A medullaris pajzsmirigyrák diagnosztikája és kezelése négy magyarországi egyetemi centrumban (2000–2023)

Réti Zsuzsanna dr.[1, 2*] ▪ Tőke Judit dr.[1*] ▪ Balla Réka oh.[1]
Nagy V. Endre dr.[3] ▪ Bodor Miklós dr.[3] ▪ Valkusz Zsuzsanna dr.[4]
Kovács Kristóf Attila dr.[5] ▪ Iványi Gábor dr.[4]
Garami Miklós dr.[6] ▪ Győry Ferenc dr.[7] ▪ Huszty Gergely dr.[8]
Sápi Zoltán dr.[9] ▪ Mezősi Emese dr.[10] ▪ Tóth Miklós dr.[1]

[1]Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Belgyógyászati és Onkológiai Klinika, Endo-ERN Központ, Budapest
[2]Marosvásárhelyi „George Emil Palade" Orvosi, Gyógyszerészeti, Tudomány és Technológiai Egyetem, Marosvásárhely, Románia
[3]Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Belgyógyászati Intézet, Endokrinológiai Részleg, Debrecen
[4]Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar, Belgyógyászati Klinika, Szeged
[5]Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet, Budapest
[6]Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Gyermekgyógyászati Klinika, Budapest
[7]Debreceni Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, Sebészeti Klinika, Debrecen
[8]Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Sebészeti, Transzplantációs és Gasztroenterológiai Klinika, Budapest
[9]Semmelweis Egyetem, Általános Orvostudományi Kar, Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest
[10]Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ, I. Sz. Belgyógyászati Klinika, Endokrinológiai és Anyagcsere Tanszék, Pécs

*****A két szerző egyenlő arányban vett részt a dolgozat elkészítésében.

Bevezetés: A medullaris pajzsmirigyrák ritka pajzsmirigydaganat, amely a kalcitonint termelő, parafollicularis C-sejtekből ered. Annak ellenére, hogy egyedi hisztológiai és biokémiai markerekkel rendelkezik, a medullaris pajzsmirigyrák diagnosztizálása és kezelése továbbra is összetett feladat.
Célkitűzés és módszer: Tanulmányunkban négy magyar egyetemi központban 2000 és 2023 között diagnosztizált medullaris pajzsmirigyrák eseteket elemeztünk restrospektíven. Vizsgáltuk a demográfiai adatokat, a biokémiai markereket, meghatároztuk a betegség stádiumát, elemeztük a beavatkozás típusait, valamint a szérumkalcitonin kettőződési idejét és a betegség lefolyását.
Eredmények: A 171 esetből 156 beteg volt alkalmas a bevonásra. A diagnózis időpontjában nyirokcsomó-érintettség 37,5%-ban volt jelen. Preoperatív kalcitoninmeghatározás az esetek 84,2%-ában, vékonytű-aspirációs biopszia a betegek 72%-ában történt. A preoperatív citológia az esetek 67,4%-ában igazolta a medullaris pajzsmirigyrákot. A betegek közel egyharmadát IV. stádiumban diagnosztizáltuk. Totalis thyreoidectomia és nyirokcsomó-dissectio 53,8%-ban történt, ez az arány nagyobb volt 2015 után, mint korábban ($p<0,05$). A kalcitoninértékek alapján 44 beteget gyógyultnak tekintettünk a műtét után. Progresszív betegséget az esetek 47,8%-ában észleltünk. A műtét utáni első évben a betegek 75%-ában volt elérhető kalcitoninmérés. A két évnél rövidebb posztoperatív kalcitoninkettőződési idő szignifikánsan rövidebb progressziómentes túléléssel járt, mint a két évnél hosszabb kalcitoninduplázódási idő.
Megbeszélés: A genetikai vizsgálatok az esetek 34,2%-ában azonosítottak csíravonali tirozin-kináz-receptor (RET)-mutációkat, főként a 634-es kodonban. Tirozin-kináz-inhibitorokat 35 előrehaladott esetben alkalmaztunk. Szelperkatinibkezelés mellett ritkábban észleltünk betegség progressziót, és kevesebb volt a mellékhatás, mint a multikinázgátlók adása esetén.

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

Következtetés: A medullaris pajzsmirigyrák kezelése továbbra is kihívást jelent. Bár rutinszerű mérése vitatott, a preoperatív kalcitoninmérés továbbra is kulcsfontosságú a diagnózisban. A vékonytű-aspirációs biopszia önmagában gyakran nem elegendő a pontos preoperatív diagnózishoz; immuncitológia vagy a szívadékból meghatározott kalcitonin növelheti a preoperatív diagnosztika érzékenységét. Lokális betegségek esetén a műtét kuratív lehet, míg az előrehaladott esetek egyedi megközelítést igényelnek. A csírasejtes és szomatikus RET-mutációk elemzése elengedhetetlen a medullaris pajzsmirigyrák célzott kezeléséhez.
Orv Hetil 2024; 165(44): 1735–1745.

Kulcsszavak: medullaris pajzsmirigyrák, kalcitonin, vékonytű-aspirációs biopszia, tirozin-kináz-receptor (RET), thyreoidectomia, tirozin-kináz-gátlók

Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in four Hungarian university centers (2000–2023)

Introduction: Medullary thyroid carcinoma is a rare malignancy originating from the calcitonin-secreting parafollicular C-cells. Despite distinct histological and biochemical markers, diagnosing and managing of medullary thyroid carcinoma remain complex.
Objective and method: Our study retrospectively analyzed medullary thyroid carcinoma cases from four Hungarian university centers diagnosed between 2000 and 2023. Demographic data, serum calcitonin and calcitonin doubling time, disease stage, therapeutic interventions and disease progression were investigated.
Results: Out of 171 cases, 156 patients were eligible for inclusion. Lymph node involvement was seen in 37.5% of cases at diagnosis. Preoperative calcitonin levels were recorded in 84.2% of cases, and fine-needle aspiration biopsy was performed in 72%. Preoperative cytology confirmed medullary thyroid carcinoma in 67.4% of cases. Nearly one-third of the patients were diagnosed with stage IV. Total thyroidectomy with lymph node dissection was performed in 53.8% of cases, with a higher rate after 2015 ($p<0.05$). Based on postoperative serum calcitonin measurements, 44 patients were considered cured. Disease progression occurred in 47.8% of patients. In the first postoperative year, calcitonin measurements were available for 75% of patients. A postoperative calcitonin doubling time (Ct-DT) of less than two years was associated with significantly lower progression-free survival than a Ct-DT of more than two years ($p<0.05$).
Discussion: Genetic testing identified germline receptor tyrosine kinase (RET) mutations in 34.2% of patients, predominantly at codon 634. Tyrosine kinase inhibitors were used in 35 advanced cases. Treatment with selpercatinib was associated with less frequent disease progression and fewer adverse events than with the use of multi-kinase inhibitors ($p<0.05$).
Conclusion: Despite recent advances, medullary thyroid carcinoma management remains challenging. Although the routine screening is debated, calcitonin measurement remains crucial for preoperative diagnosis. Fine-needle aspiration biopsy alone often fails to provide an accurate preoperative diagnosis; immunohistology or calcitonin measurement from washout fluid enhances sensitivity. Surgery can cure localized diseases, while advanced cases require personalized approaches. Germline and somatic *RET* mutation analyses are essential for selecting targeted therapies for medullary thyroid carcinoma.

Keywords: medullary carcinoma, calcitonin, fine-needle biopsy, receptor tyrosine kinase (RET), thyroidectomy, tyrosine kinase inhibitors

Réti Zs, Tőke J, Balla R, Nagy V. E, Bodor M, Valkusz Zs, Kovács KA, Iványi G, Garami M, Győry F, Huszty G, Sápi Z, Mezősi E, Tóth M. [Diagnosis and treatment of medullary thyroid cancer in four Hungarian university centers (2000–2023)]. Orv Hetil. 2024; 165(44): 1735–1745.

(Beérkezett: 2024. augusztus 15.; elfogadva: 2024. augusztus 28.)

Rövidítések

AACE = (American Association of Clinical Endocrinologists) Amerikai Klinikai Endokrinológusok Társasága; AJCC = (American Joint Committee on Cancer) Amerikai Rákellenes Vegyes Bizottság; AME = (Associazione Medici Endocrinologi) Olasz Klinikai Endokrinológusok Társasága; ATA = (American Thyroid Association) Amerikai Pajzsmirigy Társaság; CEA = carcinoembrionalis antigén; Ct-DR = (calcitonin doubling rate) kalcitoninkettőződési ráta; Ct-DT = (calcitonin doubling time) kalcitoninkettőződési idő; ETA = (European Thyroid Association) Európai Pajzsmirigy Társaság; MEN = multiplex endokrin neoplasia; PRRT = peptidreceptor radionuklid terápia; RET = (receptor tyrosine kinase) tirozin-kináz-receptor

A medullaris pajzsmirigyrák a pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak közel 2%-át képezi [1, 2]. A tumor a neuroendokrin rendszerhez tartozó parafollicularis „C”-sej-

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

tekből származik, biológiai viselkedése és kezelése alapvetően különbözik a differenciált pajzsmirigy-carcinomáktól. A medullaris pajzsmirigyrák incidenciája különböző tanulmányok szerint 0,2–0,8/100 000 fő/év nők esetében és 0,2–0,4/100 000 fő/év férfiak esetében; a gyakoriság emelkedő trendet mutatott az elmúlt évtizedekben [3, 4]. A férfi : nő arány 1 : 1,3–1,4 [5]. A prevalencia 3–5 fő/100 000 lakos, Magyarországon tehát 290–480 beteg élhet ezzel a betegséggel [6, 7]. Irodalmi áttekintés vagy nagyobb betegsorozatot feldolgozó hazai klinikai közlemény mindeddig csak a differenciált pajzsmirigyrákokra vonatkozóan jelent meg [8–10]. A medullaris pajzsmirigyrákkal kapcsolatban hazai szerzők értékes esetismertetéseket és genetikai tanulmányokat közöltek az angol nyelvű szakirodalomban [11–13].

A medullaris pajzsmirigyrák az esetek 75%-ában sporadikus daganat. 25%-ban örökletes betegséghez társul, familiaris medullaris pajzsmirigyrák vagy multiplex endokrin neoplasia-2A vagy -2B (MEN2A, -2B) szindrómák részeként. Az örökletes formák hátterében a *RET* protoonkogén csírasejtes mutációi állnak. A génmutációk és a fenotípus súlyossága között szoros összefüggés észlelhető [14].

A medullaris pajzsmirigyrák kuratív gyógyítását a daganat radikális sebészeti eltávolítása jelenti. Az aktuális szakmai ajánlásoknak megfelelően a daganat méretétől függetlenül teljes pajzsmirigy-eltávolítás és nyaki nyirokcsomó-dissectio elvégzése szükséges. A micrometastasisok gyakoriak, ezért a nyirokcsomó-dissectio mértékét a szérum preoperatív kalcitoninszintjének mértéke is befolyásolja [15]. Lokoregionális kiújulás esetén reoperáció, előrehaladott, progressziót mutató esetekben szisztémás tumorellenes kezelés bevezetése szükséges [15, 16]. Az elmúlt évtizedben bevezetett célzott molekuláris terápiák jelentősen javították az előrehaladott betegségben szenvedők életkilátásait, hosszabb progressziómentes túlélést biztosítva számukra [17].

A medullaris pajzsmirigyrák prognózisát elsősorban a betegek életkora és a betegség stádiuma határozza meg [1]. A műtét utáni betegkövetés során a szérumkalcitonin koncentrációja erős és érzékeny biokémiai jelzőként szolgál a daganat növekedésére, ezért a kalcitonkettőződési idő (Ct-DT) használható prognosztikai tényezőként. Mivel a duplázódási idő fordított arányban áll a daganat növekedésével, több szerző az 1/Ct-DT-t, a kalcitonkettőződési rátát (Ct-DR) javasolja. Pozitív érték a daganat növekedését, míg negatív érték a daganat zsugorodását jelzi, mindkettő arányos azok számszerű értékével. A Ct-DT (<6 hónap) rövidebb értéke nagyobb Ct-DR-értékkel (>2,0) társul, és rossz prognózist jelez [18–20].

Közleményünkben a négy magyarországi egyetemi centrum medullaris pajzsmirigyrákos betegei körében végzett retrospektív vizsgálatunk eredményeit mutatjuk be.

Betegek és módszerek

Az adatgyűjtés alapját az egyetemi centrumok elektronikus adatbázisai, a patológiai intézetek szövettani elektronikus lelettára, valamint a gondozó orvosok – többnyire endokrinológusok – saját nyilvántartása képezték. A retrospektív vizsgálatot a 2000. január 1. és 2023. június 30. között diagnosztizált betegek körében végeztük.

A vizsgált időszakban 171 beteget azonosítottunk, akiknél a pajzsmirigydaganat szövettani vizsgálata medullaris pajzsmirigy-carcinomát igazolt. A feldolgozásból kizártuk azokat az eseteket, ahol hiányos adat (például egyszeri konzultáció) szerepelt, preventív thyreoidectomia történt, és C-sejt-hyperplasia volt a szövettani eredmény, illetve ha csak szövettani vagy csak citológiai lelet állt rendelkezésre klinikai adatok nélkül. Az így kialakult kohorsz 156 beteget tartalmaz, ebből 92 beteg a Semmelweis Egyetem, 27 beteg a Debreceni Egyetem, 26 beteg a Pécsi Tudományegyetem, 11 beteg pedig a Szegedi Tudományegyetem munkacsoportjainak gondozása alatt állt.

Vizsgáltuk a betegek demográfiai adatait, a preoperatív kivizsgálás eredményeit, a műtétek típusát és számát, a daganatok szövettani jellemzőit és a szisztémás gyógyszeres kezelés eredményeit.

A sebészi beavatkozások osztályozásakor az első műtét típusát vettük figyelembe, eszerint totalis, subtotalis (near-total) pajzsmirigy-eltávolítást, lobectomiát vagy palliatív sebészi beavatkozást különítettünk el. Amennyiben teljes pajzsmirigy-eltávolítást jelző komplettáló műtét történt 3 hónapon belül, azt thyreoidectomiaként jegyeztük. Az ajánlások szerint a műtéti eljárást akkor tekintettük megfelelőnek, ha az megfelelt az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA) 2009-ben közölt, majd 2015-ben megerősített ajánlásának, azaz thyreoidectomia és legalább centrális vagy centrális és laterális nyirokcsomó-dissectio történt [1, 15].

A műtéti leírás alapján megítéltük a nyirokcsomó-dissectio típusát (centrális, laterális). A műtéti szövettani lelet, valamint a képalkotó vizsgálati eredmények figyelembevételével retrospektíven meghatároztuk a pajzsmirigydaganat stádiumát a műtét idején. A stádiumbesorolást az AJCC-osztályozás szerint végeztük. Eszerint az előrehaladott, IV. stádiumú betegeket három alcsoportba osztottuk. IVa stádiumú betegséget jelöltünk azokban az esetekben, amikor a daganat extenzív növekedéssel infiltrálta a pajzsmirigy körüli szöveteket (T4a), és/vagy regionális nyirokcsomóáttétet adott (N1). IVb besorolást alkalmaztunk, ha a daganat a nyaki nagyereket, illetve a praevertebralis fasciát elérte (T4b). IVc stádiumot távoli metastasis jelenlétének igazolása esetén állapítottunk meg [21].

Gyűjtöttük és rendszereztük a műtét előtti, valamint a posztoperatív követés során rendelkezésre álló szérumkalcitonin-meghatározás eredményeit, az ebből számolt

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

kettőződési időt, valamint ezek korrelációját a strukturális elváltozásokkal. A kalcitonin szérumszintjének mérésére az adott centrum klinikai laboratóriuma által megadott határértékeket, a Ct-DT számolására az online elérhető kalkulátorokat használtuk (https://www.kuma-h.or.jp/kumapedia/kuma-medical/detail/?id=290). Nyakra lokalizált betegség esetén kuratívnak tekintettük a műtétet, ha a műtét után 2–3 hónappal meghatározott szérumkalcitonin nem haladta meg a referenciatartomány felső határát [1].

A műtét után megjelenő strukturális elváltozásokat a pajzsmirigynek megfelelő régióban észlelt helyi recidíva, regionális (centrális, laterális, valamint felső mediastinalis) nyirokcsomóáttét, valamint távoli áttét formájában írtuk le.

A betegséget akkor tekintettük progresszívnek, ha a műtét utáni követés során leírt helyi vagy távoli strukturális elváltozások legalább 6 hónappal a műtét után kerültek leírásra. Progresszív betegséget mutató esetekben felmértük az alkalmazott terápiák hatékonyságát és mellékhatásait.

Adataink statisztikai feldolgozására a Microsoft Office 2016 Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), valamint az IBM SPSS Statistics 29.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) programokat használtuk. A gyakorisági adatokat khi-négyzet-próbával, az átlagok közötti különbségeket Mann–Whitney-féle U-próbával vizsgáltuk. A túlélés-analízishez Kaplan–Meier-vizsgálatot használtunk. A 0,05-nél kisebb p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

A vizsgálatot a részt vevő egyetemi klinikák vezetőinek jóváhagyása után a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága engedélyezte (SE RKEB: 139/2023). A vizsgálatot a Helsinki Nyilatkozat előírásai szerint végeztük. A betegek személyes adatait a magyar nemzeti adatvédelmi törvényeknek megfelelően kezeltük.

Eredmények

A vizsgálatba bevont betegek klinikopatológiai adatait az *1. táblázat* foglalja össze. A betegek átlagéletkora a diagnózis idején 46,19 év volt, a legfiatalabb beteg 7 éves, a legidősebb 79 éves volt. A tanulmányban szereplő nő : férfi arány 1,5 : 1, ez megfelel az irodalmi adatoknak. A betegek a leggyakrabban a nyakon megjelenő, tapintható pajzsmirigygöb vagy nyirokcsomó (44,23%), rekedtséget okozó kompressziós golyva vagy hasmenés miatt jelentkeztek kivizsgálásra. Ritkábban képalkotó vizsgálaton felismert patológiás nyirokcsomó hívta fel a figyelmet a betegség jelenlétére. A felismert esetek harmadában (38,4%) a betegek tünetmentesek voltak, a betegséget nyaki képalkotó (többnyire ultrahang-) vizsgálat tárta fel.

A kivizsgálás és a sebészeti ellátás eredményeit a *2. táblázat*ban mutatjuk be. Preoperatív ultrahangvizsgálatról 120 betegnél találtunk írásos dokumentumot. Az ultrahangvizsgálat adatainak elemzésekor azt találtuk, hogy az esetek több mint kétharmadában egyoldali daganat volt kimutatható, 33 esetben multifokális betegséget írtak le. Az átlagos tumorátmérő 19 mm (4–78, medián

1. táblázat | A vizsgálatba bevont 156 beteg klinikopatológiai adatai

Nem		
Férfi		62
Nő		94
Életkor a diagnózis idején, medián (év, min.–max.)		
Férfi		44 (9–79)
Nő		49 (7–79)
Az életkor megoszlása a diagnózis idején		
<18 éves		15
18–65 éves		116
>65 éves		25
A diagnózis éve		
1990–2000		6
2001–2010		44
2011–2020		83
2021–2023		23
Kezdeti tünetek/körülmények		
Tünetmentes		60
Tapintható pajzsmirigygöb vagy nyirokcsomó		69
Rekedtség		3
Hyperthyreosis tünetei mellett incidentálisan felfedezett göb		4
Képalkotó vizsgálaton felmerült metastasisgyanú		2
Hasmenés		2
Gyulladásos markerként kért magas prokalcitonin		1
A csírasejtes *RET*-mutáció vizsgálati eredményei (n = 115)		
Familiaris medullaris pajzsmirigy-carcinoma		40 (34,8%)
Kockázatbesorolás	Onkogén kodon	
MEN2A		34
Nagy kockázat	(634)	28
Közepes kockázat	(611, 620, 804, 891)	4
Nem ismert kockázat	(836)	2
MEN2B		6
Legnagyobb kockázat	(918)	6
Csírasejtes *RET*-mutáció nincs		75 (65,2%)
Követési idő (hónap, min.–max.)		
I. stádium	72 (0–254)	
II. stádium	45 (7–177)	
III. stádium	81 (3–209)	
IVa stádium	90 (1–345)	
IVb stádium	77 (22–155)	
IVc stádium	12 (11–13)	

MEN = multiplex endokrin neoplasia; RET = tirozin-kináz-receptor

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

2. táblázat | A preoperatív kivizsgálás eredményei

Ultrahangvizsgálat (n = 120)		
Lokalizáció		
MTC a jobb lebenyben	44	
MTC a bal lebenyben	42	
MTC mindkét lebenyben	33	
MTC az isthmusban	1	
Tumorméret (mm)		
<10	21	
10–20	33	
20–40	41	
>40	13	
Nem ismert	12	
FNAB-vizsgálat (n = 86)		
MTC	58,	67,4%
DTC: TBS VI.	1,	1,1%
Malignitásgyanú: TBS V.	1,	1,1%
AUS/FLUS, follicularis neoplasia gyanúja: TBS III., IV.	25,	29,0%
Nem diagnosztikus	1,	1,1%
Szérumkalcitonin-meghatározás (n = 84)		
>ULN	76,	90,4%
Szérum-CEA-vizsgálat (n = 44)		
>ULN	36,	81,8%

AUS/FLUS = atípia meghatározatlan jelentőséggel/follicularis laesio meghatározatlan jelentőséggel; CEA = carcinoembrionalis antigén; DTC = differenciált pajzsmirigy-carcinoma; FNAB = vékonytű-aspirációs citológia; MTC = medullaris pajzsmirigy-carcinoma; TBS = Bethesda-rendszer a pajzsmirigy citopatológiai értékeléséhez; ULN = a normáltartomány felső határa

3. táblázat | A sebészeti beavatkozás eredményei

Primer tumor műtéti eltávolítása (n = 147)	
Totalis thyreoidectomia és nyirokcsomó-dissectio:	76
Nyirokcsomó-dissectio centrális	38
centrális + azonos oldali laterális	16
centrális + bilaterális	11
csak laterális	3
kiterjesztett	1
nincs megnevezve	7
Totalis thyreoidectomia, nyirokcsomó-dissectio nélkül	42
Subtotalis thyreoidectomia	5
Lobectomia, majd reoperáció	10
Lobectomia és nyirokcsomó-dissectio	2
Lobectomia	5
Palliatív/redukciós műtét	1
Nincs adat	6
Nem történt műtét	9
A szövettani vizsgálat eredményei	
Fokalitás (n = 115)	
Szoliter tumor	77
Multifokális tumor	38
Invazivitás (n = 83)	
Intrathyreoidalis	53
Extrathyreoidalis	30
Reszekciós status (n = 107)	
R0	63
R1	24
R2	12
Rx	8

[minimum–maximum]) volt, az esetek közel felében 2 cm-nél nagyobb göböt írtak le. Nyirokcsomó-érintettség 45 esetben (37,5%) volt igazolható vagy legalábbis sejthető, ez minden esetben azonos oldali vagy mindkét oldali laterocervicalis lymphadenopathiaként mutatkozott.

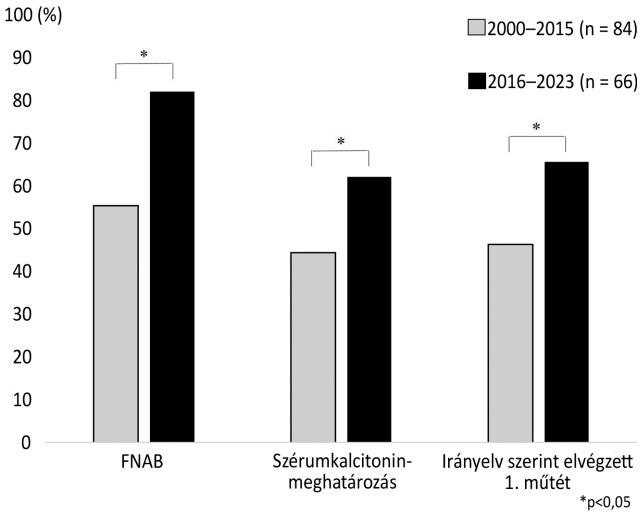
Az ultrahanggal vizsgált betegek közül 86 esetben történt vékonytű-aspirációs biopszia a malignitásra gyanús pajzsmirigygöbből. A citológiai vizsgálat 67,4%-ban jelezte, hogy a vizsgált göb medullaris pajzsmirigy-carcinoma. Az esetek 30%-ában a citológiai vizsgálat follicularis neoplasia vagy malignitás gyanúját jelezte, 1 betegnél differenciált pajzsmirigyrák volt a citológiai diagnózis.

Műtét előtti szérumkalcitonin-meghatározás 84 esetben történt, ebből 76 esetben (90,4%) az eredmény a felső határérték fölötti szintet jelzett, a legmagasabb mért érték 201 000 pg/ml volt. A carcinoembrionalis antigén (CEA) preoperatív meghatározása 44 esetben történt meg, ez 36 esetben (81,8%) mutatott emelkedett értéket.

A sebészeti beavatkozás eredményeit a *3. táblázat*ban mutatjuk be. 147 esetben került sor sebészeti beavatkozásra, 9 betegnél nem történt műtét. A teljes betegcsoportot vizsgálva megállapítottuk, hogy az első műtét során (beleértve a 3 hónapon belül elvégzett komplettáló műtétet is) a szakmai ajánlásoknak megfelelő thyreoidectomia és nyaki nyirokcsomó-dissectio csak az esetek 51,8%-ában történt. Medullaris pajzsmirigyrákot jelző preoperatív citológiai eredmény esetén is csak a betegek 56,8%-ában, kórjelző kalcitoninértékek esetén pedig csak a betegek 62%-ában történt az irányelveknek megfelelő műtét. Fontos hangsúlyozni ugyanakkor, hogy a 2015. évi ATA-irányelv megjelenését követően szignifikánsan emelkedett a preoperatív biokémiai és citológiai vizsgálatok gyakorisága, valamint a megfelelő radikalitású, az irányelvek szerint elvégzett első műtétek száma (khi-négyzet-próba, $p<0,05$) *(1. ábra)*.

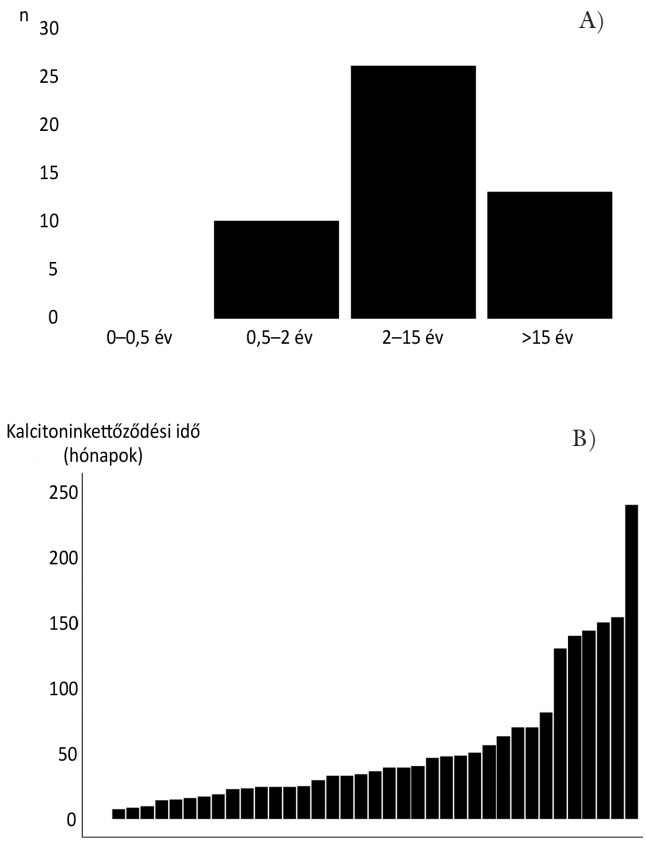
A szövettani vizsgálat során 38 esetben írtak le multifokális tumort. A pajzsmirigy tokját áttörő daganat az esetek egyharmadában igazolódott a szövettani vizsgálat

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC



1. ábra | A vékonytű-biopszia, a szérumkalcitonin-meghatározás és az irányelveknek megfelelően elvégzett első műtétek százalékos aránya a 2015 előtti (világos oszlop) és a 2015 utáni (sötét oszlop) periódusban

FNAB = vékonytű-aspirációs biopszia

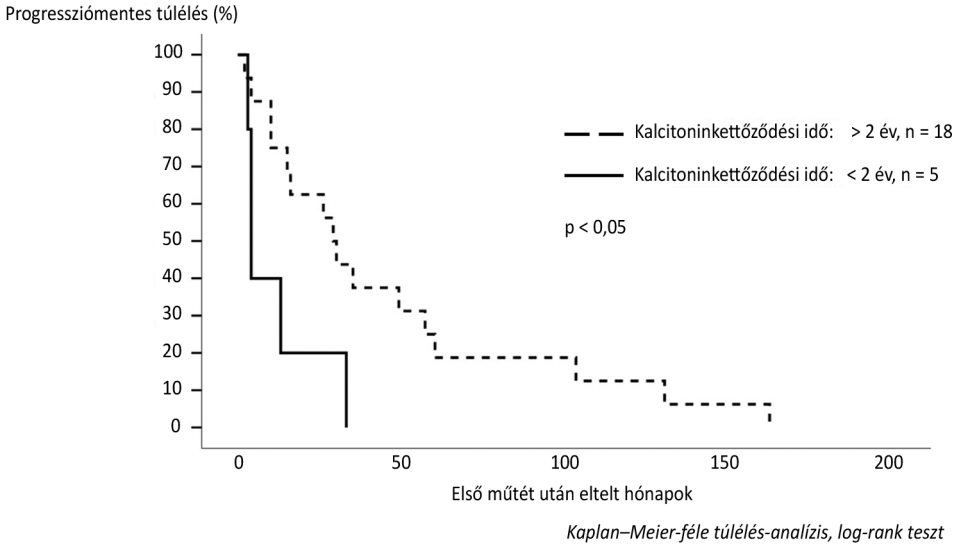


2. ábra | A betegek száma az első műtét után észlelt kalcitoninkettőződési időkategóriák függvényében, n = 49 (A). Tumorprogressziót mutató betegek kalcitoninkettőződési ideje az első műtéttől a következő kezelésig, n = 37 (B)

során. Az eltávolított nyirokcsomók számának mediánja 14 (1–46) volt; nem különítettük el a centrális és a laterális régiókból származó nyirokcsomók számát. Az áttétes nyirokcsomók aránya átlagosan 41% volt (0–100). Ér-, nyirokér- és tokinváziót nem tudtunk egységesen összesíteni; a proliferációs markerek meghatározására csak elvétve került sor.

A jelen feldolgozás keretében retrospektíven elvégzett stádiumbesorolás szerint a betegek 26,9%-a az I. stádiumba, 7,6%-a a II. stádiumba, 17,3%-a a III. stádiumba és 37,8%-a a IV. stádiumba volt besorolható.

94 betegnél találtunk műtét utáni kalcitoninértéket. A posztoperatív kalcitoninszint alapján a műtét eredményeként az I. stádiumba sorolt betegek 100%-a gyógyult meg, míg a II., III. és IV. stádiumban lévő betegek 80, 45 és 16%-ában lehetett a műtétet kuratívnak tekinteni. Érdemes kiemelni egy IV. stádiumú beteg esetét, aki a sebészi beavatkozást (totalis thyreoidectomia és kiterjesztett nyaki dissectio, pT3N1bM0) követően meggyógyult.



3. ábra | A betegek progressziómentes túlélése a kalcitoninkettőződési idő szerint

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

4. táblázat | Műtét utáni stádiumbesorolás és daganatprogresszió

Stádium (AJCC 7th/8th ed. 2017 alapján)		
I.	42	
II.	12	
III	27	
IV.	50	
IVa	35	
IVb	4	
IVc	1	
IV. nem ismert kategória	10	
Inoperábilis/nem ismert	25	
Posztoperatív szérumkalcitonin alapján kuratív műtétek száma* az AJCC-stádiumok szerint		
I. (posztoperatív kalcitoninmeghatározás 34 betegben)	34,	100%
II. (posztoperatív kalcitoninmeghatározás 10 betegben)	8,	80%
III. (posztoperatív kalcitoninmeghatározás 22 betegben)	10,	45,4%
IV. (posztoperatív kalcitoninmeghatározás 37 betegben)	6,	16,2%
**A posztoperativ szérumkalcitonin nem mérhető vagy a referenciatartományon belül van*		
Progresszív betegség a műtét után (n = 76)		
Lokalizáció:		
lokális recidíva	2	
regionális nyirokcsomó	48	
távoli áttét	7	
lokális recidíva és regionális nyirokcsomó	4	
regionális nyirokcsomó és távoli áttét	15	
A progresszióig eltelt idő (hónap, medián, min.–max.)	18 (0–288)	

AJCC = Amerikai Rákellenes Vegyes Bizottság

49 betegnél lehetett Ct-DT-t meghatározni. A betegek kétharmadában a Ct-DT 24 hónap fölötti volt, várhatóan jobb prognózist jelezve *(2. ábra)*. Szignifikánsan jobb volt a progressziómentes túlélés a 24 hónapnál hosszabb Ct-DT-vel rendelkező betegek esetében *(3. ábra)*.

Csírasejtes *RET*-génmutáció vizsgálata az esetek 73,7%-ában történt. 40 betegnél igazolódott örökletes betegség (a vizsgált esetek 34,8%-ában).

A csírasejtes *RET*-génelváltozások közül a leggyakrabban a 634-es kodon érintettsége volt kimutatható. A MEN2B-szindróma szinte kizárólagosan *de novo* mutáció következményeként alakult ki (6 esetből 5), minden esetben a legnagyobb kockázati rizikóval bíró 918-as kodon mutációja volt kimutatható.

Progresszív betegséget 76 esetben állapítottunk meg, a progresszióig eltelt idő átlagosan 18 hónap volt. Az előrehaladott stádiumú betegekben a regionális nyirokcsomóáttétek megjelenése volt a leggyakrabban észlelt strukturális elváltozás *(4. táblázat)*.

A tumorprogressziót mutató betegeknél követtük a további terápiás beavatkozások számát és típusát. 64 beteg esetében többszöri műtéti beavatkozásra került sor: 43 betegnél 2, 17 betegnél 3, 4 betegnél további 4 nyaki műtét történt. A beteget ellátó intézményben 15 esetben nyaki radioterápiára vonatkozó javaslat született, 13 esetben meg is történt az irradiáció, 1 esetben palliatív céllal.

Szisztémás kezelés 42 betegnél indult. 33 esetben tirozin-kináz-gátlókat, 5 esetben platinaalapú kemoterápiát alkalmaztak, emellett 3 esetben történt peptidreceptor radionuklid terápia (PRRT), valamint 1 esetben szomatosztatin-analóg adására került sor a medullaris pajzsmirigyrákhoz társuló carcinoid szindróma miatt. A multikináz-gátlók és a szelektív tirozin-kináz-gátlók összehasonlítása után jelentős különbséget találtunk a hatékonyság és a mellékhatások tekintetében *(5. táblázat)*.

Megbeszélés

A jelen vizsgálat négy magyarországi egyetemi centrumban diagnosztizált és/vagy kezelt 156, medullaris pajzsmirigyrákos beteg klinikopatológiai adatait és kezelési eredményeit mutatja be azzal a céllal, hogy felmérjük e daganattípus diagnosztikájának és kezelésének jelenlegi helyzetét, és rámutassunk az előrelépés néhány lehetőségére.

A medullaris pajzsmirigyrák valós prevalenciájáról és incidenciájáról kevés irodalmi adat ismert. Egy átfogó, 25 ország adatait feldolgozó tanulmány, valamint norvég és dán országos regiszterek eredményeiből arra kö-

5. táblázat | A gyógyszeres kezelés eredményei

	Multikináz tirozin-kináz-gátló	Szelektív RET tirozin-kináz-gátló	Statisztikai különbség
n	26	7	
Életkor a kezelés idején, medián (min.–max.)	59 (28–76)	59,5 (40–69)	NS
Progresszív betegség a kezelés mellett, n	13	0	p<0,05
Mellékhatás a kezelés mellett, n	12	1	p<0,05
A terápia időtartama, hónap (min.–max.)	11 (1–177)	10 (6–15)	NS

NS = nem szignifikáns; RET = tirozin-kináz-receptor

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

vetkeztethetünk, hogy Magyarországon kb. 290–480 medullaris pajzsmirigyrákos beteg lehet [5–7]. A vizsgálatba tehát a várható hazai betegpopuláció kb. fele került be. A diagnosztikus eljárások fejlődésével párhuzamosan a diagnosztizált esetek száma emelkedő trendet mutat. A leggyakrabban érintett korosztály a sporadikus formák esetében a 40–60 éves populáció, míg az örökletes formáknál a legtöbb esetet 20 éves kor alatt fedezik fel. Betegeink demográfiai adatai nem térnek el a nemzetközi statisztikától [6, 7, 15].

A medullaris pajzsmirigyrák preoperatív felismerése elengedhetetlen a megfelelő radikalitású műtét elvégzéséhez. A kórisme felállítására használt vizsgálatok közül a képalkotó vizsgálatok (többnyire ultrahang) leírását, a vékonytű-aspirációs biopszia eredményeit, illetve a szérum kalcitoninértékeit elemeztük.

A medullaris pajzsmirigyrák ultrahang-morfológiája az esetek nagy részében nem jellegzetes, ennek ellenére a vizsgált kohorszban az ultrahangvizsgálatot csak az esetek 71%-ában követte vékonytű-aspirációs biopsziás mintavétel. A citológiai diagnózis pontossága csak 67%-os volt a vizsgált betegcsoportban, ez megegyezik az irodalomban közölt adatokkal [22–24]. A dignitás szempontjából szürkezónás citológiai elváltozások (Bethesda III., IV.) aránya különböző források szerint 25–30%-ra tehető, elsősorban az oncocytás elváltozások, a nagy fokú nukleáris polimorfizmus vagy a differenciált pajzsmirigydaganatokra jellemző elváltozások miatt [24, 25].

Beteganyagunkban a medullaris pajzsmirigyrák diagnózisának legérzékenyebb preoperatív jelzője a szérumkalcitonin volt, amely az esetek több mint 90%-ában jelezte a medullaris pajzsmirigy-carcinoma fennállását. Kalcitoninmeghatározás azonban csak a betegek felében történt a preoperatív kivizsgálás során. Ennek oka az lehet, hogy a nemzetközi szakmai társaságok (ATA, ETA, AACE, AME) által jegyzett irányelvek nem fogalmaznak meg egyértelmű ajánlást a szérumkalcitonin-szint rutinszerű meghatározásáról nodosus struma esetén [26, 27]. A göbös pajzsmirigybetegekben válogatás nélkül elvégzett kalcitoninmeghatározás csupán 1% alatt ad medullaris pajzsmirigyrákra utaló kóros értéket, így költség- és szűréshatékonyság szempontjából nem alkalmazzák széles körben [28–30].

A kalcitoninmeghatározás felértékelődését jelzi a legújabb, 2023-ban megjelent európai ajánlás, amely indokoltnak tartja a szérumkalcitonin-szint meghatározását, ha a göbös pajzsmirigybetegség miatt műtétet vagy thermoablatiót terveznek, ha a göbből vett minta citológiai vizsgálata nem meghatározott daganatot véleményez, ha a göb ultrahangjellemzői malignitást jeleznek, továbbá MEN2-szindróma esetén [31]. Az európai ajánlást tovább erősíti, hogy egyre több új tanulmány foglal állást a kalcitoninszint-meghatározás mellett a pajzsmirigy göbös elváltozásainak vizsgálatában, kiemelve az ultrahangvizsgálat és a vékonytű-aspirációs biopszia korlátait [32, 33]. A 10 pg/ml alatti szérumkalcitonin-értékek nagy valószínűséggel kizárják a medullaris pajzsmirigyrák diagnózisát, míg a 100 pg/ml fölötti eredmény egyértelmű diagnózist jelez. A kalcitoninkoncentráció ezekben az esetekben jó korrelációt mutat a tumortömeggel és a betegség kiterjedésével [15, 26, 27]. A normáltartomány feletti, szürkezónába eső (10–100 pg/ml) kalcitoninértékek előfordulhatnak nem medullaris pajzsmirigyrák esetén is, ezek előfordulási aránya azonban alacsony [34]. A citológiai mintavétel során nyert aspirátumból meghatározott kalcitonin is emelheti a minta diagnosztikai pontosságát, valamint a citológiai mintán elvégzett kalcitonin immuncitológiai vizsgálat is hozzájárulhat a pontos preoperatív diagnózishoz [23–25, 35].

A nemzetközi ajánlások és jelen vizsgálatunk eredményei alapján a szérumkalcitonin meghatározását gyanús ultrahangvizsgálati jellemzők, 1–2 cm átmérőt meghaladó göbök, nem egyértelmű citológiai lelet és MEN2-szindróma gyanúja esetén, valamint minden pajzsmirigysebészeti beavatkozás előtt javasoljuk elvégezni.

A hazai medullaris pajzsmirigyrák diagnosztikus tevékenység javulását jelzi, hogy az ATA-irányelv megjelenése után (2015) jelentősen – mintegy 20–30%-kal – növekedett a medullaris pajzsmirigyrákok műtétjét megelőző citológiai mintavételek és kalcitoninmeghatározások aránya.

A műtéti típusok elemzése során azt találtuk, hogy Magyarországon mindkét vizsgált időperiódusban (2000 és 2015 között, valamint azt követően) az irányelveknek megfelelő radikalitású műtétek aránya alacsonyabb az irodalomban közölt adatokhoz képest, bár az arány jelentősen javult a 2015. évi ATA-irányelv megjelenése után [36, 37]. Az ajánlásnak megfelelően elvégzett műtét nagymértékben meghatározza a betegség kórlefolyását, ezért fontos kiemelni a totalis thyreoidectomia és a bilaterális centrális nyirokcsomó-dissectio elvégzésének szükségességét, esetenként kiterjesztését a laterális nyirokcsomó-régiókra is [38]. A megfelelően megválasztott, radikális sebészeti beavatkozások számát növelheti, ha malignus pajzsmirigybetegség miatt tervezett műtét előtt multidiszciplináris megbeszélésen endokrinológus, sebész és citológus részvételével kerülnek diszkusszióra az érintett betegek kivizsgálási eredményei.

Az eltávolított nyirokcsomók száma a különböző tanulmányok szerint eltérő, nem találtunk ajánlást az eltávolítandó nyirokcsomók optimálisan elvárható számát illetően. Annyi azonban bizonyos, hogy a metastaticus nyirokcsomó/eltávolított nyirokcsomók aránya jelentős prognosztikai értékkel bír [7].

Tanulmányunkban az előrehaladott (IV.) stádiumban felfedezett betegek aránya 37%, ez megegyezik az irodalomban közölt adatokkal [7]. A preoperatív kalcitoninszint az előrehaladott esetek több mint 95%-ában 500 pg/ml fölött volt, ez az érték a tanulmányok szerint is a kiterjedt/metastaticus betegség jelzője [15].

A kalcitoninmeghatározás különösen fontos a műtéti eredmény pontos értékelése és a későbbi betegkövetés során, a posztoperatív kalciumkoncentrációnak független prognosztikai értéke van [39, 40]. A műtét után leg-

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

hamarabb 2–3 hónappal elvégzett mérés során a nem mérhető vagy a normáltartományban lévő kalcitoninértékek a beavatkozás sikerességét és a gyógyulást jelzik [41, 42]. A normáltartomány felső határánál magasabb kalcitoninszint ugyanakkor megerősíti az inkomplett tumoreltávolítást, a betegség perzisztálását [43, 44].

A kalcitoninmeghatározás eredménye alapján I-es stádiumban – az irodalmi adatokhoz hasonlóan – 100%-os a gyógyulási arány, amely fokozatosan csökken az előrehaladottabb stádiumokban.

A kalcitoninszintek ingadozása miatt hosszabb időszakban érdemes a kettőződési időt meghatározni, ehhez évente 3–4 meghatározás szükséges [19, 20, 43]. A 6 hónapnál kisebb Ct-DT rosszabb prognózist jelez, mint a 24 hónapnál nagyobb Ct-DT [20]. Eredményeink rámutatnak, hogy a progresszió mentes túlélés előrejelzésére is jó marker a Ct-DT vagy a Ct-DR.

A vizsgálatba bevont betegek körében az örökletes medullaris pajzsmirigyrák előfordulása közel 35% volt. Az eredmény magasabb arányt jelent, mint amit az irodalmi adatok jeleznek [6, 15].

Lokális kiújulás esetén újabb műtét válhat szükségessé. A medullaris pajzsmirigyrák radiorezisztens daganat, ezért a szakmai ajánlások többsége nem javasolja a sugárterápia alkalmazását [9]. Válogatott esetekben palliatív céllal és kompressziós tüneteket okozó irreszekábilis lokális recidívák kezelésében hatékony lehet [45].

Az utóbbi évek kutatásai a szisztémás terápia alkalmazásában a tirozin-kináz-gátló hatékonyságát emelik ki az előrehaladott stádiumokban [46–48]. Magyarországon 2011 óta alkalmazhatók a multikináz-gátlók medullaris pajzsmirigyrák kezelésére. 2021 óta szelektív RET tirozin-kináz-gátló is adható az első vonalbeli kezelés mellett progrediáló betegségre, sőt 2024 óta a szelperkatinib első vonalban is alkalmazható medullaris pajzsmirigyrákban. A szelperkatinibkezeléstől azokban a betegekben várható daganatellenes hatás, akiknél a medullaris pajzsmirigy-carcinoma kialakulása csírasejtes vagy szomatikus *RET*-génmutációhoz kapcsolódik. A kezelést a betegek rendszerint jól tolerálják, eddig kevés mellékhatást jeleztek [47, 49]. Tanulmányunk is a szelektív tirozin-kináz-gátló szelperkatinib előnyét mutatja a multikináz-gátlókkal való összehasonlításban.

Következtetés

A medullaris pajzsmirigyrák felismerése és ellátása jelentősen eltér a differenciált pajzsmirigyrákok diagnózisától és kezelésétől. A műtét előtti pontos diagnózisalkotás alapvető feltétele a kalcitoninszint meghatározása, a citológiai diagnosztika, valamint a betegség kiterjedésének felmérése, főleg extrathyreoidalis terjedés gyanúja esetén. Az optimális betegellátást a megfelelően radikális, nyirokcsomó-dissectiót is magában foglaló műtét jelenti. A nagyobb méretű (1–2 cm-nél nagyobb), malignitásra gyanús pajzsmirigygöbök kivizsgálásának részeként minden esetben szükséges a szérum kalcitoninkoncentrációjának meghatározása. Ugyanígy fontos, hogy a radikális pajzsmirigyműtét után, illetve a betegek követése során is rendszeres legyen a szérumkalcitonin-koncentráció ellenőrzése. Vizsgálatunk eredményei újból megerősítik, hogy a szérumkalcitonin kettőződési ideje és a progresszió mentes túlélés között összefüggés van. A molekuláris genetikai vizsgálatok alkalmazása és a szelektív RET-gátló szelperkatinib elérhetősége lehetővé tette az előrehaladott stádiumban lévő betegek hatékony célzott szisztémás kezelését.

Anyagi támogatás: Réti Zsuzsanna a Julesz Miklós Alapítvány Endokrin Kutatásokért és Továbbképzésért támogatásában 3 hónapos tanulmányi ösztöndíjban részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. M., T. J., R. Zs.: A koncepció kidolgozása. M. E., N. V. E., B. M., V. Zs., I. G., G. M., Gy. F., H. G.: Adatok bemutatása. R. Zs., B. R., T. J.: Adatbázis készítése, statisztika. R. Zs., T. J., T. M.: A kézirat szövegezése, az ábrák elkészítése. K. K. A., S. Z.: A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekeltségeik.

Köszönetnyilvánítás

A szerzők köszönetüket fejezik ki a betegeket kezelő orvoskollégáknak a betegeik adatainak rendelkezésre bocsátásáért.

Irodalom

[1] Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 2009; 19: 565–612. Erratum in: Thyroid 2009; 19: 1295.
[2] Locati L, Cavalieri S, Dal Maso L, et al. Rare thyroid malignancies in Europe: data from the information network on rare cancers in Europe (RARECAREnet). Oral Oncol. 2020; 108: 104766.
[3] Kitahara CM, Sosa JA. The changing incidence of thyroid cancer. Nat Rev Endocrinol. 2016; 12: 646–653.
[4] Lim H, Devesa SS, Sosa JA, et al. Trends in thyroid cancer incidence and mortality in the United States, 1974–2013. JAMA 2017; 317: 1338–1348.
[5] Miranda-Filho A, Lortet-Tieulent J, Bray F, et al. Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021; 9: 225–234.
[6] Mathiesen JS, Kroustrup JP, Vestergaard P, et al. Incidence and prevalence of sporadic and hereditary MTC in Denmark 1960-2014: a nationwide study. Endocr Connect. 2018; 7: 829–839.
[7] Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, et al. Trends in diagnostics, surgical treatment, and prognostic factors for outcomes in medullary thyroid carcinoma in Norway: a nationwide population-based study. Eur Thyroid J. 2019; 8: 31–40.
[8] Konrády A. Differentiated thyroid cancer – 2009. [Differenciált pajzsmirigyrák – 2009.] Orv Hetil. 2011; 152: 163–170. Hungarian]
[9] Kovács GL, Hella Z, Vass L, et al. Retrospective analysis of low-risk differentiated thyroid tumours: is lobectomy the adequate

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

approach? [Kis rizikójú differenciált pajzsmirigydaganatok retrospektív analízise: lobectomia a megfelelo választás?] Orv Hetil. 2022; 163: 1074–1081. [Hungarian]
[10] Lévay B, Tóth E, Péter I, et al. Results of surgical treatment of papillary thyroid cancer with lymph node metastasis – review of our data in a 5-year period. [Nyaki áttétet adó papillaris pajzsmirigyrák sebészi kezelésének eredményei – 5 éves anyagunk feldolgozása.] Orv Hetil. 2024; 165: 83–88. [Hungarian]
[11] Patocs A, Klein I, Szilvasi A, et al. Genotype-phenotype correlations in Hungarian patients with hereditary medullary thyroid cancer. Wien Klin Wochenschr. 2006; 118: 417–421.
[12] Réti Z, Tabák ÁG, Garami M, et al. Spontaneous and treatment-related changes of serum calcitonin in medullary thyroid cancer: long-term experience in a patient with multiple endocrine neoplasia type 2B. JCO Precis Oncol. 2024; 8: e2300675.
[13] Sira L, Balogh Z, Vitális E, et al. Medullary thyroid cancer workup initiated by unexpectedly high procalcitonin level-endocrine training saves life in the COVID-19 unit. Front Endocrinol (Lausanne) 2021; 12: 727320.
[14] Raue F, Frank-Raue K. Genotype-phenotype correlation in multiple endocrine neoplasia type 2. Clinics (Sao Paulo) 2012; 67(Suppl 1): 69–75.
[15] Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association Guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015; 25: 567–610.
[16] Gild ML, Clifton-Bligh RJ, Wirth LJ, et al. Medullary thyroid cancer: updates and challenges. Endocr Rev. 2023; 44: 934–946.
[17] Kesby NL, Papachristos AJ, Gild M, et al. Outcomes of advanced medullary thyroid carcinoma in the era of targeted therapy. Ann Surg Oncol. 2022; 29: 64–71.
[18] Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al. Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf.) 2010; 72: 534–542.
[19] Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, et al. Spontaneous deceleration and acceleration of growth rate in medullary thyroid carcinomas suggested by changes in calcitonin doubling times over long-term surveillance. World J Surg. 2019; 43: 504–512.
[20] Miyauchi A, Onishi T, Morimoto S, et al. Relation of doubling time of plasma calcitonin levels to prognosis and recurrence of medullary thyroid carcinoma. Ann Surg. 1984; 199: 461–466.
[21] Amin MB, Greene FL, Edge SB, et al. (eds.) AJCC Cancer staging manual. 8th edition. Springer, Cham, 2016.
[22] Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. Endocr Pract. 2013; 19: 920–927.
[23] Trimboli P, Giannelli J, Marques B, et al. Head-to-head comparison of FNA cytology vs. calcitonin measurement in FNA washout fluids (FNA-CT) to diagnose medullary thyroid carcinoma. A systematic review and meta-analysis. Endocrine 2022; 75: 33–39.
[24] Trimboli P, Treglia G, Guidobaldi L, et al. Detection rate of FNA cytology in medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf.) 2015; 82: 280–285.
[25] Liu CY, Bychkov A, Agarwal S, et al. Cytologic diagnosis of medullary thyroid carcinoma in the Asia-Pacific region. Diagn Cytopathol. 2021; 49: 60–69.
[26] Gharib H, Papini E, Paschke R, et al. American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules: executive summary of recommendations. Endocr Pract. 2010; 16: 468–475.
[27] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016; 26: 1–133.
[28] Cheung K, Roman SA, Wang TS, et al. Calcitonin measurement in the evaluation of thyroid nodules in the United States: a cost-effectiveness and decision analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 2173–2180.
[29] Vardarli I, Weber M, Weidemann F, et al. Diagnostic accuracy of routine calcitonin measurement for the detection of medullary thyroid carcinoma in the management of patients with nodular thyroid disease: a meta-analysis. Endocr Connect. 2021; 10: 358–370.
[30] Verbeek HH, de Groot JW, Sluiter WJ, et al. Calcitonin testing for detection of medullary thyroid cancer in people with thyroid nodules. Cochrane Database Syst Rev. 2020; 3: CD010159.
[31] Durante C, Hegedüs L, Czarniecka A, et al. 2023 European Thyroid Association clinical practice guidelines for thyroid nodule management. Eur Thyroid J. 2023; 12: e230067.
[32] Trimboli P, Mian C, Piccardo A, et al. Diagnostic tests for medullary thyroid carcinoma: an umbrella review. Endocrine 2023; 81: 183–193.
[33] Trimboli P, Valderrabano P, Pitoia F, et al. Appropriate and mindful measurement of serum calcitonin in patients with thyroid nodules. A white paper. Endocrine 2024; 83: 60–64.
[34] Piticchio T, Frasca F, Trimboli P. Prevalence and significance of indeterminate calcitonin values in patients with thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord. 2023; 24: 685–694.
[35] Censi S, Manso J, Mian C. Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. Eur J Endocri. 2023; 188: R1–R13.
[36] Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Extent of disease and practice patterns for medullary thyroid cancer. J Am Coll Surg. 2005; 200: 890–896.
[37] Van Beek DJ, Almquist M, Bergenfelz AO, et al. Complications after medullary thyroid carcinoma surgery: multicentre study of the SQRTPA and EUROCRINE® databases. Br J Surg. 2021; 108: 691–701.
[38] Papachristos AJ, Nicholls LE, Mechera R, et al. Management of medullary thyroid cancer: patterns of recurrence and outcomes of reoperative surgery. Oncologist 2023; 28: 1064–1071.
[39] Ferreira CV, Marmitt L, Dora JM, et al. An undetectable postoperative calcitonin level is associated with long-term disease-free survival in medullary thyroid carcinoma: results of a retrospective cohort study. Thyroid 2023; 33: 82–90.
[40] Jung KY, Kim SM, Yoo WS, et al. Postoperative biochemical remission of serum calcitonin is the best predictive factor for recurrence-free survival of medullary thyroid cancer: a large-scale retrospective analysis over 30 years. Clin Endocrinol (Oxf.) 2016; 84: 587–597.
[41] Cohen R, Campos JM, Salaün C, et al. Preoperative calcitonin levels are predictive of tumor size and postoperative calcitonin normalization in medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 919–922.
[42] Machens A, Lorenz K, Dralle H. Time to calcitonin normalization after surgery for node-negative and node-positive medullary thyroid cancer. Br J Surg. 2019; 106: 412–418.
[43] Kihara M, Miyauchi A, Masuoka H, et al. Kinetic analysis of the growth rate of sporadic and hereditary medullary thyroid carcinoma: comparing the postoperative calcitonin-doubling rate with the hypothetical preoperative tumor volume-doubling rate. Thyroid Res. 2020; 13: 13: 13.
[44] Yang JH, Lindsey SC, Camacho CP, et al. Integration of a postoperative calcitonin measurement into an anatomical staging system improves initial risk stratification in medullary thyroid cancer. Clin Endocrinol (Oxf.) 2015; 83: 938–942.
[45] Call JA, Caudill JS, McIver B, et al. A role for radiotherapy in the management of advanced medullary thyroid carcinoma: the mayo clinic experience. Rare Tumors 2013; 5: e37.

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC

[46] Efstathiadou ZA, Tsentidis C, Bargiota A, et al. Benefits and limitations of TKIs in patients with medullary thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. Eur Thyroid J. 2021; 10: 125–139.
[47] Jozaghi Y, Zafereo M, Williams MD, et al. Neoadjuvant selpercatinib for advanced medullary thyroid cancer. Head Neck. 2021; 43: e7–e12.
[48] Saltiki K, Simeakis G, Karapanou O, et al. Metastatic medullary thyroid carcinoma (MTC): disease course, treatment modalities and factors predisposing for drug resistance. Endocrine 2023; 80: 570–579.
[49] Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. N Engl J Med. 2020; 383: 825–835.

(Tóth Miklós dr.,
Budapest, Korányi S. u. 2/a, 1083
e-mail: toth.miklos@semmelweis.hu)

A cikk a Creative Commons Attribution 4.0 International License (https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) feltételei szerint publikált Open Access közlemény, melynek szellemében a cikk bármilyen médiumban szabadon felhasználható, megosztható és újraközölhető, feltéve, hogy az eredeti szerző és a közlés helye, illetve a CC License linkje és az esetlegesen végrehajtott módosítások feltüntetésre kerülnek. (SID_1)

Brought to you by Library and Information Centre of the Hungarian Academy of Sciences MTA | Unauthenticated | Downloaded 11/05/24 04:48 PM UTC