

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY RÁKOK PROGNOSZTIKAI
FAKTORAINAK VIZSGÁLATA**

Dr. Győry Ferenc



**Témavezető:
Prof. Dr. Balázs György**

**DEBRECENI EGYETEM
ORVOS- ÉS EGÉSZSÉGTUDOMÁNYI CENTRUM
I.sz. SEBÉSZETI KLINIKA**

**DEBRECEN
2006**

1. Bevezetés és célkitűzések

A pajzsmirigy rosszindulatú daganatai az évente regisztrált összes carcinomáknak közel 1%-t teszik ki. A csoporton belül a skála a leggyakoribb és klinikailag legkedvezőbb kórlefolyású differenciált carcinomától (papillaris carcinoma - PTC és follicularis carcinoma – FTC) a ritkább, de legagresszívebb anaplasticus tumorig változik. A relatíve kedvező lefolyású differenciált pajzsmirigy carcinoma daganatspecifikus halálozása alacsony, a túlélés az utóbbi 10-15 évben a korszerű diagnosztikus és terápiás protokolloknak köszönhetően fokozatosan javul, ennek ellenére előfordulnak kifejezetten rossz prognózisú esetek is. A relatív ritka előfordulása és az általában jóindulatú kórlefolyás miatt a megfelelő és optimális elsődleges kezelés, valamint utókezelési stratégia tekintetében különböző álláspontok alakultak ki. A legfontosabb nézetkülönbségek a sebészi kezelés kiterjesztettségében (mind a primer és komplettáló műtét, mind a nyirokcsomó metastasisok műtétét illetően), valamint a ^{131}I kezelés szükségességének megítélésében vannak. A kezelés első lépését a műtét jelenti, mely a beteg szempontjából az életminőséget jelentősen befolyásoló szövődmények lehetőségével járhat. Ezek között a n. laryngeus recurrens paresise és a postoperatív hypoparathyreosis a legfontosabb. Ezen szövődmények előfordulási aránya az első műtét alkalmával a legalacsonyabb, ezért a leoptimálisabb az lenne, ha a műtét előtt vagy alatt mindig döntés születne arról, hogy a betegnek mennyire kiterjesztett műtétre van szüksége. A komplettáló műtétek kérdését még akkor sem lehet megkerülni, ha azt a legradikálisabbnak számító elvet követnénk, hogy minden pajzsmirigy carcinomás beteg primer műtétje total thyreoidectomy legyen, hiszen a pre- és intraoperatív diagnosztika külön-külön sem, de együtt sem 100%-os megbízhatóságú. Mindemelllett a klinikai gyanújelet nem adó, csak a végleges szövettan alapján ismertté váló pajzsmirigy tumorok miatti komplettálás kérdésében is dönteni kell.

A differenciált carcinoma miatt műtéten átesett betegek kezelése, követése, életminőségének alakulása fontos feladatot ad az egészségügyi ellátásnak. A betegek gondozása élethosszig tart. Az egészségügyben napjainkban egyre nagyobb szerepet játszó költséghatékony szemlélet miatt a gondozás hosszú éveit alatt a betegek követésében differenciálni lehet és kell is, mert

1. a kiesett munkanapok száma jelentős
2. egyes diagnosztikai eljárások rutinszerűen nem alkalmazhatóak (pl. CT, MRI, PET) részben magas költségük miatt, másrészt, mert a betegre is hatással vannak
3. a ^{131}I teljes test scan elvégzése, vagy ^{131}I kezelés előtt 1 hónapos thyroxin szubsztitúció kihagyás a hypothyreosis miatt a betegek életminőségét is ronthatja.

A részletesebb kivizsgálást és kezelést igénylő betegcsoport kiválasztásában segít az, ha a betegeket már a műtét előtt a rendelkezésre álló adatok, prognosztikai faktorok alapján különböző csoportokba sorolhatjuk.

A sebészi kezelés idején megítélhető faktorok vizsgálatához a kedvező arányú hosszú távú túlélés miatt hosszú megfigyelési idő szükséges ezért ezek retrospektív vizsgálatok, eddig prospektív tanulmányról nem számoltak be. Az általánosan elfogadott TNM klasszifikáció által meghatározott tumor méreten, nyirokcsomó metastasison, és távoli áttétén kívül számos egyéb tényező befolyásolhatja a túlélést. Amerikai és európai munkacsoportok eltérő faktorokat vizsgáltak. Különbség van a vizsgált esetek számában, a differenciált és differenciálatlan tumorok előfordulási gyakoriságában, valamint abban, hogy a vizsgálatba a papillaris, follicularis vagy mindkét differenciált carcinoma típust bevonták.

A differenciált pajzsmirigy carcinomák hosszú távú kedvező prognózisára jelenleg is keresik a választ. A lehetséges magyarázatok között a szervezet immunrendszerének válasza is szerepel. Megfigyelték, hogy a differenciált

pajzsmirigy carcinomát gyakran kíséri a tumor lymphocytás infiltrációja. A lymphocytás infiltratio és pajzsmirigy carcinoma közötti lehetséges összefüggés nem teljesen tisztázott. A szerzők többsége a chronicus thyreoiditist kedvező prognosztikai faktornak írta le.

A mérsékelt jódszűrés hatását a fentebb említett faktorokra nem vizsgálták.

Az ionizáló sugárzás szerepét a pajzsmirigy carcinoma kialakulásában, mint etiológiai faktort, többen is vizsgálták, melynek aggodalommal teli aktualitását a csernobili atomerőmű 1986-ban bekövetkezett balesete adta.

Munkám során az alábbi kérdésekre kerestem választ:

1. Mely tényezők jelentenek prognosztikai faktort a differenciált pajzsmirigy carcinomás betegekben hosszútávú követéses vizsgálat során?
 1. nem
 2. életkor
 3. tumor méret
 4. távoli áttét
 5. nyirokcsomó áttét
 6. lymphocytás infiltratio
 7. műtét
 8. szövettani jellegzetesség
 9. jódelátottság
2. Milyen a prognózis a tumor és a lymphocytás thyreoiditis együttes előfordulása esetén?
3. Van-e a jódszűrésnek jelentősége a pajzsmirigy tumorok klinikai és morfológiai sajátosságaiban?
4. Milyen változások figyelhetők meg a betegek TNM stádiuma szerinti előfordulási gyakoriságában, valamint a sebészi kezelésben a vizsgált időszakban?
5. Milyen klinikai és morfológiai elváltozások figyelhetők meg a pajzsmirigy tumorokban a csernobili atombaleset után?

6. Hogyan lehet a műtéti kezelés során alkalmazni a prognosztikai faktorok által nyújtott eredményeket?
7. Melyek a legfontosabb sebésztechnikai elvek a primer és komplettáló műtétek során?

2. Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum I.sz. Sebészeti Klinikáján 1971 és 1998 között 492 beteg került műtetre differenciált pajzsmirigy carcinoma miatt (386 papillaris carcinoma és 106 follicularis carcinoma). Közülük 423 beteg adatát elemeztük retrospektív feldolgozás során. A túlélésre vonatkozó adatokat a műtéti és követéses dokumentációból, valamint a betegeknek küldött kérdőívek alapján nyertük. A szövettani metszeteket újraértékeljük, és amennyiben szükséges volt, a diagnózist a jelenleg érvényes klasszifikáció alapján revideáltuk.

Retrospektív feldolgozásunk során a tumor méretét, a nyirokcsomó és távoli metastasist, a 40 év feletti kort, a nemet, a műtéti radikalitást, multifocalitást, a lymphocytás infiltrációt, valamint a jódekkötöttséget, mint független változókat vizsgáltuk külön a papillaris és a follicularis csoportban.

Radikális műtétet jelentett a total thyreoidectomia (a pajzsmirigy teljes eltávolítása), és a near-total thyreoidectomia (a pajzsmirigy közel teljes eltávolítása, amikor az egyik pajzsmirigylebenyből egy kicsi, mindössze 0.5-1 cm³-nyi részlet marad meg a hátsó tok közelében a mögötte futó n. laryngeus recurrens biztos megkímélése érdekében). A near-total thyreoidectomia során megmaradt pajzsmirigy szövet ¹³¹I izotóppal ablálható, ezt követően tulajdonképpen a követés szempontjából a total thyreoidectomia utáni állapotot érjük el. Munkánk során ezért a total és near-total thyreoidectomián átesett betegeket együtt értékeltük. Az ennél nagyobb maradék pajzsmirigy

állománnyal járó műtéteket (lobectomy, egyoldali vagy kétoldali subtotalis resectio) mint kevésbé radikális műtéteket szintén egy csoportba vontuk. A lymphocytás infiltratio mértékét értékeltük a tumorban. A jódeállottság mértékét a beteg lakóhelye szerinti ivóvíz jódtartalma alapján állapítottuk meg, mivel korábbi adatok arra utalnak, hogy Magyarországon a jódeállottság az ivóvíz jódtartalmától függ. A túlélési görbéket a Kaplan-Meier módszer szerint készítettük, csak a tumorspecifikus halálozást vettük figyelembe, majd Cox regressziós analízist végeztünk. A betegek TNM stádiuma szerinti megoszlásának, valamint a műtéti típusnak a változását a megfigyelt periódusban úgy vizsgáltuk, hogy két időszakot alakítottunk ki 1971 és 1984, valamint 1985 és 1998 között.

A csernobili katasztrófa hatására bekövetkezett epidemiológiai és patomorfológiai változások kimutatására két-két év teljes pajzsmirigy műtéti anyagát dolgoztuk fel az atomerőmű balesete előtt 1981 és 1985-ből, és a baleset után 1989 és 1995-ből, összesen 1226 beteg esetét. Összehasonlítottuk a különböző szövettani szerkezetű carcinomák előfordulási arányát, kormegoszlását. A benignus patológiás elváltozásokban (degenerált göbös struma, a Basedow-kór, a chronicus lymphocytás thyreoiditis), vizsgáltuk az adenomák számát, kerestük az atípusos adenomákat, Hürthle-sejtes adenomákat, cystadenomákat, papilla képzést, onkocytás transzformációt.

3. Eredmények

Utánkövetési és túlélési adatok

A DEOEC I.sz. Sebészeti Klinikán 386 beteget műtöttünk papillaris carcinoma miatt (átlagéletkor: $42.7 \pm 16,0$ év, férfi:68, nő:318 férfi:nő arány 1:4.7). A 10 illetve 20 éves túlélés 87.9% és 84% volt. Az átlagos követési idő: 9.6 ± 6.9 év. A follicularis csoportban 106 beteget műtöttünk (átlagéletkor:

48.5±14.9 év, férfi: 20, nő: 86, férfi:nő arány 1:4.3). Ebben a csoportban a 10 és 20 éves túlélés is 78.2% volt. Az átlagos követési idő 9.6±7.0 év.

A betegek TNM stádiumának megoszlása a szokásos előfordulási arányokat mutatta. A betegek többsége a T₂ stádiumba tartozott (PTC: 32.9%, FTC: 49.1%). A papillaris carcinoma elsősorban a regionalis nyaki nyirokcsomókba adott áttétet, a 386 beteg közül 134-nek (34.7%) volt nyirokcsomó metastasisa a műtétkor, ebből kétoldali N_{1b} stádiumú 26 betegnek. A follicularis carcinoma elsősorban távoli (csont, tüdő) áttétet adott, az általunk vizsgált betegek 10.4%-ában.

A papillaris csoportban 386 betegből 38 halt meg az alapbetegség következtében. Ebből 3 betegnek T₄M₁ stádiumú tumora, 6-nak távoli metastasisa (T₁₋₃M₁), további 18-nak pedig extrathyreoidealis (T₄M₀) tumora volt. A follicularis csoportban a 106 betegből 16 meghalt. Ezek közül közül 4 a T₄M₁ stadiumú csoportba tartozott. További 5-nek ismert volt a távoli metastasisa (T₂₋₃M₁) a műtét idején, valamint 3 beteg T₄M₀ stádiumú volt. A follicularis csoportban az összes tumor okozta halál az utánkövetés első évtizedében következett be.

A Kaplan-Meier túlélési görbék alapján a 40 év feletti kor, az extrathyreoidealisan terjedő tumor, távoli áttét, nyirokcsomó metastasis, az infiltráló tumor az encapsulálttal szemben bizonyult negatív faktornak. A nem, a tumor multifocalis megjelenése, a sebészi beavatkozás típusa (a total vagy near-total thyreoidectomia a near-total thyreoidectomiánál kisebb radikalitású beavatkozással szemben), a jódeállatottság és a lymphocytás infiltratio nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést (**1. táblázat**).

1. táblázat Papillaris és follicularis carcinomás betegek túlélési faktorai (Kaplan-Meier görbe p értéke)

	Papillaris carcinoma	Follicularis carcinoma
Nem	0.28	0.20
Kor	<0.0001	0.046
Tumor méret	0.48	0.20
T₁₋₂₋₃₋₄	<0.0001	<0.0001
Met.	<0.0001	<0.0001
Nv.cs.	0.01	0.046
Lymph. infiltr.	0.37	0.29
Műtét	0.47	0.11
Multifocalitas	0.47	0.6
Encaps.	0.05	0.08
Jód	0.66	0.7

Encaps. – a tumor encapsulált formája; **Jód** – jódeióttartás; **Kor** – a beteg kora (40 év alatt és felett); **Lymph. infiltr.**- lymphocytás thyreoiditis; **Met** - távoli metastasis; **Multifocalitas** – multifocalis tumor; **Műtét**- sebészi beavatkozás (total vagy near total thyreoidectomia összehasonlítva a near total thyreoidectomiánál kisebb műtétekkel); **Nem** –a beteg neme; **Ny.cs.** – nyirokcsomó metastasis; **T₁₋₂₋₃₋₄** – a tumor mérete (intrathyreoidalis v.s. extrathyreoidalis tumor); **Tumor méret** - a tumor mérete (az extrathyreoidalis esetek kivételével)

A műtét idején T₄ stádiumú, szervhatáron túl terjedő tumorról rendelkező betegek túlélési görbéje szignifikánsan rosszabb, mint a T₁, T₂, T₃ stádiumúaké mind a papillaris, mind a follicularis csoportban. A T₄ stádiumú betegek műtété gyakran csak palliatív volt. Ha a T₄ stádiumú betegeket kivesszük az összehasonlításból, a T₁, T₂, T₃ stádiumú betegek túlélése között már nincs szignifikáns különbség. A papillaris carcinomás csoportban 13, a follicularis carcinomás csoportban 11 betegnek volt távoli metastasisa a betegség felfedezése idején. Mind a papillaris, mind a follicularis csoportban 9-9 beteg halt meg ezek közül. A távoli áttét mind a két csoportban szignifikánsan rosszabb túléléssel járt. A lymphocytás infiltratio jelenléte valamivel jobb prognózist eredményezett mind a papillaris, mind a follicularis csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns. A 386 PTC-s betegen 96 total, 166 near-total thyreoidectomiát végeztünk. Ennél kisebb radikalitású műtét 121 betegen

történt. A 42 T₄ stádiumú beteg közül 15 esett át palliatív műtéten, 3 további betegnél csak szövettani mintavétel történt. A FTC-s csoportban 27 total, 34 near-total thyreoidectomia történt, míg 45 betegnél csak lobectomia, vagy subtotalis resectio. 2 palliatív műtét mellett 1 esetben csak biopsia történt. A túlélési görbe alapján a különbség nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket, de a follicularis carcinoma esetén a hosszú távú túlélés a total és near total thyreoidectomiát követően jobb volt. A papillaris carcinoma multifocalis formában jelentkezett 128 betegben (33.2%), míg a follicularis csoportban 19 betegben (18%). A multifocalisan előforduló tumorok nem jártak szignifikánsan rosszabb túléléssel sem a papillaris, sem a follicularis csoportban. A papillaris csoportban 128 multifocalis tumorral rendelkező betegből 28 esetében történt komplettáló műtét a tumor stádiuma miatt, melyből 17 alkalommal a szövettani vizsgálat residuales tumort mutatott ki. Ezzel szemben a 258 soliter tumor miatt végzett műtétekből 52 volt komplettált, itt csak 7 esetben észleltünk residuales tumort. A különbség szignifikáns volt, ami a radikális műtéti megoldás fontosságát támasztja alá. A jódeállottság, melyet a lakóhely szerinti víz jóde tartalma alapján állapítottunk meg, nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést sem a papillaris (p=0.66), sem a follicularis (p=0.70) csoportban. A jódeállottság növekedésével a papillaris carcinoma előfordulásának relatív gyakorisága megnőtt, a follicularis csökkent.

Azon faktorokat, melyek független változókként szignifikánsan befolyásolták a túlélést, Cox regressziós analízissel is megvizsgáltuk. Ennek során a PTC csoportban a 40 év feletti kor, a pT₄ stádiumú tumor, a távoli áttét, a nyirokcsomó metastasis, míg a FTC csoportban a kor, az extrathyreoidalis terjedés, és a távoli áttét bizonyult szignifikáns prognosztikai faktornak (**2. táblázat**).

2. táblázat Prognosztikai faktorok: Cox regressziós analízis (p)

	Papillaris carcinoma	Follicularis carcinoma
Kor	0.002	0.011
pT₄	<0.0001	0.003
Met.	<0.0001	<0.0001
Ny.cs.	<0.0001	0.171

Kor - a beteg kora; **pT₄** - a pajzsmirigy tokján túl terjedő, extrathyreoidealis tumor; **Met** - távoli áttét; **Ny.cs.** - nyirokcsomó metastasis

A vizsgált időszakban az utóbbi évtizedben a PTC-s betegek száma és aránya megnőtt, míg a FTC aránya csökkent. A betegszám emelkedése azzal magyarázható, hogy klinikánkra egyre több beteg érkezik a kelet-magyarországi régióból a pajzsmirigy daganat primer, vagy komplettáló műtéti ellátása miatt. A FTC-s csoportban a korai T₁ és T₂ stádiumú betegek aránya nőtt, míg a PTC csoportban ez az arány nem változott. A nyirokcsomó metastasisok aránya a PTC csoportban 40.7 %-ról 30.9 %-ra csökkent, a távoli metastasis előfordulása mindkét csoportban csökkent.

A csernobili atombaleset utáni változások

Az atomerőmű baleset hatásának vizsgálatára két-két évet elemeztünk a baleset előtti időszakból (1981 és 1985), és az azt követő időszakból (1989 és 1995). Összesen 1226 benignus és malignus pajzsmirigy elváltozással műtetre került beteg adatait dolgoztuk fel. A carcinomák előfordulási aránya nem növekedett szignifikánsan a katasztrófa után (9.9 % vs. 11.2 %), de ezen belül a PTC aránya szignifikánsan nőtt, 54.5 %-ról 77.7 %-ra, míg az FTC aránya 30.9 %-ról 13.2 %-ra csökkent. A gyerekkori és fiatalkori carcinomák aránya megnőtt. Az atombaleset után a benignus pajzsmirigy elváltozások között

szignifikánsan megnőtt a papillaképződés és az onkocytás transzformáció, valamint a lymphocyták jelenléte.

4. Megbeszélés

A differenciált pajzsmirigy carcinoma túlélését az általánosan elfogadott TNM által meghatározott tumor méreten, nyirokcsomó metastasison és távoli áttétén kívül számos egyéb tényező befolyásolhatja. Retrospektív tanulmányok alapján különböző score-rendszereket alkottak. A **3.táblázatban** saját eredményeinkkel vetettük össze azokat a faktorokat, melyeket az idézett szerzők többsége a túlélést szignifikánsan befolyásolónak talált. Véleményünk szerint a két differenciált carcinoma típust különböző biológiai viselkedésük miatt külön kell értékelni. A beteg kora a diagnózis felállításakor a legfontosabb prognosztikai faktor mind a PTC, mind a FTC csoportban, a recidiva és a halálozás esélye nő 40 év felett. Idősebb betegekben a recidiva hamarabb jelentkezik, valamint a recidiva és a halálozás közötti intervallum is rövidebb, ami arra utal, hogy a tumor növekedése, a sejtosztódás gyorsabb. Mindehhez még hozzájárul az is, hogy a tumorok kevésbé differenciáltak, valamint, hogy a tumorok és metastasisaik ¹³¹I izotóp felvétele idősebb korban alacsonyabb.

Eredményeink alapján a betegek számának folyamatos emelkedése, ezen belül a papillaris carcinoma arányának növekedése, valamint a korai stádiumú tumorok gyakoribb előfordulása figyelhető meg a vizsgált időszakban. Ez egyezik számos más ország tumor regiszterének megfigyelésével. Ebben a diagnosztika fejlődésének, ezen belül is az ultrahang vizsgálat elterjedésének, illetve annak van szerepe, hogy azt egyre gyakrabban használják szűrővizsgálatként. A finomtű biopsia, valamint ultrahang vezérelt cytológiai mintavétel és pathológiai értékelés az utóbbi két évtizedben bekövetkezett egyre szélesebb körű alkalmazásának és fejlődésének köszönhető az, hogy

3. táblázat A túlélést befolyásoló prognosztikai faktorok

Szerző	Cc típus	N	Kor	Nem	Méret	pT ₄	Met	Ny.cs.	Multif.	Lymph.	Műtét	Jód
Byar (1979)	TC	507	X	X		X	X					
Cady (1988)	DTC	755	X		X	X	X					
Sellers (1992)	DTC	212	X	n.s.	X	n.s.	X	X	n.s.		n.s.	
Mazzaferri (1994)	DTC	1355	X	X	X	X	X	X	X		X	
Sanders (1998)	DTC	1019	X		X	X	X	n.s.			n.s.	
Simpson(1987)	PTC	1074	X	n.s.	n.s.	X	n.s.	n.s.	n.s.		n.s.	
Hay (1987)	PTC	860	X	n.s.	X	X	X	n.s.		n.s.		
Hay (1993)	PTC	1779	X	n.s.	X	X	X	n.s.	n.s.	n.s.	X	
Akslen (1993)	PTC	173	X	X	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	
Kashima (1998)	PTC	1533	X	n.s.	n.s.	n.s.		X	n.s.	X		
Jelen tanulmány	PTC	386	X	n.s.	n.s.	X	X	X	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Simpson (1987)	FTC	504	X	n.s.	X	X	X	X			X	
Mueller-G. (1990)	FTC	149	X	n.s.		n.s.	X	n.s.				
Shaha (1995)	FTC	228	X	n.s.		X	X	n.s.				
Jelen tanulmány	FTC	106	X	n.s.	n.s.	X	X	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

DTC - differentiated thyroid cancer- differenciált pajzsmirigy carcinoma; **FTC** – follicularis carcinoma; **Jód** –jódbevitel; **Kor** – a beteg kora (40 év alatt és felett) **Lymph-** lymphocytás thyreoiditis; **Met-** távoli metastasis; **Méret** - a tumor mérete (az extrathyreoidalis esetek kivételével); **Multif** – multifocalis tumor; **Műtét-** sebészi beavatkozás (total vagy near total thyreoidectomy összehasonlítva a near total thyreoidectomiánál kisebb radikalitású műtétekkel); **N** – a betegek száma; **Nem** –a beteg neme; **n.s.** - nem szignifikáns; **Ny.cs.** – nyirokcsomó metastasis; **pT₄** – a tumor mérete (extrathyreoidalis esetek is szerepelnek); **PTC** - papillaris carcinoma; **TC** – minden pajzsmirigy carcinoma; **X** - szignifikáns eltérés (p< 0.05)

a tumoros betegek korábbi stádiumban kerülnek műtetre. A papillaris csoportban a betegek számának emelkedése mellett a T₄ stádiumú esetek aránya nem csökkent. Ennek magyarázata lehet az, hogy kelet-magyarországi centrumként a klinikánkra viszonylag több előrehaladott stádiumú beteg került az utóbbi két évtizedben. Mindemellett sajnos napjainkban is előfordul, hogy elsősorban idősebb betegek hosszú, akár 10-15 évi várakozás után fordulnak orvoshoz.

A leggyakrabban végzett endokrin műtét multinodularis struma, illetve soliter pajzsmirigy göb miatt történik. A malignitás kizárása fontos feladat a pajzsmirigy göbvel rendelkező betegek gondozása, kezelése során, mivel a korai stádiumban végzett pajzsmirigy carcinoma műtéte adja a legjobb túlélést. A cytológiai vizsgálatnak fontos szerepe van a domináns göbök megítélésében, mely a műtéti tervet is alapvetően befolyásolhatja. Klinikánkon a preoperatív cytológiai vizsgálat során kimutatott, vagy felmerülő malignitas gyanúja esetén (C3-C5) a következőkben leírt elvek szerint végezzük a műtéteket. Első lépésként a göböt tartalmazó pajzsmirigy lebenyt valamint isthmust el kell távolítani a n. recurrens és mellékpajzsmirigy kireparálása mellett, majd a lebenyt intraoperatív gyorsfagyasztott vizsgálatra küldjük.

- Ha a gyorsfagyasztott vizsgálat igazolja a malignitást, akkor a műtétet folytatjuk, és az ellenoldali lobectomiával a műtétet total thyreoidectomiává terjesztjük ki (vagy ha a n. recurrens megkímélése nem volt biztos az operátor megítélése szerint, akkor near-total thyreoidectomia).

- Ha a gyorsfagyasztott vizsgálat bizonytalan, vagy a két pathológus véleménye nem egyezik, és csak a végleges anyagból tudnak nyilatkozni, akkor a műtétet a lobectomiával befejezzük, az ellenkező oldalt csak áttapintjuk. Ritkán ugyan, de előfordulhat, hogy a képalkotó eljárások által fel nem ismert elváltozásra, göbre találunk, melyet eltávolítunk. Ha a végleges szövettani vizsgálat malignitást igazol, reoperációt, ú.n. "komplettáló" műtétet kell végeznünk. A lobectomiával az érintett oldalon eltávolítottuk a tumoros

pajzsmirigy lebenyt, ezért már csak a másik, még érintetlen oldalon kell dolgoznunk, így biztonságosan tudjuk a n. recurrens és mellékpajzsmirigyeket identifikálni, mely a két legfontosabb, és akár élethosszig tartó szövődmény (nervus laryngeus recurrens paresis, illetve hypoparathyreosis) elkerülésében fontos. A komplettáló műtétet nem kell elvégezni a soliter, metastasis nélküli T₁ stádiumú papillaris carcinoma esetén.

Klinikánkon a vizsgált időszakban a PTC csoportban 181 beteg primer műtete radikális volt: 70 esetben total, 103 esetben near-total thyreoidectomia, 8 esetben lobectomia. 85 beteg esetén történt meg az ún. komplettáló műtét. A betegek közül 36-nál más intézetben történt az első műtét, majd a szövettani eredmény alapján küldték klinikánkra a második műtét elvégzésére. A maradék 49 esetből 18 betegnél történt intraoperatív gyorsfagyasztott vizsgálat, de nem tudott állást foglalni malignitas kérdésében, illetve benignus elváltozást véleményezett. 24 betegnél a komplettálás total thyreoidectomiát, 59-nél near-total thyreoidectomiát, 2 betegnél lobectomiát jelentett. A komplettáló műtét során eltávolított pajzsmirigy állományban residualis tumort lehetett találni 23 esetben (27%). 101 beteg a vizsgált periódus alatt csak lobectomián, vagy subtotalis resectión esett át, vagyis a mai kezelési elvek szerint nem kellő radikalitású műtét történt. Ennek a relative magas számnak a magyarázata az, hogy a betegek egy része nem vállalta a második műtétet.

A FTC csoportban 29 betegnél történt primer műtétként total (14 beteg), vagy near-total (15 beteg) thyreoidectomia. 32 beteg komplettáló műtéten esett át. Ebből 14 esetben más intézetben történt az első műtét. A maradék 18 betegből 7 esetében készült gyorsfagyasztott vizsgálat, mely nem tudott malignitas kérdésében állást foglalni. A 13 total és 19 near-total thyreoidectomiává kiegészített műtét kapcsán 6 esetben residualis tumort találtak a szövettani feldolgozáskor. A n. recurrens paresis aránya 2.2 és 3.4%, míg a tartós hypoparathyreosis 2.2 és 7.1% között volt csoportonként.

A nyirokcsomó metastasis előfordulási arányát PTC esetén 35-60% között adják meg, míg FTC mellett ez lényegesen ritkábban fordul elő, 15-20%-ban. A gyerekkorban előforduló PTC esetén ez az arány a 80%-t is elérheti. Az 1 cm alatti papillaris ú.n. „microcarcinomák” esetén is jelen lehetnek, sőt a tumor felfedezésének első klinikai tünete lehet. Anyagunkban a 386 PTC-s betegből 134-nek volt nyirokcsomó metastasisa (34.7%). A gyerek és fiatalkori PTC-s betegek között ennél jóval magasabb előfordulási arányt találtunk (48%). 57 betegben a PTC első klinikai jeleként a nyaki nyirokcsomó megnagyobbodás jelentkezett, és így az eltávolított nyirokcsomó metastasis szövettani vizsgálata derítette ki a PTC-t. A nyaki lymphadenomegalia kivizsgálásának a pajzsmirigy UH vizsgálata, és ha kell további vizsgálata (cytológiai vizsgálat, amennyiben szükséges UH vezérelten) napjainkban elengedhetetlen része kellene hogy legyen. Ezzel lehetne csökkenteni azon betegek számát, akik előbb nyirokcsomó biopsián esnek át, majd a szövettan birtokában újabb műtét során történik meg a pajzsmirigy tumor sebészi megoldása.

A műtéti kezelésük lokális nyirokcsomó kimetszés (LD) vagy a terápiás, illetve profilaktikus módosított radikális nyaki dissectio (MRND). A kevésbé radikális LD támogatói szerint a nyirokcsomó metastasis a túlélést nem befolyásolja. A nyaki dissectio mellett érvelők szerint profilaktikus MRND során akár 70%-ban lehet találni nyirokcsomó metastasist negatív tapintási lelet mellett. A legtöbb betegnél csak a tumoros oldali nyirokcsomók érintettek. PTC-s betegek közül 89 esetben LD-t, 44 esetben MRND-t végeztünk. 3 betegünkél a nyaki nyirokcsomó metastasisok a környező szervekkel összekapaszkodtak, így csak palliatív eltávolításuk volt lehetséges. Nyirokcsomó recidíva miatt 63 betegnél végeztünk újabb műtétet, ebből 34 betegnél 1 alkalommal, 19 betegnél 2 alkalommal, 5-5 betegnél 3, illetve 4 alkalommal. LD után 17, MRND után is 16 betegnél került sor recidív nyirokcsomó metastasis miatt újabb műtétre. A tumor felfedezésékor a klinikai és képalkotó vizsgálat, valamint szövettan alapján N₀ stádiumúnak

véleményezett betegek közül 30-nál (11.9%) a későbbi kontroll vizsgálatok során diagnosztizáltunk nyirokcsomó metastasist. Adataink alapján a csak LD-n átesett betegek recidiva aránya nem volt rosszabb, mint akiknél MRND történt, ettől függetlenül az utóbbi 10 évben álláspontunk változott, és az irodalmi ajánlásoknak megfelelően az MRND elvégzését javasoljuk.

A differenciált pajzsmirigy carcinomát kísérő autoimmun folyamatnak a prognózist befolyásoló hatását az irodalomban eltérően ítélik meg. Vannak szerzők, akik szerint a magas TSH, vagy pajzsmirigy ellenes antitest szint elősegítheti a malignus transformatiót. Más szerzők szerint azon esetek, melyet a papillaris carcinoma mellett Hashimoto thyreoiditis, vagy lymphocytás infiltratio is kísért, jobb prognózissal jártak. A differenciált pajzsmirigy carcinomák klinikai és immunológiai vonatkozásai alátámasztják az immunrendszer alapvető szerepét a betegség kontrolljában. Korábban állatmodellünkben SCID (súlyosan kombinált immunhiányos) egerekbe humán pajzsmirigy carcinomát ültettünk be az autológ human immunrendszer jelenlétében illetve anélkül. Eredményeink is az immunrendszer szerepét támasztották alá.

A PTC csoportban a nyirokcsomó metastasissal rendelkező betegek között gyakoribb volt a kifejezettebb lymphocytás infiltratio, mint a metastasis nélkülieknél. Ezen megfigyelés lehetséges magyarázata lehet az, hogy a PTC esetén a regionalis nyirokcsomókat elérő tumorsejtek kifejezettebb lymphocytás infiltratiót indukálnak a lymphocyták nyirokcsomón belüli direkt szenzitizálásával.

A vizsgált periódusban a műtött betegeink esetében a lymphocytás infiltratio jelenléte valamivel jobb prognózist eredményezett mind a PTC, mind a FTC csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns.

Az endoscopos sebészi eljárás elterjedése miatt is fontos a műtéti kiterjedés pontos tervezése, a prognosztikai faktorok vizsgálata.

A csernobili atomkatasztrófa óta számos kutatócsoport dolgozik azon, hogy megállapítsa a sugárzás hatásának mértékét a nagyszámú expozíciónak kitett lakoson. Közismert, hogy az atomfelhőben magas koncentrációban volt jódízotóp, elsősorban a ^{131}I . Ennek következtében a kutatók a pajzsmirigy-betegségek előfordulási arányában bekövetkező változásokat vizsgálják, közöttük is elsősorban a carcinomákét. A tanulmányok többsége ma már megegyezik abban, hogy a pajzsmirigy-rákok számának emelkedése valós, elsősorban a papillaris típusúaké, főleg a gyermek és fiataloké, agresszív viselkedéssel, és autoimmun thyreoiditissel kísérve. A csernobili katasztrófa előtt és után kiválasztott két-két évfolyam műtött pajzsmirigyének összehasonlító vizsgálata során szignifikánsan megnőtt a papilla képzés, valamint onkocytás transzformációt mutató esetek száma, valamint a chronicus thyreoiditisek előfordulása., továbbá megfigyelhető volt a papillaris carcinomák számának emelkedése, különösen a fiatalabb korosztályban.

5. Összefoglalás, új megállapítások

A relatíve kedvező lefolyású papillaris és follicularis pajzsmirigy carcinoma daganatspecifikus halálozása alacsony, a túlélés az utóbbi 10-15 évben a korszerű diagnosztikus és terápiás protokolloknak köszönhetően fokozatosan tovább javul. A túlélést meghatározó prognosztikai faktorok meghatározása, és alkalmazása megadja a lehetőséget arra, hogy egyénre szabottan tudjunk dönteni a sebészi kezelés radikálisában, az utókezelés szükségességében, a gondozás gyakoriságában, részletességében (invazivitás, költségigény).

Az általunk vizsgált differenciált carcinomás betegcsoport összetétele hasonló volt a más földrajzi területekről közltekéhez. A Cox regressziós analízis során a papillaris csoportban a 40 év feletti kor, a pT₄ stádiumú tumor, a

távoli áttét, a nyirokcsomó metastasis, míg a follicularis csoportban a kor, az extrathyreoidealis terjedés, és a távoli áttét bizonyult szignifikáns prognosztikai faktornak. A lymphocytás infiltratio jelenléte valamivel jobb prognózist eredményezett mind a papillaris, mind a follicularis csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns. A jódeháztartás nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést sem a papillaris, sem a follicularis carcinomás csoportban. A jódeháztartás növekedésével azonban a papillaris carcinoma előfordulása szignifikánsan megnőtt a follicularissal szemben.

Az 1971 és 1984 közötti és az 1985 és 1998 közötti időszakot összehasonlítva a második periódusban a korábbi, kevésbé előrehaladott stádiumú esetek számának, arányának növekedését tapasztaltuk, melyben az egyre gyakrabban szűrővizsgálatként is használt UH-nak, valamint cytológiai mintavételnek lényeges szerepe van. Ismert, hogy a primer definitív műtéteknek a legalacsonyabb a szövődmény kockázata (n. recurrens paresis, hypoparathyreosis), mindazonáltal a komplettáló műtétek kérdését nem lehet megkerülni, mivel a pre- és intraoperatív diagnosztika külön-külön sem, de együtt sem 100%-os megbízhatóságú. A nyaki lymphadenomegalia kivizsgálásának a pajzsmirigy UH vizsgálata, és ha kell további vizsgálata (cytológiai vizsgálat, amennyiben szükséges UH vezérelten) napjainkban elengedhetetlen része kellene hogy legyen. Ezzel lehetne csökkenteni azon betegek számát, akik előbb nyirokcsomó biopsián esnek át, majd a szövettan birtokában újabb műtét során történik meg a pajzsmirigy tumor sebészi megoldása.

A csernobili atombaleset után megfigyelt változások, valamint a papillaris carcinomák számának emelkedése, különösen a fiatalabb korosztályban arra hívja fel a figyelmet, hogy a veszélyeztetett korosztályban a göbös pajzsmirigy elváltozások korai és gondos diagnosztikát követelnek. A szövettani anyagokban fokozottan jelennek meg focalis papillaris struktúrák, és onkocytás

transformatiók, melyek a cytologiai vélemény kialakítását jelentősen nehezítik, emiatt a műtét és a végleges szövettan adhat megnyugtató megoldást.

Új megállapítások

1. A papillaris és follicularis carcinomás betegcsoport hosszútávú utánkövetési adatai alapján a Cox regressziós analízis során a papillaris csoportban a 40 év feletti kor, a pT₄ stádiumú tumor, a távoli áttét, a nyirokcsomó metastasis, míg a follicularis csoportban a kor, az extrathyreoidealis terjedés, és a távoli áttét bizonyult szignifikáns prognosztikai faktornak. A nyirokcsomó metastasis ebben a csoportban nem érte el a szignifikancia szintet. A 40 év feletti életkor az irodalmi adatokhoz hasonlóan rosszabb prognózissal jár.

2. A lymphocytás infiltratio jelenléte sem a papillaris, sem a follicularis carcinomás csoportban nem befolyásolja a prognózist.

3. A jódeállatottság nem befolyásolja a túlélést sem a papillaris, sem a follicularis carcinomás csoportban. A jódeállatottság növekedésével azonban a papillaris carcinoma előfordulásának aránya megnőtt a follicularissal szemben.

4. A radikális (total, vagy near-total thyreoidectomián) és a kevésbé radikális műtéten (lobectomián, subtotalis resection) átesett betegek túlélése közötti különbség nem érte el a statisztikailag szignifikáns mértéket.

5. A papillaris carcinomák multifocalis megjelenése, mely az anyagunkban 33.2 % volt, a túlélést nem befolyásolja szignifikánsan, de a komplettáló műtétek során szignifikánsan több residualis tumor fordul elő a multifocalis megjelenésűek között, mint a soliter carcinomák esetén. Ez a radikális műtéti megoldás szükségességét támasztja alá.

6. A minimalisan invazív technikával végzett pajzsmirigy műtétekre alkalmas betegek kiválasztásában a prognosztikai faktoroknak szerepük van.

7. Az 1971 és 1984 közötti és az 1985 és 1998 közötti időszakot összehasonlítva a második periódusban a korábbi, kevésbé előrehaladott stádiumú esetek számának, arányának növekedését tapasztaltuk, melyben az egyre gyakrabban szűrővizsgálatként használt UH-nak, valamint cytológiai mintavételnek lényeges szerepe van.

8. Adataink alapján a papillaris carcinomás betegek nyirokcsomó metastasisa miatt lokális nyirokcsomó kimetszésen (LD) átesett betegek recidiva aránya nem volt rosszabb, mint akiknél módosított radikális nyaki dissectio (MRND) történt. Ennek ellenére az irodalmi ajánlásoknak megfelelően az MRND elvégzését javasoljuk, amíg eredményeinket nagyobb betegszámon illetve más munkacsoportok meg nem erősítik..

9 A csernobili atomreaktor balesetet követően

-több volt a gyermekkori és fiatalkori carcinomák száma, míg a 30 éven túli korosztálynál ilyen különbség nem volt.

-lymphocyták jelenléte illetve a Hashimoto thyreoiditisek száma megnőtt.

-a papillaképződésből, és oncocytás transzformációból is szignifikánsan többet találtunk, melyek a preoperatív cytológiai vélemény kialakítását jelentősen nehezítik.

A talált eltérések adhatnak magyarázatot arra, hogy a csernobili baleset után elsősorban a fiatalabb korosztályban megnőtt a thyreoiditissel együtt, valamint a gyanús (C3) cytológiai eredménnyel jelentkező betegek száma, akiknél a műtét és a végleges szövettan ad választ.

TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

a. Az értekezést megalapozó közlemények:

1. Juhász F, Balázs Gy, Lukács G, Lenkey Á, **Győry F**: Thyreoglobulin meghatározások értéke differenciált pajzsmirigycarcinómában szenvedő betegek utókezelésében. Orvosi Hetilap. 1994. 135: 849-852.

2. Balazs G, Lukacs G, Juhasz F, **Gyory F**, Olah E, Balogh E: Special features of childhood and juvenile thyroid carcinomas. Surg Today. 1996. 26: 536-540. **IF: 0.209**

3. **Győry F**, Lukács G, Balázs Gy, Szakáll Sz, Miltenyi L, Kiss A: Interdisciplinary treatment of the malignant lymphoma of the thyroid. Acta Chir Hung 1997. 36: 110-112.

4. Lukács GL, Szakáll Sz, Kozma I, **Győry F**, Balázs Gy: Veranderungen der epidemiologischen Parameter von SD-Erkrankungen in Ostungarn zehn Jahre nach Tschernobyl. Langenbecks Arch Chir (Suppl II) 1997. 375-377. **IF: 0.128**

5. Balázs G, **Győry F**, Lukács G, Szakáll Sz: Long-term follow up of node-positive papillary thyroid carcinomas. Langenbeck's Arch Surg 1998. 383: 180-182. **IF: 0.97**

6. **Győry F**, Lukács G, Juhász F, Mezősi E, Szakáll Sz, Végh T, Máth J: Surgically treated Hashimoto's thyroiditis. Acta Chir.Hung 1999. 38: 243-247.

7. **Győry F**, Lukács G, Nagy VE, Juhász F, Mezősi E, Szakáll Sz, Máth J, Balázs Gy: Differenciált pajzsmirigy carcinoma: prognosztikai faktorok vizsgálata. Magyar Sebészet 2001. 54: 69-74.

8. **Gyory F**, Balazs Gy, Nagy EV, Juhasz F, Mezosi E, Szakall Sz, Math J, Lukacs G.: Differentiated thyroid cancer and outcome in iodine deficiency. Eur J Surg Oncol 2004. 30: 325-331. **IF: 1.882**

9. **Gyory F**, Mezosi E, Szakall S, Bajnok L, Varga E, Borbely A, Gazdag A, Juhasz I, Lukacs G, Nagy EV: Establishment of the hu-PBL-SCID mouse model for the investigation of thyroid cancer. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2005. 113: 359-364. **IF: 1.196**

Az értekezést megalapozó közlemények impakt faktora: 4.385

b. Egyéb a témakörben megjelent közlemények:

1. Lukács G, Balázs Gy, Molnár P, Juhász F, **Győry F**: Pajzsmirigy karcinoma és benignus pajzsmirigybetegség együttes előfordulása. *Magy Seb* 1991. 44: 281-287.
2. Lukács G, Balázs Gy, Juhász F, Thomázy V, **Győry F**: A medulláris pajzsmirigyrák kezelése és prognózisa. *Magyar Sebészet* 1992. 45. 313-320.
3. Lukács G, Balázs Gy, Molnár P, **Győry F**: A pajzsmirigy occult carcinomája (Klinikopathológiai tanulmány). *Magyar Sebészet* 1992. 45: 321-326.
4. Lukács G, **Győry F**, Juhász F: Differenciált szerkezetű pajzsmirigyrákok recidíváinak prognosztikai jelentősége. *Magyar Sebészet* 1993. 46. 351-359.
5. Lukács G, Miltényi L, Uray É, **Győry F**, Juhász F, Molnár P, Balázs Gy: Interdiszciplináris együttműködés a magasmalignitású pajzsmirigy-tumороk kezelésében. *Magyar Sebészet* 1993. 46. 1-6.
6. Juhász F, Stenszky V, Lukács G, **Győry F**, Lenkey Á: Családvizsgálatok medulláris pajzsmirigyrákokban. *Magyar Sebészet* 1993. 46: 361-367.
7. Lukács GL, Zs-Nagy I, Steiber I, Győry F, Balázs Gy: Relative intranuclear magnesium and phosphorus contents in normal and tumor cells of the human thyroid gland as revealed by energy-dispersive X-ray microanalysis. *Scanning Microscopy* 1996 10: 1191-1200. **IF:1.061**
8. Lukács G, Sáy Z, **Győry F**, Tóth V, Balázs Gy: Distribution of calcitonin containing parafollicular cells of the thyroid in patients with chronic lymphocytic thyroiditis: a clinical, pathological and immunohistochemical study. *Acta Chir Hung* 1997. 36: 204-206.
9. Mezosi E, Bajnok L, **Gyory F**, Varga J, Sztojka I, Szabó J, Galuska L, Leovey A, Kakuk Gy, Nagy E.: The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the differential diagnosis of cold thyroid nodules. *Eur J Nucl Med* 1999. 26: 798-803. **IF: 3.239**
10. Mezosi E, Molnar I, Jakab A, Balogh E, Karanyi Zs, Pákozdy Zs, Nagy P, **Gyory F**, Bajnok L, Leovey A, Kakuk Gy, Nagy VE: Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. *Eur.J Endocrinol* 2000. 143: 479-483. **IF: 2.315**

11. Várkondi E, **Gyóry F**, Nagy A, Kiss I, Ember I, Kozma L: Onkogén-amplifikáció, illetve –deléció és onkoprotein- expresszió immunhisztokémiai vizsgálata papilláris pajzsmirigyrákban. Magyar Onkológia 2001. 45, 5: 424-429.

12. Juhasz F, Kozma L, Stenszky V, **Gyory F**, Lukacs G, Farid NR: Well differentiated thyroid carcinoma is associated with Human Lymphocyte Antigen D-related 11 in Eastern Hungarians. Cancer 2005. 15: 1603-1608 **IF: 4.434**

13. Várkondi E, **Gyóry F**, Nagy A, Kiss I, Ember I, Kozma L: Oncogene amplification and overexpression of oncoproteins in thyroid papillary cancer. In vivo 2005. 19: 465-470.

IF: 0.811

Az egyéb, a témakörben megjelent közlemények impakt faktora:11.86

c. Könyvrészlet:

1. Balázs Gy, Lukács G, Molnár P, **Gyóry F**: Occult Karzinom der Schilddrüse. Eine klinisch-pathologische Studie. In W. Pimpl, G. Galvan, et al.: Struma maligna. Springer Verlag, Berlin 1992. 84-92.

2. Lukács G, Balázs G, Molnár P, Juhász F, **Gyóry F**: Gleichzeitiges Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen und benigner Schilddrüsenerkrankung. In: W. Pimpl, Derzeitiger Stand in Diagnose und Therapie der Struma Maligna Springer Verlag Berlin 1993. 27-37

Kumulatív impakt faktor (abstractok nélkül): 16,245

d. Egyéb, nem pajzsmirigy témakörben megjelent közlemények:

1. Kincses Zs, **Gyóry F**, Juhász F, Kósa Cs, Balázs Gy: Our results in the surgical treatment of gastrointestinal carcinoids. Zeitschrift für Gastroenterologie 1998. 36: 415-428. **IF:0.89**

2. Juhász F, Kincses Zs, **Gyóry F**, Kanyári Zs, Megyeri B, Balázs Gy: Surgical and medical treatment of abdominal carcinoid tumors. 8th World Congress of the International Gastro-Surgical Club Strasbourg (France) .International

Proceedings Division Eds: Bismuth H, Galmiche JP, Huguier M, Jaeck D /Monduzzi Editore/ 1998: 15-18.

3. Juhász F, Kanyári Zs, **Győry F**: Szemlélet és stratégia váltás a jóindulatú mellékvesedaganatok sebészi kezelésében. Laparoszkoós adrenalectomia. Magyar Sebészet 2001. 54: 75-79.

4. Pásztor É, Mikita J, **Győry F**, Szakáll Sz, Décsy J, Péter M: Ectopiás gyomornyálkahártyát tartalmazó Meckel diverticulum felismerése vékonybél passage vizsgálattal. Orvosi Hetilap 1998. 139: 2845-2847.

Impakt faktor: 0,89