

RADIOJÓD TELJES-TEST SZCINTIGRÁFIA DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN MÓDSZERTANI ÚTMUTATÓ

Írta: Földes Iván

1. Célkitűzés

A módszertani útmutató célja, hogy vezérfonalként szolgáljon a nukleáris medicina szakorvosok számára a pajzsmirigy radiojód teljes-test szcintigráfia indikálásában, végrehajtásában, értékelésében és leletezésében.

2. Alapelv

A jól differenciált follicularis és papillaris pajzsmirigyrák sejtjei a daganatos transzformáció ellenére az esetek többségében megőrzik jódfelvevő képességüket. A daganatsejtek jódfelvétele azonban szerényebb, mint az ép pajzsmirigysejté. A jódfelvevő képesség kimutatása azt jelenti, hogy a maradvány pajzsmirigyszövet, tumor recidíva, áttét alkalmas a radiojóddal történő kezelésre. A műtét után visszamaradt pajzsmirigyszövet teljes elpusztítása, más néven ablációja, az előfeltétele annak, hogy a szérum thyreoglobulin (seTg) meghatározást és a teljes-test radiojód szcintigráfiát a daganatos folyamat követésére, az esetleges kiújulás felismerésére fel tudjuk használni. A radiojódot a szövettanilag nem daganatos pajzsmirigy maradvány veszi fel a legnagyobb mértékben, ezért, ha a műtét során nagy maradványt hagytak, akkor előfordulhat, hogy az áttétekbe már nem jut elegendő radiojód, és nem rajzolódnak ki a szcintigramon. Előfordulhat, hogy az áttétek csak egy újabb ablációs kezelés utáni képen válnak felismerhetővé. Abban az esetben, ha az abláció utáni teljes-test szcintigramon jódfelvevő áttétek vannak, akkor egy következő, immár terápiás célú radiojód kezelést kell végezni. Mivel a jódhalmozó képesség a gyengén differenciált pajzsmirigyrákok és variánsaik egy részében hiányozhat, vagy csak minimális, így összességében a teljes-test szcintigráfia érzékenysége kb. 60%-ra tehető.

3. Leggyakoribb indikációk

3. 1. Szövettanilag

- papillaris pajzsmirigyrák
- follicularis pajzsmirigyrák

3. 2. Klinikailag

3. 2. 1. Postablációs-postterápiás teljes-test szcintigráfia

Minden terápia után elvégzendő, 5-8 nappal a radiojód adását követően kerüljön rá sor, újabb ¹³¹I izotóp adása nem szükséges, mert a terápiából a szervezetben megmaradt aktivitás elegendő a leképezéshez. Informatív, ha a pajzsmirigy műtéti maradványának jódfelvétele <2%. Választ ad arra, hogy szükséges-e újabb ablatív terápia, vannak-e jódfeltevő nyirokcsomó vagy távoli áttétek, amelyeket radiojóddal kezelni lehet.

3. 2. 2. Követési diagnosztikus teljes-test szcintigráfia

Abláció előtt: általában nem szükséges elvégezni, mert az abláció indikációja nem függ a diagnosztikus radiojód teljes-test szcintigram eredményétől, a pajzsmirigy maradvány mérete pedig más módon (UH, pajzsmirigy szcintigram) is megítélhető. Akkor lehet indokolt, ha csont vagy agyi áttét valószínű. Amennyiben a teljes-test szcintigram bizonyítja az áttéteket, akkor az ablatív radiojód kezelést célszerű glucocorticoid adásával kiegészíteni a szövődmények kivédésére.

Követés: a diagnosztikus teljes-test radiojód szcintigráfia nem kötelező része a beteg követésének, mert a diagnosztikus aktivitással végzett szcintigráfia érzékenysége elmarad a tumormarker vizsgálatok érzékenysége mögött. Ha az abláció utáni 6-12 hónapos ellenőrzés során a nyaki UH vizsgálat eredménye negatív, a Tg <1 µg/L thyroxin szuppresszió alatt (T4 „on”), és titere <2 µg/L T4 „off” körülmények között, (ami lehet a szubsztitúció 4 hetes szüneteltetése után vagy rhTSH adása után az 5. napon mérve) és Tg elleni antitest nem detektálható, akkor a tumormentesség valószínűsége 99,5 %. Az ilyen betegeket elegendő évente ellenőrizni nyaki UH vizsgálat, Tg + antiTg meghatározással a szubsztitúció közben (T4 „on”), és a TSH szint mérésével, de nem szükséges rutinszerű diagnosztikus teljes-test radiojód izotóp szcintigráfiaikat végezni.

Követési diagnosztikus ¹³¹I teljes-test szcintigráfiára akkor kerüljön sor, ha az ellenőrző vizsgálat során a képalkotók (nyaki UH, mellkas CT, csontszcintigram) és a tumormarkerek (szérum thyreoglobulin (seTg), Tg elleni antitest) alapján recidíva/áttét gyanúja merül fel, ezek:

- Szérum Tg pozitív, különösen, ha titere növekvő tendenciát mutat,
- Tg negatív, nyaki UH és/vagy egyéb testtájék képalkotó vizsgálata pozitív (ritka)
- Thyreoglobulin elleni antitest pozitív, titere növekszik

A nagy kockázatú betegeknél érdemes a követés keretében elvégezni a teljes-test szcintigráfiát az abláció után 6-12 hónappal, még akkor is, ha szérum Tg meghatározás normális eredményt adott.

Nagy kockázatú csoport, ha a daganat T3 vagy T4 stádiumú, vagy a daganat bármelyik T stádiumba tartozik, de áttéte van. Ide tartoznak azok a betegek is, akiknek a daganatát nem sikerült sebészileg teljes mértékben eltávolítani, valamint az agresszív szövettani típusok.

4. Kontraindikáció

- terhesség
- szoptatás: a tejben kiválasztódik a radiojód
- jódexpozíció

5. Módszertan

5. 1 Beteg előkészítése

5. 1. 1. Postablációs-postterápiás teljes-test szcintigráfia: külön előkészítés nem szükséges

5. 1. 2. Diagnosztikus követési teljes-test szcintigráfia

- TSH elválasztás növelése:

hogyan az áttétek jól láthatóvá váljanak a szcintigramon, jódfelvételüket fokoznunk kell. Ez elérhető az endogén TSH elválasztás növelésével, melynek módja, hogy a beteg a vizsgálat előtt 4 héttel kihagyja az L-thyroxint, ezt követően két hétig trijódthyronint szed, majd azt is kihagyja. Így biztosítható, hogy a szcintigráfia idejére a TSH > 30 IU/L legyen. A szérumban TSH szintet 1-3 nappal a radiojód adása előtt kell meghatározni. Ha a beteg nem tudja kihagyni a hormonpótlást a teljes-test szcintigráfia előtt, akkor exogén TSH adása szükséges. Módja: rekombináns TSH adása (rhTSH, Thyrogen) két egymást követő napon 0,9-0,9 mg i.m., és a beteg a harmadik napon kapja meg a ¹³¹I kapszulát.

- A jódexpozíció lehetőségét ki kell zárni (a nagy jódtartalmú ételek, gyógyszerek listáját lásd "Radiojód tárolás" módszertani útmutatóban).

- Jódszegény diéta szükséges a vizsgálat előtt 7-14 napig és a diétát folytatni kell a terápia idején, és utána még egészen a teljes-test szcintigram elkészítéséig.

- Éhgyomorra: a beteg a diagnosztikus radiojód orális adása előtt legalább 6 órát legyen éhgyomorra (kevés folyadékot fogyaszthat) és utána se étkezzék még legalább egy órát

- A szcintigráfia előtt vizeljen a beteg, hogy a hólyag üres legyen.
- A bélaktivitás csökkentésére előző nap enyhe hashajtó adható.
- A szcintigráfia előtt érdemes a ruhát átcserelni (kontamináció lehet).

- A nyálmirigyek sugárvédelmére citrom, rágógumi ajánlott.
- A szcintigráfia előtt a beteg igyon egy kevés folyadékot a szájüregben és a nyelvcsőben lévő aktivitás eltávolítása céljából, vagy egyen meg egy almát, esetleg kekszet.

5. 2. Szükséges előzetes adatok

- kórelőzmény
- fizikális vizsgálat
- műtéti leírás
- szövettan (beleértve a nyirokcsomók leírását, véleményt a tok áttöréséről, érbetörésről, esetleg immunhisztokémia)
- a radiojóddal történt abláció(k) időpontja, beadott aktivitás
- tumormarkerek (seTg és anti Tg)
- hormonszintek (TSH, FT4)
- nem izotópos képalkotó vizsgálatok lelete (mellkas rtg, CT, nyaki UH)
- az esetleges jódexpozíció időpontja, módja (a jódürítés mérése fakultatív)
- korábbi teljes-test vizsgálat lelete
- amennyiben a beteg a közelmúltban izotóp vizsgálaton esett át, annak időpontja, a radiofarmakon megnevezése
- terhesség kizárása
- a beteg nem szoptat
- menstruációs ciklus ismerete

5. 3. Radiofarmakonok

5. 3. 1. Radiofarmakonok tulajdonságai

^{131}I - Fizikai felezési ideje 8,05 nap. A béta sugárzás maximális energiája 0,606 MeV, átlagos energiája 0,192 MeV, átlagos szöveti áthatoló képessége 0,8 mm. A gamma sugárzás domináns energiája 364 KeV. Előállításuk reaktorban történik. Kémiai formájuk: ^{131}I -natriumjodid (Na^{131}I).

^{123}I - A csak diagnosztikára szolgáló ^{123}I izotóp fizikai felezési ideje 13,3 óra. A gamma sugárzás domináns energiája 159 KeV, ezen kívül 28 KeV röntgensugarat is kibocsát. Előállításuk ciklotronban történik. Kémiai formájuk: ^{123}I -natriumjodid (Na^{123}I).

^{124}I -in vivo diagnosztikára használható, pozitronsugárzó izotóp, fizikai felezési ideje: 4,2 nap, a gamma foton energiája 511 KeV. Előállításuk ciklotronban történik. A képalkotáshoz pozitron kamera szükséges.

5. 3. 2. Radiofarmakonok adagja, a beadás módja:

- Na^{131}I : 74-185 MBq, per os, éhgyomorral (nagyobb aktivitás azért nem adható, mert attól a pajzsmirigy „stunning” állapotba kerülhet, azaz a jódteljesítés a diagnosztikus vizsgálat okozta sugárkárosodás miatt, csökken, és az esetleg szükségessé váló izotóp terápia az optimálisnál több aktivitás beadásával végezhető el).

Postablációs-postterápiás szcintigram- külön izotópadás nem szükséges, mert a terápiás aktivitásból még maradt annyi a betegben, hogy a szcintigráfia azzal elvégezhető.

- Na^{123}I : 40-200 MBq per os éhgyomorral, vagy iv. A ^{123}I alkalmazásakor „stunning” kevésbé várható, mint a ^{131}I esetében. A vizsgálat érzékenysége a diagnosztikus követési ^{131}I teljes-test felvételhez viszonyítva nagyobb, a postterápiás ^{131}I teljes-test szcintigráfiához viszonyítva valamivel kisebb. Hátrány a ^{123}I magas ára, nehezebb hozzáférhetősége (előállításuk ciklotronban történik) és a ^{131}I -nál rövidebb felezési ideje.

5. 4. Adatgyűjtés

5. 4. 1. Eszköz

5. 4. 1. 1. Gamma kamera,

- Planáris nagy látómezővel, a ^{131}I leképezéséhez előnyösebb, ha a kamerában vastag (1 inch) kristály van
- SPECT kamera – a planáris felvételhez viszonyítva érzékenyebb, pontosabb lokalizációt tesz lehetővé
- SPECT/CT kamera- a SPECT és a CT kép fúziója a kóros eltérések még pontosabb anatómiai helymeghatározására nyújt lehetőséget, mint a SPECT önmagában

5. 4. 1. 2. Kollimátor

- párhuzamos furatú: ^{131}I esetében közepes energiájú
 ^{123}I esetében alacsony energiájú
- pinhole: a nyaki régió finomabb megítélésére

5. 4. 2. A leképezés időpontja

- ^{131}I postablációs-postterápiás szcintigram: a terápia után 5-7 nappal

- ^{131}I diagnosztikus követési szcintigram: 24-72 órával az izotóp beadása után, a 72 óránál későbbi felvételek a nagyon gyengén halmozó áttéteket esetleg kimutathatóvá teszik, mert a háttéraktivitás ekkor már kisebb lesz
- ^{123}I diagnosztikus követési szcintigram: általában 24 óra múlva (6 - 48 óra)

5. 4. 3. Felvételi irányok

fekvő helyzetben

teljes-test elől és hátulnézet legkevesebb 30-30 perc

különálló képekből, képenként legkevesebb 10 perc

5. 5. Adatfeldolgozás

5. 5. 1. Planáris felvétel: Háttérlevonás, szükség szerint simítás

SPECT felvétel (lásd: „A SPECT vizsgálatok általános módszertana” módszertani útmutató)

5.5.2. Fotó készítése, amely tartalmazza:

- a felvétel dátumát
- a beteg azonosítására szolgáló adatokat
- a beadott radiofarmakon nevét, adagját (MBq)
- a radiofarmakon beadása óta eltelt időt
- szürkeségi skálát vagy színskálát
- a kijelölt ROI-k körvonalát, területét, százalékos felvételét
- az anatómiai markerek helyét (orr, száj, pajzsporc, jugulum, proc. xyphoideus, bordaív, szeméremcsont, csípőlapát, gerinc)

5. 6. Kiegészítő beavatkozás:

Rekombináns humán TSH adása.

5. 7. Interpretáció, leletezés

5.7.1. Értékelés

5. 7. 1. 1. Vizuális:

- van-e jódfelvétel a pajzsmirigy ágyban
- van-e a pajzsmirigyágyon kívül másutt jódfelvétel

5. 7. 1. 2. Mennyiségi (fakultatív):

tetszőleges régió izotópfelvétele százalékban is meghatározható.

5. 7. 2. Leletezés

5. 7. 2. 1. Általános adatok

A leletnek tartalmazni kell a beteg adatait, név egyéb azonosító, születési dátum, a leletező orvos, orvosok neve, a vizsgálat típusa ideje, radiofarmakon, beadott aktivitás, anamnézis, a vizsgálatot indokló ok.

5. 7. 2. 2. Leíró rész

- Vizsgálati módszerek és anyagok
A leletnek tartalmazni kell a felvételi paramétereket, mely anatómiai régiókról készült a vizsgálat. Az esetleges alkalmazott gyógyszer neve a beadott dózis.
- Nyilatkozni kell, hogy a vizsgálat eredménye normális vagy kóros. Nyilatkozni kell a kóros izotópfelvétel lokalizációjáról, intenzitásáról, kiterjedéséről. Le kell írni, hogy kvantitatív vagy szemikvantitatív mérés történt-e, és annak mi volt az eredménye.
- A leletben nyilatkozni kell azokról az esetleges körülményekről, melyek a vizsgálat szenzitivitását és specifitását befolyásolhatták.
- A leletben válaszolni kell a klinikai kérdésre.
- Össze kell hasonlítani a korábbi vizsgálatok képeivel, leleteivel, továbbá összevetni a morfológiai vizsgálatok (UH, CT, MRI) képeivel, eredményeivel.

5. 7. 3. Véleményalkotás

- Lehetőség szerint pontos diagnózist kell adni, mely az elfogadott betegség-specifikus képeken alapul.
- A szcintigramról adott leírás nem tartalmazhat olyan véleményt, amit a szcintigráfiával nem, csak más diagnosztikai eljárással lehet megállapítani.
- Javaslat esetleges további vizsgálatokra, a kezelés módjára és az ellenőrzés időpontjára.
- csatolt fotó és/vagy adathordozó

5. 8. Minőség-ellenőrzés

Gamma kamera

„A SPECT vizsgálatok általános módszertana” módszertani útmutató szerint.

5. 9. Hibaforrások

- nem kizárólag a pajzsmirigy képes a jódot felvenni, más szervekben is van jódpumpa (NIS) pl. thymus, emlő, nyálmirigyek, nasopharynx, gyomor
- a nyállal kiválasztódó jódot kontaminálhatja a szájat, nyelőcsövet, a vizelettel ürülő jódot is kontaminálhatja a bőrt, ruházatot
- a poszterápiás szcintigramon a máj diffúz felvételt mutathat (benne izotóppal jelzett kész pajzsmirigyhormonok vannak), látszhat az epehólyag, a belek.
- kóros a halmozás számos kórképben, amelyeknek nincs közülük a pajzsmirigyrákhoz: ektópiás pajzsmirigy, dacrocystitis, Warthin tumor, sinusitis, tracheostoma, tüdőgyulladásos folyamata, tüdő benignus és malignus daganatai, pleuropericardialis ciszta, veseciszta, ektópiás vese, hiatus hernia, Meckel diverticulum, ovarialis cisztadenoma, gyomor adenocarcinoma, meningeoma, Zenker diverticulum, oedema.

6. Sugárterhelés

Radiofarmakon	Beadott aktivitás (MBq)	A legnagyobb dózist kapó szerv mGy/MBq	Effektív dózis MSv/MBq
Na ¹³¹ I	100– 400 p.o.	húgyhólyag 0.61	0.061
Na ¹²³ I	40-200 iv.	húgyhólyag 0.09	0.011

ICRP 53, ICRP 80

Sugárvédelmi előírások:

„Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve Pajzsmirigybetegségek kezeléséről 131-jód izotóppal” szerint.

7. Megjegyzések

7.1. ¹⁸F-FDG-PET/CT

- Minden olyan esetben indikált a ¹⁸F-FDG-PET/CT vizsgálat, amikor az emelkedő szérumszint tumormarkert okozó ¹³¹I teljes-test vizsgálattal nem sikerül tisztázni. Abban az esetben különösen javasolt, ha a thyreoglobulin szint magasabb, mint 10-20 ng/ml.
 - Javasolni kell akkor is, amikor a klinikai jelek, a nem izotópos képalkotó eljárások recidívára és/vagy áttétre utalnak, de a tumormarkerek nem jeleznek, a diagnosztikus radiojód teljes-test vizsgálat eredménye is negatív.
 - ¹⁸F-FDG-PET/CT ajánlott, ha a képalkotók alapján nem egyértelmű a recidíva vagy áttét, a jódot teljes-test szcintigram negatív, és a Tg meghatározás a thyreoglobulin ellenanyag miatt nem értékelhető.
 - Vannak betegek, akikben tartósan, esetleg éveken át, enyhe valódi pozitív thyreoglobulin

szintemelkedés észlelhető (TSH serkentés után 1-10 ng/ml). A betegek egy részében a Tg szint spontán csökkenhet, másokban azonos értéken marad, vagy az évek során kissé tovább növekszik. Ezeknek a betegeknek valószínűleg igen kis tömegű recidív tumora és/vagy áttéte van. A CT, nyaki UH, citológia negativitása esetén elvégezhető az ^{18}F -FDG-PET/CT, de annak negatív eredménye nem zárja ki a mikroszkopikus, rendszerint a nyakon vagy a tüdőben elhelyezkedő pajzsmirigyrákot.

- Az ^{18}F -FDG-PET/CT vizsgálat leírását a "FDG-PET 2003 EANM Guideline „módszertani útmutató tartalmazza, amihez annyi kiegészítés tartozik, hogy a pajzsmirigy ^{18}F -FDG felvételét, a vizsgálat szenzitivitását, a TSH szint befolyásolja, ezért hasonlóan a ^{131}I teljes-test vizsgálatához, érdemes a TSH szintet növelni a pajzsmirigyhormon szubsztitúció kihagyásával, vagy rekombináns TSH injekciókkal.

7.2. ^{124}I PET/CT

A ^{124}I PET/CT elsősorban dozimetriai célokat szolgál, de van közlés kizárólag diagnosztikai felhasználásáról is. A diagnosztikus követési teljes-test ^{124}I PET/CT érzékenysége eléri a post-terápiás ^{131}I teljes-test vizsgálat érzékenységét. A ^{124}I PET/CT vizsgálat idején a TSH legyen legalább 30 IU/L, amit a pajzsmirigyhormon szubsztitúció kihagyásával vagy rhTSH adásával érhetünk el. A vizelet jódürtés ne haladja meg a 150 ug/l értéket. A beteg 25-50 MBq ^{124}I kapszulát nyel le, majd 4, 24, 48, 72 és 96 óra múlva PET/CT teljes-test felvétel történik, ebből meghatározható a kóros területek jódtárolása. A 24 órás PET/CT kép lehetővé teszi a pontosabb anatómiai lokalizációt és a daganat(ok) térfogatának mérését. A módszer további része a 2, 4, 24, 48, 72, 96 óra múlva végzett véraktivitás meghatározás (béta vér dózis) és a teljes-test számlálás (gamma vérdózis). Nincs arra vonatkozóan elég adat, hogy a ^{124}I ebben az adagban okoz-e „stunning”-ot, befolyásolja-e a később beadandó terápiás ^{131}I turnoverét? A ^{124}I alkalmazásának korlátja a nehéz hozzáférhetőség, gyártásához nagyenergiájú ciklotron kell, és akadály az izotóp ára.

7.3. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI (metoxi-izobutil-izonitril) a myocardium ábrázolására kifejlesztett radiofarmakon képes arra, hogy a pajzsmirigyben fiziológiás körülmények között is dúsuljon, de halmozódik számos jóindulatú és rosszindulatú daganatban is (tüdő, emlő, pajzsmirigy, myeloma).

A vizsgálatához az L-thyroxin szedését nem kell abbahagyni. A pajzsmirigyrák recidívájának, metasztázisainak kimutatásában érzékenysége 53%, specificitása 92%. A beadandó aktivitás 740-925 MBq, a teljes-test felvételt 10-20 perc múlva kell elkezdni. A képfúzió (SPECT/CT) előnyös.

7.4. $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmin

A halmozódás mechanizmusa, a felvétel készítésének menete, a szenzitivitás-specifititás hasonló a ^{99m}Tc -MIBI-hez.

8. Ajánlott irodalom

1. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, et al. The American Thyroid Association: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2006; 16: 1–33.
2. Dietlein M., Dressler J., Eschner W., Grünwald F., Lassmann M., Leisner B., Luster M., Reiners C., Schicha H., Schober O., für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin (DGN) und die Deutsche Gesellschaft für Medizinische Physik (DGMP). Verfahrensweisung für die Iod-131-Ganzkörperszintigraphie beim differenzierten Schilddrüsenkarzinom (Version 3) *Nuklearmedizin* 2007; 46: 206–212.
3. „Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Irányelve Pajzsmirigybetegségek kezeléséről 131-jód izotóppal”
Készítette: Nukleáris Medicina Szakmai Kollégium (Földes I., Konrády A., Pellet S., Ballay L.)
Egészségügyi Közlöny LVIII. évfolyam 3. szám 2008. február 21. 1290-1317.
4. Silberstein EB., Alavi A, Balon HR., Becker DN., Charkes D., Clarke SEM., Divgi CR., Donohoe KJ., Delbeke D., Goldsmith SJ., Meier DA., Sarkar SD., Waxman AD.: Society of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Scintigraphy for Differentiated Papillary and Follicular Thyroid Cancer Version 3.0, approved September 5, 2006
5. Valentin (ed). International Commission on Radiological Protection. Radiation dose to patients from radiopharmaceuticals. Addendum to ICRP 53. In: *Annals of the ICRP*, Vol. 28, Publication 80. J Oxford: Pergamon Press 1998.
6. Zámbó K., Schmidt E., Szabó Zs. SPECT/CT a klinikai gyakorlatban. *IME Képző Diagnosztikai Különszám* VII. évfolyam 22.-25. 2008. október