervascularizált léziók formájában (*Fraker és Jensen 1997; Jensen és Norton 1997*). Ilyen módon az MTC-s kórképekben is valószínűsíthető a máj érintettsége.

Az MTC leggyakrabban előforduló metastasisainak kimutatására indikált, szokásos módon végzett konvencionális vizsgálatok (pl. spirál CT, MRI, UH, MIBG- és csontszcintigráfia) viszonylag kevésbé voltak hatékonyak. A vizsgáló eljárások

eredményei a tüdő- és csontáttétek esetén megbízhatóak, azonban a nyirokcsomó érintettség kimutatásában megkérdőjelezhetők, mivel a strukturális vizsgálatok elsősorban a méret alapján differenciálnak (*Bollen és mtsai 1994, Gdeedo és mtsai 1997*), illetve az ún. metabolicus képalkotó módszerek érzékenysége többnyire alacsony. Májmetastasisok kimutatásában pedig ezekkel a módszerekkel nem született meggyőző eredmény. A PET tumordetektáló képessége a nyirokcsomó metastasisok felderítésében kiemelkedő, amit, néhány korábbi tanulmányhoz hasonlóan, vizsgálatunk is bizonyított. A csont és pulmonalis áttétek vonatkozásában az eredmények pedig elfogadhatóak. Ezzel ellentétben a májáttétek kimutatásában a relatíve magas hepaticus FDG-akkumuláció miatt a módszer nem megbízható. Az össztumortömegre utaló tumormarkerszintek, általános tumortünetek és a kimutatott áttétek száma közti különbség miatt 36 betegben további vizsgálatokat végeztünk (*Ésik és mtsai 2001/2*) a kérdés tisztázására. Feltételeztük, hogy más neuroendokrin-tumorokhoz hasonlóan, az MTC májmetastasisai is kis, hypervascularizált gócok formájában jelennek meg. Dinamikus CT- és MRI-vizsgálataink a hagyományos módon végzett vizsgálatokkal szemben nagyobb érzékenységgel mutattak ki májáttéteket, de az esetek kétharmadában továbbra sem volt konkluzív eredmény. A non-invazív módszerek sikertelensége miatt invazív vizsgálattal, májangiographiával próbálkoztunk, ami az esetek 89%-ában azonosított, döntően apró (2-8 mm-es), hypervascularizált gócot. A vizsgált populációban meglepő hasonlóságot mutatott a nyirokcsomó- és a májáttétek előfordulási gyakorisága (94% és 89%). Feltehetően a hepaticus disszeminációt is, a nyirokcsomó-érintettséghez hasonlóan, a primer tumor mérete határozza meg. Vizsgálataink alapján a májangiographia elvégzését javasoljuk az MTC korrekt stádium megállapításában, minden olyan esetben, mikor a primer tumor mérete meghaladja az 1 cm-t.

A ¹³¹I-MIBG-szcintigráfia a vizsgált 65 személyből csak 3 esetben jelzett eltérést, ami erősen megkérdőjelezi diagnosztikai felhasználhatóságát az MTC metastasisainak kimutatásában.

Eredményeink alapján az FDG-PET-vizsgálatok elvégzését ajánljuk minden emelkedett tumormarkersizintű beteg esetében, elsősorban a nyirokérintettség kimutatására. Amennyiben a PET-vizsgálat alapján a daganat előrehaladott stádiumban van, valamilyen konzervatív terápiát célszerű választani (pl. külső besugárzás, radionuklid-kezelés). Műtéti beavatkozást csak kis számú tumoros góc vagy kedvezőtlen lokalizációjú nyirokcsomók esetén kell indikálni.

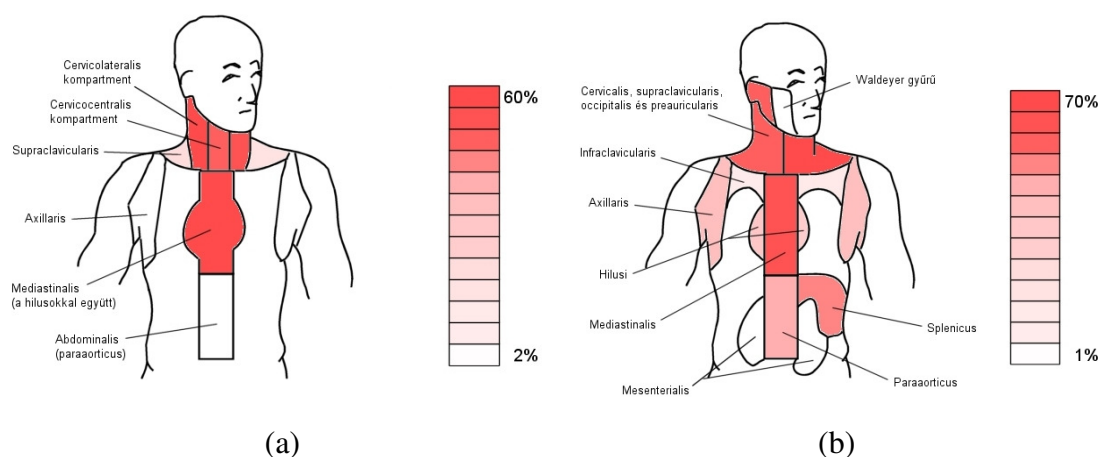
3. Nyirokterjedés

A lymphatikus terjedés a nyirokelfolyás jól ismert útjait követi, amik különböző kompartmentekbe rendeződnek. *Gimm és mtsai (1998)* 27 beteg primer nyirokcsomó-eltávolítás szövettani eredményei alapján demonstrálták a nyirokát-tét-képzés menetét. A leggyakrabban érintett régió az ipsilateralis cervicocentralis (59%) és lateralis kompartment (56%), melyeket csökkenő gyakorisággal az ellenoldali cervicocentralis (22%), mediastinalis (11%) és végül a contraletalis cervicolateralis (7%) kompartment követ. A primer stádium-felmérésből nyert adatok, a cervicocentralis kompartmenthez tartozó érték kivételével, közel hasonló eredményre vezettek (14.táblázat). Az eltérés magyarázata az lehet, hogy a műtétek jelentős hányadában centralis nyirokcsomó-eltávolítás nem történt. Megfigyelhető továbbá az is, hogy supraclavicularis nyirokcsomóát-tétek csak a primer tumorra azonos oldalon fordulnak elő. A betegség korai stádiumában axillaris érintettség nem valószínű. A 14. táblázat értékeiből kiderül, hogy a folyamat progressziójával – függetlenül a primer tumor lokalizációjától – a mediastinalis érintettség kerül előtérbe a nyaki át-tétek gyakoriságával szinte megegyező

mértékben, illetve mérséklődik a különbség a lateralis kompartmentek érintettségét illetően.

Az ismertetett adatok alapján az MTC lymphatikus áttétképződés első állomása a nyak centralis vagy valamelyik lateralis kompartmentje. Ezt követően retrográd mechanizmussal terjed a másik regionális nyirokrégióba, a mediastinumba. A gyakorisági adatok alapján a nyaki nyirokcsomó érintettséget követően a terjedés következő állomásai a supraclaviumok, majd az axillaris régiók. A mediastinalis nyirokcsomó-érintettséget retrográd úton követi a hasi paraaortalis nyirokcsomókba történő áttétképződés.

Az MTC vázolt nyirokterjedését a betegkövetés során a terápia megválasztása szempontjából figyelemmel kell kísérni, hiszen kiterjedt nyirokcsomóáttétek képződése esetén nincs értelme kuratív célkitűzésű lokális kezelési módszerek (pl. ismételt nyirokcsomó-dissectiók, külső besugárzás) alkalmazásának. A lymphatikus terjedés hasonló a Hodgkin-kór már jól ismert lymphatikus disszeminációjához (*Kaplan és mtsai 1973; Rosenberg és Kaplan 1966; Roth és mtsai 1998*) (6. ábra). E megfigyelés azért is



6. ábra. A jelen tanulmányban meghatározott (a), illetve a *Kaplan és munkatársai (1973)* által közölt, patológiai vizsgálatokkal megállapított (b) nyirokrégió érintettség-gyakoriságok.

különösen érdekes, mert két különböző szövettani típusú, és nagyon eltérő biológiai viselkedésű daganatról van szó, melyek a lymphatikus disszemináció szempontjából mégis hasonló módon viselkednek.

VI. Összefoglalás

A PET-vizsgálatok fontos szerepet játszanak számos tumor kivizsgálásában. Jelen tanulmányunkban megvizsgáltuk az PET szerepét a medulláris pajzsmirigyrák áttéteinek kimutatásában a preoperatív kivizsgálás, valamint a betegkövetés során. Eredményeinket összehasonlítottuk más konvencionálisan használt képalkotó módszerek vizsgálati eredményeivel.

A PET-et a primer diagnosztikai algoritmusba illesztve kimutattuk, hogy a hagyományos rutindiagnosztikai módszerekkel szemben az FDG-PET-vizsgálatok fontos szerepet játszhatnak a regionális nyirokrégiók áttéteinek felderítésében. A primer tumor kimutatásában a PET-módszer alkalmazhatósága, illetve hatékonysága korlátozott.

A primer ellátást követően az emelkedett vagy emelkedő tumormarker-szintek és/vagy általános tumortünetek az MTC perzisztálására, kiújulására utalnak. A betegkövetés során végzett PET-vizsgálatokkal azonosított tumoros fókuszok száma lényegesen meghaladja a konvencionális képalkotó módszerekkel kimutatható metastasisok mennyiségét. A különbség különösen szembeötlő volt a nyaki, supraclavicularis és mediastinalis nyirokrégiókban. Vizsgálataink arra utalnak, hogy a tumormarkersizintek és az áttétek PET-módszerrel történő kimutathatósága között nincs szoros összefüggés. Megállapítottuk, hogy az FDG-PET módszer segítségével a tüdőben és a májban kialakult metastasisoknak csak igen kis hányadát lehet kimutatni.

A nyirokrégió-érintettség gyakoriságainak elemzésével rámutattunk arra, hogy a lymphogén áttétképzés meghatározott útvonalat követ, melyet a diagnosztikai kivizsgálásban és a terápia megtervezésében egyaránt figyelembe kell venni.

VII. Irodalom

Abdelmoumene N, Schlumberger M, Gardet P, Roche A, Travagli JP, Francese C, Parmentier C (1994) Selective venous sampling catheterisation for localisation of persisting medullary thyroid carcinoma. *Br J Cancer* 69:1141-1144

Adams S, Acker P, Lorenz M, Staib-Sebler E, Hör G (2001) Radioisotope-guided surgery in patients with pheochromocytoma and recurrent medullary thyroid carcinoma. A comparison of preoperative and intraoperative tumor localization with histopathologic findings. *Cancer* 92:263-70

Adams S, Baum RP, Hertel A, Schumm-Draeger PM, Usadel KH, Hör G (1998) Comparison of metabolic and receptor imaging in recurrent medullary thyroid carcinoma with histopathological findings. *Eur J Nucl Med* 25:1277-1283

Adams S, Baum R, Rink T, Schumm-Dräger PM, Usadel KH, Hör G (1998/2) Limited value of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography for imaging of neuroendocrine tumours. *Eur J Nucl Med* 25:79-83

Arslan N, Ilgan S, Yuksel D, Serdengeçti M, Bulakbasi N, Ugur O, Ozguven MA (2001) 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* 26:683-688

Auffermann W, Clark OH, Thurnher S, Gaurice G, Higgins CB (1998) Recurrent thyroid carcinoma: characteristics on MR images. *Radiology* 168:753-757

Baroni CD, Manente L, Maccallini V, Di Matteo G (1983) Primary malignant tumors of the thyroid gland. Histology, age and sex distribution and pathologic correlations in 139 cases. *Tumori* 69:205-213

Baudin E, Lumbroso J, Schlumberger M, Leclere J, Giammarile F, Gardet P, Roche A, Travagli JP, Parmentier C (1996) Comparison of octreotide scintigraphy and conventional imaging in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 37:912-916

Behr TM, Behe M (2002) Cholecystokinin-B/Gastrin receptor-targeting peptides for staging and therapy of medullary thyroid cancer and other cholecystokinin-B receptor-expressing malignancies. *Semin Nucl Med* 32:97-109

Behr TM, Gratz S, Markus PM, Dunn RM, Hufner M, Becker H, Becker W (1997) Enhanced bilateral somatostatin receptor expression in mediastinal lymph nodes ("chimney sign") in occult metastatic medullary thyroid cancer: a typical site of tumour manifestation? *Eur J Nucl Med* 24:184-191

Behr TM, Gratz S, Markus PM, Dunn RM, Hufner M, Schauer A, Fischer M, Munz DL, Becker H, Becker W (1997/2) Anti-carcinoembryonic antigen antibodies versus somatostatin analogs in the detection of metastatic medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 80:2436-2457

Beressi N, Campos JM, Beressi JP, Franc B, Niccoli-Sire P, Conte-Devolx B, Murat A, Caron P, Baldet L, Kraimps JL, Cohen R, Bigorgne JC, Chabre O, Lecomte P,

- Modigliani E (1998) Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 8:1039–1044
- Bergholm U, Adami HO, Telenius-Berg M, Johansson H, Wilander E (1990) Incidence of sporadic and familial medullary thyroid carcinoma in Sweden 1959 through 1981. A nationwide study in 126 patients. Swedish MCT Study Group. *Acta Oncol* 29:9-15
- Bergholm U, Bergström R, Ekbom A (1997) Long term follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Cancer* 79:132-138
- Berna L, Cabezas R, Mora J, Torres G, Estorch M, Carrio I (1995) ¹¹¹In-Octreotide and ^{99m}Tc(V)-diamercaptosuccinic acid studies in the imaging of recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol* 144:339-345
- Block MA, Jackson CE, Tashjian AH Jr (1972) Medullary thyroid carcinoma detected by serum calcitonin assay. *Arch Surg* 104:579-586
- Bollen EC, Goei R, van't Hof-Grootenboer BE, Versteeg CW, Engelshove HA, Lamers RJ (1994) Interobserver variability and accuracy of computed tomographic assessment of nodal status in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 58:158–162
- Brand-Mainz K, Müller SP, Görges R, Saller B, Bockisch A (2000) The value of fluorine-18 florodeoxyglucose PET in patients with medullary thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 27:490-496
- Brown RS, Wahl RL (1993) Overexpression of glut-1 glucose transporter in human breast cancer. *Cancer* 72:2979-2985
- Buhr HJ, Kallinowski F, Raue F, Frank-Raue K, Herfarth C (1995) Microsurgical neck dissection for metastasizing medullary thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 21:195-197
- Busnardo B, Girelli ME, Simioni N, Nacamulli D, Busetto E (1984) Nonparallel patterns of calcitonin and carcinoembryonic antigen levels in the follow-up of medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 53:278-285
- Castellani MR, Chiti A, Seregni E, Bombardieri E (2000) Role of ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) in the treatment of neuroendocrine tumours. Experience of the National Cancer Institute of Milan. *Q J Nucl Med* 44:77-87
- Centers for Medicare & Medicaid Services: Coverage issues manual diagnostic services. http://cms.hhs.gov/manuals/06_cim/ci50.asp#sect_50_36
- Chong GC, Beahrs OH, Sizemore GW, Woolner LH (1975) Medullary carcinoma of the thyroid gland. *Cancer* 35:695-704
- Christensen SB, Ljungberg O, Tibblin S (1984) A clinical epidemiologic study of thyroid carcinoma in Malmö, Sweden. *Curr Probl Cancer* 8:1-49
- Cohen R, Campos JM, Saláün C, Heshmati M, Kraimps JL, Proye C, Sarfati E, Henry JF, Niccoli-Sire P, Modigliani E (2000) Preoperative calcitonin levels are predictive of

tumor size and postoperative Calcitonin normalization in medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 85:905-918

Conti PS, Durski JM, Bacqai F, Grafton ST, Singer PA (1999) Imaging of locally recurrent and metastatic thyroid cancer with positron emission tomography. *Thyroid* 9:797-804

Crow JP, Azar-Kia B, Prinz RA (1989) Recurrent occult thyroid carcinoma detected by MR imaging. *AJR* 152:1255-1256

Dahlbom M, Hoffman EJ, Hoh CK, Schiepers C, Rosenqvist G, Hawkins RA, Phelps ME (1992) Whole-body positron emission tomography. Part I. Methods and performance characteristics. *J Nucl Med* 33:1191-1199

DeLellis RA, Rule AH, Spiler I, Nathanson L, Tashjian AH Jr, Wolfe HJ (1978) Calcitonin and carcinoembryonic antigen as tumour markers in medullary thyroid carcinoma. *Am J Clin Pathol* 70:587-594

Diehl M, Risse JH, Brandt-Mainz K, Dietlein M, Bohuslavizki KH, Matheja P, Lange H, Bredow J, Körber C, Grünwald F (2001) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in medullary thyroid cancer: results of a multicentre study. *Eur J Nucl Med* 28:1671-1676

Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H (1997) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 24:1342-1348

Dietlein M, Scheidhauer K, Voth E, Theissen P, Schicha H (1997) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and iodine-131 whole-body scintigraphy in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 24:1342-1348

Donis-Keller H, Dou S, Chi D, Carlson KM, Toshima K, Lairmore TC, Howe JR, Moley JF, Goodfellow P, Wells SA (1993) Mutation in the Ret proto-oncogene are associated with MEN 2A, and FMTC. *Hum Mol Genet* 2:851-856

Dörr U, Franke-Raue K, Raue F, Buhr HJ, Hehrmann R, Iser G, Bihl H (1993) Localization of recurrences from medullary thyroid carcinoma by somatostatin-receptor-scintigraphy [absztrakt]. *Eur J Nucl Med* 20:843

Dottorini ME, Assi A, Sironi M, Sangalli G, Spreafico G, Colombo L (1996) Multivariate analysis of patients with medullary thyroid carcinoma. Prognostic significance and impact on treatment of clinical and pathologic variables. *Cancer* 77:1556-1565

Dralle H, Damm I, Scheumann GF, Kotzerke J, Kupsch E (1992) Frequency and significance of cervicomedial lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma: results of a compartment-oriented microdissection method. *Henry Ford Hosp Med J* 40:264-267

Dralle H, Damm I, Scheumann GFW, Kotzerke J, Kupsch E, Geerlings H, Pichlmayr R (1994) Compartment-oriented microdissection of regional lymph nodes in medullary thyroid carcinoma. *Surg Today* 24:112-121

Dralle H, Scheumann GFW, Proye C, Bacourt F, Frilling A, Limbert F, Gheri G, Henry JF, Berner M, Niederle B, Berner M, Vasen_HFA (1995) The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma: a retrospective, European, multicentre study. *J Intern Med* 238:357–361

Eising EG, Farahati J, Bier D, Knust EJ, Reiners C (1995) Somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinomas, GEP and carcinoid tumors. *Nuklearmedizin* 34:1-7

Eng C, Smith DP, Mulligan LM, Healey CS, Zvelebil MJ, Stonehouse TJ, Ponder MA, Jackson CE, Waterfield MD, Ponder BAJ (1995) A novel point mutation in the tyrosine kinase domain of the RET proto-oncogene in sporadic medullary thyroid carcinoma and in family with FMTC. *Oncogene* 10:509-513

Ésik O (szerk.) (2001) Irányelvek a pajzsmirigyrákok kivizsgálása, kezelése és követése során. *Orv Hetil* 142(Suppl 1):2517-2551

Ésik O, Szavcsur P, Szakáll S Jr, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Füzy M, Szentirmay Z, Perner F, Kásler M, Lengyel Z, Trón L (2001/2) Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. *Cancer* 91:2084–2095

Ésik O, Szentirmay Z, Tusnády G, Németh G, Kásler M (1996) Malignus pajzsmirigy-tumörök Magyarországon: morbiditás és mortalitás. *Orv Hetil* 137:905-911

Feine U, Lietzenmayer R, Hanke J-P, Held J, Wöhrle H, Müller-Schauenburg W (1996) Fluorine-18-FDG and iodine-131-iodide uptake in thyroid cancer. *J Nucl Med* 37:1468-1472

Fraker DL, Jensen RT (1997) Pancreatic endocrine tumors. In: De-Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, pp1678-1704

Fraker DL, Skarulis M, LiVolsi V (1997) Thyroid tumors. In: DeVita V Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven 1629–1652

Frank-Raue K, Bihl H, Dörr U, Buhr H, Ziegler R, Raue F (1995) Somatostatin receptor imaging in persistent medullary thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 42:31-37

Gasparoni P, Rubello D, Ferlin G (1997) Potential role of fluorine-18-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) in the staging of primitive and recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Endocrinol Invest* 20:527-530

Gdeedo A, Van Schil P, Corthouts B, Van Mieghem F, Van Meerbeek, Van Marck E (1997) Comparison of imaging TNM [(i)TNM] and pathological TNM [pTNM] in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac* 12:224–227

- Gimm O, Dralle H (1997) Reoperation in metastasizing medullary thyroid carcinoma: is a tumour stage-oriented approach justified? *Surgery* 122:1124-1130
- Gimm O, Ukkat J, Dralle H (1998) Determinative factors of biochemical cure after primary and reoperative surgery for sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg* 22:562-568
- Grunwald F, Kalicke T, Feine U, Lietzenmayer R, Scheidhauer K, Dietlein M, Schober O, Lerch H, Brandt-Mainz K, Burchert W, Hiltermann G, Cremerius U, Biersack HJ (1999) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicenter study. *Eur J Nucl Med* 26:1547-1552
- Grünwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultman T, Palmedo H, Ruhlmann J, Kozzak B, Biersack HJ (1996) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 23:312-319
- Grünwald F, Schomburg A, Bender H, Klemm E, Menzel C, Bultmann T, Palmedo H, Ruhlmann J, Kozak B, Biersack HJ (1996) Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the follow-up of differentiated thyroid cancer. *Eur J Nucl Med* 23:312-319
- Haber RS, Weiser KR, Pritsker A, Reder I, Burstein DE (1997) GLUT1 glucose transporter expression in benign and malignant thyroid nodules. *Thyroid* 7:363-367
- Hanna FWF, Ardill JES, Johnston CF, Cunningham RT, Curry WJ, Russell CF, Buchanan KD (1997) Regulatory peptides and other neuroendocrine markers in medullary carcinoma of the thyroid. *J Endocrinol* 152:275-281
- Hay ID, Ryan JJ, Grant CS, Bergstralh EJ, van Heerden JA, Goellner JR (1990) Prognostic significance of nondiploid DNA determined by flow cytometry in sporadic and familial medullary thyroid carcinoma. *Surgery* 108:972-978
- Hazard JB, Hawk Wa, Crile G (1959) Medullary (solid) carcinoma of the thyroid – a clinicopathologic entity. *J Clin Endocrinol Metab* 19:152-161
- Hoegerle S, Althoefer C, Ghanem N, Brink I, Moser E, Nitzsche E (2001) ¹⁸F-DOPA positron emission tomography for tumour detection in patients with medullary thyroid carcinoma and elevated calcitonin levels. *Eur J Nucl Med* 28:64-71
- Hoh CK, Hawkins RA, Glaspy JA, Dahlbom M, Tse NY, Hoffman EJ, Schiepers C, Choi Y, Rege S, Nitzsche E (1993) Cancer detection with whole-body PET using 2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose. *J Comput Assist Tomogr* 17:582-589
- Hoie J, Jorgensen OG, Stenwig AE, Langmark F (1988) Medullary thyroid cancer in Norway. A 30-year experience. *Acta Chir Scand* 154:339-343
- Horn RC (1951) Carcinoma of the thyroid: description of a distinctive morphological variant and report of seven cases. *Cancer* 4:697-707

Hundahl SA, Fleming ID, Fregman AM, Menck HR (1998) A national cancer database report on 53,856 cases of thyroid carcinoma treated in the U.S., 1985-1995. *Cancer* 82:2638-2648

Jacquet AJ (1906) Ein Fall von metastasierenden Amyloidtumoren (Lymphosarcoma). *Virchows Archiv [Pathol Anat]* 185:251

Jensen RT, Norton JA (1997) Carcinoid tumors and the carcinoid syndrome. In: DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 5th ed. Philadelphia, New York: Lippincott-Raven, pp1704-1723

Joensuu H, Ahonen A (1987) Imaging of metastases of thyroid carcinoma with fluorine-18-fluorodeoxyglucose. *J Nucl Med* 28:910-914

Juweid M, Sharkey RM, Behr T, Swayne LC, Herskovic T, Pereira M, Rubin AD, Hanley D, Dunn R, Siegel J, Goldenberg DM (1996) Radioimmunotherapy of medullary thyroid cancer with iodine-131-labeled anti-CEA antibodies. *J Nucl Med* 37:905-911

Kallinowski F, Buhr HJ, Meybier H, Eberhardt M, Herfarth C (1993) Medullary carcinoma of the thyroid – therapeutic strategy derived from fifteen years of experience. *Surgery* 114:491-496

Kaplan HS, Dorfman RF, Nelsen TS, Rosenberg SA (1973) Staging laparotomy and splenectomy in Hodgkin's disease: analysis of indications and patterns of involvement in 285 consecutive, unselected patients. *Natl Cancer Inst Monogr* 36:291-301

Kebebew E, Ituarte PHG, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH (2000) Medullary thyroid carcinoma. Clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. *Cancer* 88:1139-1148

Klein I, Ésik O, Homolya V, Szeri F, Váradi A (2001) Molecular genetic diagnostic program of multiple endocrine neoplasia type 2A and familial medullary thyroid carcinoma syndromes in Hungary. *J Endocrinol* 170:661-666

Kurtaran A, Leimer M, Kaserer K, Yang Q, Angelberger P, Niederle B, Virgolini I (1996) Combined use of ¹¹¹In-DTPA-D-Phe¹-octreotide (OCT) and ¹²³I-vasoactive intestinal peptide (VIP) in the localization and diagnosis of medullary thyroid carcinoma. *Nucl Med Biol* 23:503-507

Kwekkeboom DJ, Lamberts SWJ, Habbema JDF, Krenning EP (1996) Cost-effectiveness analysis of somatostatin receptor scintigraphy. *J Nucl Med* 37:886-892

Learoyd DL, Roach PJ, Briggs GM, Delbridge LW, Wilmshurst EG, Robinson BG (1997) Technetium-99m-sestamibi scanning in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 38:227-230

Levi F, Franceschi S, Te VC, Negri E, La Vecchia C (1990) Descriptive epidemiology of thyroid cancer in the Swiss Canton of Vaud. *J Cancer Res Clin Oncol* 116:639-647

Lippman SM, Mendelsohn G, Trump DL, Wells SA Jr, Baylin SB (1982) The prognostic and biological significance of cellular heterogeneity in medullary thyroid

carcinoma: a study of calcitonin, L-dopa decarboxylase, and histaminase. *J Clin Endocrinol Metab* 54:233-240

Mahler C, Verhelst J, de Longueville M, Harris A (1990) Long-term treatment of metastatic medullary thyroid carcinoma with somatostatin analogue octreotide. *Clin Endocrinol (Oxf)* 33:261-269

Maldonado A, Peiró V, Poveda A, Moya F, Trampal C, Ossola G, Ortega F, Ruiz JA, Gorospe E (1999) Role of FDG-PET in the Diagnosis of Recurrent Medullary Thyroid Carcinoma Based on Rising Tumor Marker Levels. [absztrakt] *Clin Pos Imag* 2:320

Marsh DJ, Learoyd DL, Robinson BG (1995) Medullary thyroid carcinoma: recent advances and management update. *Thyroid* 5:407-424

Mellanen P, Minn H, Grénman R, Harkonen P (1994) Expression of glucose transporters in head-and-neck tumors. *Int J Cancer* 56:622-629

Merrall NW, Plein R, Gould GW (1993) Growth factors, mitogenes, oncogenes ant the regulation of the glucose transport. *Cell Signal* 5:667-675

Modigliani E, Cohen R, Campos JM, Conte-Devolx B, Maes B, Boneu A, Schlumberger M, Bigorgne JC, Dumontier P, Leclerc L, Corcuff B, Guilhem I (1998) Prognostic facors for survival and biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. *Clin Endocrinol (Oxf)* 48:265-273

Musholt TJ, Musholt PB, Dehdashti F, Moley JF (1997) Evaluation of fluorodeoxyglucose-positron emission tomographic scanning and its association with glucose transporter expression in medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma: a clinical and molecular study. *Surgery* 122:1049-1061

Nagase Y, Takata K, Moriyama N, Aso Y, Murakami T, Hirano H (1995) Immunohistochemical localization of glucose transporters in human renal cell carcinoma. *J Urol* 153:798-801

Nusynowitz ML, Pollard E, Benedetto AR, Lecklitner ML, Ware RW (1982) Treatment of medullary carcinoma of the thyroid with I-131. *J Nucl Med* 23:143-146

Ohnishi T, Noguchi S, Murakami N, Jinnouchi S, Hoshi H, Futami S, Watanabe K (1993) Detection of recurrent thyroid cancer: MR versus thallium-201 scintigraphy. *AJNR Am J Neuroradiol* 14:1051-1057

Ohta H, yamamoto K, Endo K (1984) A new imaging agent for medullary carcinoma of the thyroid. *J Nucl Med* 25:323-325

Paterson IC, Greenlee R, Adams Jones D (1999) Thyroid cancer in Wales 1985-1996: A cancer registry-based study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 11:245-251

Raue F and the German MTC/MEN Study Group (1998) German medullary thyroid carcinoma/multiple endocrine neoplasia registry. *Lagenbeck's Arch Surg* 383:334-336

Reiners C, Müller SP, Farahati J, Eising EG (1994) SPECT and planar scintigraphy in diagnostic and follow-up of thyroid cancer. *Exp Clin Endocrinol* 102:43-50

- Reubi JC, Schaer JC, Waser B (1997) Cholecystokinin(CCK)-A and CCK-B/gastrin receptors in human tumors. *Cancer Res* 57:1377-1386
- Reubi JC, Waser B (1996) Unexpected high incidence of cholecystokinin/gastrin receptors in human medullary thyroid carcinomas. *Int J Cancer* 67:644-647
- Rosenberg SA, Kaplan HS (1966) Evidence for an orderly progression in the spread of Hodgkin's disease. *Cancer Res* 26:1225-1231
- Roth SL, Sack H, Havemann K, Willers R, Kocsis B, Schumachera V (1998) Contiguous pattern spreading in patients with Hodgkin's disease. *Radiother Oncol* 47:7-16
- Sandrock D, Blossey HC, Steinroeder M, Munz DL (1989) Contribution of different scintigraphic techniques to the management of medullary thyroid carcinoma. *Henry Ford Hosp Med J* 37:173-174
- Schiepers C, Hoh CK (1998) Positron emission tomography as a diagnostic tool in oncology. *Eur Radiol*;8:1481-1494
- Schröder S, Böcker W, Baisch H, Burk CG, Arps H, Meiners I, Kastendieck H, Heitz PU, Kloppel G (1988) Prognostic factors in medullary thyroid carcinomas. Survival in relation to age, sex, stage, histology, immunocytochemistry, and DNA content. *Cancer* 61:806-816
- Schwerk WB, Grün R, Wahl R (1985) Ultrasound diagnosis of C-cell carcinoma of the thyroid. *Cancer* 55:624-630
- Scopsi L, Sampietro G, Boracchi P, Del Bo R, Gullo M, Placucci M, Pilotti S (1996) Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid. A retrospective study of 109 consecutive patients. *Cancer* 78:2173-2183
- Scott GC, Meier DA, Dickinson CZ (1995) Cervical lymph node metastasis of thyroid papillary carcinoma imaged with fluorine-18-FDG, technetium-99m-pertechnetate and iodine-131-sodium iodide. *J Nucl Med* 36:1843-1845
- Simpson WJ, Palmer JA, Rosen IB, Mustard RA (1982) Management of medullary carcinoma of the thyroid. *Am J Surg* 144:420-422
- Sisson JC, Ackermann RJ, Meyer MA, Wahl RL (1993) Uptake of 18-fluoro-2-deoxy-D-glucose by thyroid cancer. implications for diagnosis and therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1090-1094
- Smith JP, Stock EA, Wotring MG, McLaughlin PJ, Zagon IS (1996) Characterization of the CCK-B/gastrin-like receptor in human colon cancer. *Am J Physiol* 271:R797-R805
- Strauss LG, Conti PS (1991): The applications of PET in clinical oncology. *J Nucl Med* 32:623-648

- Su TS, Tsai TF, Chi CW, Han SH, Chou CK (1990) Elevation of facilitated glucose-transporter messenger RNA in human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 11:118-122
- Szakáll S Jr, Ésik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Ágoston P, Trón L (2002) 18F-FDG PET Detection of Lymph Node Metastases in Medullary Thyroid Carcinoma. *J Nucl Med* 43:66-71
- Takashima S, Sone S, Takayama F, Wang Q, Kobayashi T, Horii A, Yoshida JI (1998) Papillary thyroid carcinoma: MR diagnosis of lymph node metastasis. *AJNR Am J Neuroradiol* 19:509-513
- Tisell LE, Dilley WG, Wells SA Jr (1996) Progression of postoperative residual medullary thyroid carcinoma as monitored by plasma calcitonin levels. *Surgery* 119:34-39
- Trump DL, Mendelsohn G, Baylin SB (1979) Discordance between plasma calcitonin and tumor-cell mass in medullary thyroid carcinoma. *N Eng J Med* 301:253-255
- Ugur O, Kostakglu L, Guler N, Caner B, Uysal U, Elahi N, Halilglu M, Yuksel D, Aras T, Bayhan H, Bekdik C (1996) Comparison of 99mTc(V)-DMSA, 201Tl and 99mTc-MIBI imaging in the follow-up of patients with medullary carcinoma of the thyroid. *Eur J Nucl Med* 23:1367-1371
- Wagner HN Jr (1991) Clinical PET: It's time has come. *J Nucl Med* 32:561-564
- Wang Q, Takashima S, Fukuda H, Takayama F, Kobayashi S, Sone S (1999) Detection of medullary thyroid carcinoma and regional lymph node metastases by magnetic resonance imaging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 125:842-848
- Warburg O (1931) *The metabolism of tumors*. Richard R. Smith, New York, pp 129-169
- Weber WA, Avril N, Schwaiger M (1999) Relevance of positron emission tomography (PET) in oncology. *Strahlenther onkol* 175:356-373
- Wells SA Jr, Baylin SB, Gann DS, Farrell RE, Dilley WG, Preissig SH, Linehan WM, Cooper CW (1978) Medullary thyroid carcinoma: relationship of method of diagnosis to pathologic staging. *Ann Surg* 188:377-383
- Wells SA Jr, Baylin SB, Leight GS, Dale JK, Dilley WG, Farndon JR (1982) The importance of early diagnosis in patients with hereditary medullary thyroid carcinoma. *Ann Surg* 195: 595-599
- Zedenius J, Wallin G, Hamberger B, Nordenskjöld M, Weber G, Larsson C (1994) Somatic and MEN 2A de novo mutations identified in the RET proto-oncogene by screening of sporadic MTC's. *Hum Mol Genet* 3:1259-1262

VIII. Saját közlemények jegyzéke

1. A tézis alapjául szolgáló, *in extenso* közlemények

Szakáll S Jr, Ésik O, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Sinkovics I, Ágoston P, Trón L. 18F-FDG PET Detection of lymph node metastases in medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med.* 2002;43:66-71 IF: 4,587

Szakáll Sz Jr, Bajzik G, Repa I, Miklovicz T, Dabasi G, Sinkovics I, Ésik O. Recidív medulláris pajzsmirigydagánat metastasisainak FDG-PET-vizsgálata. *Orv Hetil.* 2002;143(Suppl 3):1280-1283

Ésik O, Szavcsur P, **Szakáll S Jr**, Bajzik G, Repa I, Dabasi G, Füzy M, Szentirmay Z, Perner F, Kásler M, Lengyel Z, Trón L. Angiography effectively supports the diagnosis of hepatic metastases in medullary thyroid carcinoma. *Cancer.* 2001;91:2084–2095 IF: 3,941

Boér A., **Szakáll S Jr**, Klein I, Kásler M, Vincze B, Trón L. Gődény M, Herzog H, Péter I, Ésik O. FDG PET imaging in hereditary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003:000-000 (*közlésre elfogadva*) IF: 1,392

2. Egyéb közlemények

Trón L, Ésik O, Borbély K, Clemens B, Csernay L, Csépany T, Csiba L, Degrell I, Halász P, Holló A, Illés Á, Kollár J, Kőszegi Z, Németh Gy, Novák L, Nyáry I, Pávics L, Sikula J, **Szakáll Sz**, Gulyás B és a PET Munkacsoport tagjai. Első hazai tapasztalatok pozitron emissziós tomográfiás (PET) vizsgálatokkal. *Orv Hetil.* 1997;138:259-269

Kőszegi Zs, **Szakáll Sz**, Trón L, Hegedüs I, Édes I, Péterffy Á. Nagy kockázatú koszorúér bypass műtét eredményességének előrejelzése pozitron emissziós tomográfiával. *Orv Hetil.* 1997;138:1691-1693

Csépany T, Gulyás B, Trón L, **Szakáll Sz**, Kiss E, Kollár J, Sikula J, Szegedi Gy, Csiba L. Agyi pozitron emissziós tomográfiai vizsgálatok systemás lupus erythematosusban. *Orv Hetil.* 1997;138:1947-1952

Trón L, Ésik O, Kovács Z, Sarkadi É, Galuska L, Balkay L, Emri M, Molnár T, **Szakáll Sz jr**, Tóth E, Márián T. ¹¹C-metionin: hatékony radiofarmakon az alacsony proliferatív kapacitású daganatok PET-vizsgálatához. *Orv Hetil.* 1997;138:2107-2112

Szakáll S, Boros I, Balkay L, Emri M, Fekete I, Kerényi L, Lehel S, Márián T, Molnár T, Varga J, Galuska L, Trón L, Bereczki D, Csiba L, Gulyás B. Cerebral effects of a single dose of intravenous vinpocetine in chronic stroke patients: a PET study. *J Neuroimaging.* 1998;8:197-204 IF: 0,935

Galuska L, Felszeghy E, **Szakáll Sz**, Garai I, Trón L. Spongioblastoma kimutatása különböző nukleáris medicinai módszerekkel. *Pediáter*. 1998;7:7-9

Ambrus E, Kuncz Á, Jánoki Gy, Vörös E, **Szakáll Sz**, Balkay L, Emri M, Trón L, Bodosi M, Csernay L, Pávics L. Agydaganatok természetének vizsgálata nukleáris medicinai módszerekkel. *Orv Hetil*. 1999;140:1979-1983

Ésik O, Bodrogi I, Dóczi T, Fekete S, Galuska L, Kálvin B, Kásler M, Kubinyi K, Lengyel Z, Losonczy H, Nyáry I, Rácz K, Rosta A, **Szakáll Sz jr**, Szentirmay Z, Sziklai I, Vitéz Á, Trón L. A pozitronemissziós tomográfia a korszerű onkológiai ellátás hatékony eszköze. *Orv Hetil*. 1999;140:2555-2562

Liptai Z, Barsi P, **Szakáll Sz**, Krivácsy P. Meningitis basilaris. *Pediáter*. 2000;9:49-51

Udvaros I, **Szakáll S**, Oberna F, Pólus K, Ésik O, Trón L, Kásler M. Pozitronemissziós tomográfia a fej-nyaki tumorok diagnosztikájában. *Magyar Onkológia*. 2001;45:169-172

Gulyás B, Bönöczk P, Vas Á, Csiba L, Bereczki D, Boros I, **Szakáll Sz**, Balkay L, Emri M, Fekete I, Galuska L, Kerényi L, Lehel Sz, Márián T, Molnár T, Varga J, Trón L. Egyszeri vinpocetin-infúzió agyi anyagcserére gyakorolt hatásának vizsgálata territoriális típusú ischaemiás stroke-ot szenvedett betegeken. *Orv Hetil*. 2001;142:443-449

Papós M, Takács T, Trón L, Farkas G, Ambrus E, **Szakáll S**, Lonovics J, Csernay L, Pávics L. The possible role of F-18 FDG positron emission tomography in the differential diagnosis of focal pancreatic lesions. *Clin Nucl Med*. 2002;27:197-201

IF: 0,502

Kálvin B, Fekesházy A, Lengyel Zs, **Szakáll Sz jr**, Ágoston P, Lengyel E, Székely J, Galuska L, Trón L, Ésik O. Költség-hatékony onkológiai PET-vizsgálatok. *Magyar onkológia* 2002;46:203-223

Kőszegi Zs, Galuska L, **Szakáll Sz jr**, Lehel Sz, Fülöp T, Édes I, Balkay L. A metabolikus PET-vizsgálatok helye a kardiológiai képalkotó eljárások között. *Orv Hetil*. 2002;143(Suppl 3):1314-1316

Halász P, Neuwirth M, Mikecz P, **Szakáll Sz jr**, Emri M, Zelei Zs, Trón L. (2002) A PET helye az epilepsziás agyi működészavar meghatározásában. *Orv Hetil*. 143(Suppl 3):1298-1301

Hunyadi J, **Szakáll Sz jr**, Gilde K, Bégány, Ágnes, Ésik O, Trón L, Galuska L, Ócsai Henriette, Török L. A PET jelentősége a melanoma malignum diagnosztikájában. *Orv Hetil*. 2002;143(Suppl 3):1272-1275

Degrell I, Berecz R, Glaub T, Lengyel Zs, Égerházi Anikó, **Szakáll Sz jr**, Trón L. A pozitronemissziós tomográfia pszichiátriai alkalmazása. *Orv Hetil*. 2002;143(Suppl 3):1311-1314

Papós M, Takács T, Pávics L, Farkas Gy, Ambrus E, **Szakáll Sz jr**, Lonovics J, Csernay L, Trón L. Az FDG-PET-vizsgálat értéke a pancreascarcinoma diagnosztikájában. *Orv Hetil*. 2002;143(Suppl 3):1283-1286

Udvaros I, **Szakáll Sz jr**, Mikecz P, Oberna F, Pólus K, Ésik O, Kásler M, Trón L. Fejnyaki tumorok daganatkiújulásának megítélése pozitronemissziós tomográfia alkalmazásával. Orv Hetil. 2002;143(Suppl 3):1278-1280

Kálvin B, Fekésházy A, Lengyel Zs, **Szakáll Sz jr**, Ágoston P, Lengyel E, Székely J, Várady E, Galuska L, Trón L, Ésik O. Költséghatékony onkológiai PET-vizsgálatok. Orv Hetil. 2002;143(Suppl 3):1255-1261

Galuska L, **Szakáll Sz jr**, Emri M, Oláh R, Varga J, Garai I, Kollár J, Pataki I, Trón L. PET- és SPECT-vizsgálatok autista gyermekeken. Orv Hetil. 2002;143(Suppl 3):1302-1304

Kálvin B, Márián T, Galuska L, **Szakáll Sz jr**, Géczy L, Ésik O, Trón L, Bodrogi I. Pozitronemissziós tomográfia a malignus heredaganatok vizsgálatában. Orv Hetil. 2002;143(Suppl 3):1286-1289

Lengyel Zs, Fekésházy A, Kálvin B, Galuska L, **Szakáll Sz jr**. Standard PET-vizsgálati protokollok. Orv Hetil. 2002;143(Suppl 3):1243-1248

IX. Köszönetnyilvánítás

Köszönetemet fejezem ki Dr. Trón Lajos professzor úrnak, a PET Centrum igazgatójának, hogy fiatal orvosként a PET Centrum munkatársaihoz csatlakozhattam és irányításával bekapcsolódhattam az itt folyó munkába. Hálás vagyok Professzor úr türelméért, bizalmáért és számtalan, a munkám során felmerült probléma megoldásához adott tanácsáért.

Külön megköszönöm Dr. Ésik Olga professzorasszonynak, hogy a pajzsmirigyrákok iránti érdeklődésemet felkeltette és e páratlan beteganyagot rendelkezésemre bocsájtotta. Köszönöm kritikai észrevételeit és tanácsait.

Köszönet illeti Dr. Repa Imre igazgató urat és a Kaposvári Egyetem Diagnosztikai és Onkoterápiás Központ munkatársait a radiológiai diagnosztikai vizsgálatok kiértékelésében nyújtott segítségükért.

Köszönettel tartozom kollégáimnak és munkatársaimnak, akiknek nagy szerepük volt abban, hogy a PET-vizsgálatok zökkenőmentesen, jól szervezeten zajlottak.

Köszönöm családomnak türelmüket, segítségüket, hasznos tanácsaikat és biztatásukat.

X. Függelék

A tézis alapjául szolgáló, *in extenso* közlemények.