

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS

**DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY RÁKOK PROGNOZTIKAI
FAKTORAINAK VIZSGÁLATA**

Dr. Gyóry Ferenc

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

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

**DEBRECEN
2006**

Tartalomjegyzék

1. Rövidítések jegyzéke	2
2. Bevezetés	3
2.1. Irodalmi áttekintés	3
2.2. Célkitűzések	6
3. Betegek és módszerek	7
4. Eredmények	9
4.1. A betegek adatai	9
4.2. TNM stádium	9
4.3. Utánkövetési adatok	11
4.4. Túlélési adatok	12
4.5. Cox regresziós analízis	26
4.6. Az 1971-1984 és 1985-1998 közötti időszak összehasonlítása	27
4.7. A csernobili reaktorbaleset utáni változások	30
5. Megbeszélés	34
5.1. Prognosztikai faktorok, score-rendszerek	34
5.2. Az életkor	40
5.3. A tumor mérete	40
5.4. A nyirokcsomó metastasisok kérdése	41
5.5. A lymphocytás infiltratio	44
5.6. A műtéti típus és a komplettáló műtétek kérdése	46
5.7. Új sebészi technikák	56
5.8. Basedow kór és pajzsmirigy carcinoma együttes előfordulása	56
5.9. Jódellátottság	57
5.10. A csernobili reaktorbaleset hatása	57
6. Összefoglalás, új megállapítások	59
7. Irodalomjegyzék	62
a. Hivatkozott közlemények	62
b. Saját közlemények	73
8. Köszönetnyilvánítás	77

1. Rövidítések jegyzéke

DTC (differentiated thyroid cancer) - differenciált pajzsmirigy carcinoma

FTC (follicular thyroid cancer) - follicularis pajzsmirigy carcinoma

PTC (papillary thyroid cancer) - papillaris pajzsmirigy carcinoma

rhTSH (recombinant human thyroid stimulating hormone) - rekombináns humán pajzsmirigy
stimuláló hormon

MRI - mágneses rezonancia vizsgálat

PET - pozitron emissziós tomográfia

Tg - thyreoglobulin

MRND - módosított radikális nyaki nyirokcsomó dissectio

LD - nyirokcsomó excisio

2. Bevezetés

2.1. Irodalmi áttekintés

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 differenciált pajzsmirigy carcinoma (differentiated thyroid cancer - DTC) a leggyakrabban diagnosztizált endocrin malignus daganat. 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 ¹³¹I kezelés szükségességének megítélésében vannak (1-9).

A kezelés első lépését a műtét jelenti, mely a beteg szempontjából az életminőséget jelentősen befolyásoló szövődmény lehetőségével járhat. Ezek között a n. laryngeus recurrens paresise és a postoperatív hypoparathyreosis említhető meg, mint a legfontosabbak. Ezen szövődmények előfordulási aránya az első műtét alkalmával a legalacsonyabb (10). Ezért a legoptimálisabb helyzet akkor 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 követjük, hogy minden pajzsmirigy carcinomás beteg primer műtétje total thyreoidectomia legyen, hiszen a pre- és intraoperatív diagnosztika külön-külön sem, de együtt sem 100%-os megbízhatóságú (11, 12). Mindemellet a klinikai gyanújelet nem adó, csak a végleges szövettan alapján ismertté váló pajzsmirigy tumorok miatti komplettálás kérdésében is dönteni kell (13, 14).

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 (15, 16). A nem pajzsmirigy indikáció miatt végzett, valamint szűrő jellegű nyaki ultrahang vizsgálatok számának növekedésével egyre több, elsősorban korai stádiumú papillaris carcinoma kerül felfedezésre. Emiatt a differenciált pajzsmirigy carcinoma előfordulása, valamint spektruma is változik. Európában kb. 200 000-re becsülik a

differenciált pajzsmirigy carcinoma miatt kezelt betegek számát. Ez meglehetősen nagy számú populáció, melynek 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 kimagaslóan jó, hosszú távú túlélés gazdasági megfontolásokat is felvet. 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 (pl. ezen idő alatt a betegek egy része keresőképtelen lehet a panaszok miatt) (17, 18).

A betegek csaknem 90%-a az éves fizikális vizsgálat, UH, labor kontroll mellett panasz és recidiva mentes. A fennmaradó 10% gondozása részletesebb kivizsgálást igényel. Ezen betegcsoport kiválasztásában segít az, ha a betegeket már a műtét előtt a rendelkezésre álló adatok, prognosztikai faktorok alapján különböző csoportokba sorolhatjuk. Az ideális cél az lenne, hogy a betegek 100 %-a hosszú túléléssel rendelkezzen. Ezt a mai ismereteinkkel, és kezelési lehetőségeinkkel még nem tudjuk megvalósítani. Kutatások folynak világszerte annak érdekében, hogy minél pontosabb, specifikusabb diagnosztikai módszerek legyenek egyre szélesebb körben elérhetőek mint a szérum thyreoglobulin szint mérés (Tg), computer tomographia (CT), pozitron emissziós tomographia (PET), illetve a kettő kombinációja (PET-CT), a rekombináns humán pajzsmirigy stimuláló hormon (rhTSH) alkalmazása, vagy keringő thyreoglobulin pozitív sejtek kimutatása (19-24). Ezen módszerekkel a további kezelést igénylő betegeket lehet kiválasztani. Másrészt a kezelés területén is újabb lehetőségek után kutatnak, hogy minél kevesebb mellékhatással járó, minél specifikusabb kezelési módok legyenek elérhetőek (25, 26).

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 méret, nyirokcsomó metastasis, és távoli áttétet 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 (27-42).

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 infiltratioja. A lymphocytás infiltratio és pajzsmirigy carcinoma közötti lehetséges összefüggés nem teljesen tisztázott. A szerzők többsége a chronicus thyreoiditist kedvező prognosztikai faktornak írta le (39, 43-46), bár vannak szerzők, akik szerint az emelkedett TSH, illetve pajzsmirigy ellenes antitest szint a malignus elváltozás kifejlődését elősegíti (47, 48). Anyagunkban a szövettani metszetek átnézése kapcsán a kísérő lymphocytás infiltratiót is újraértékeltek, és a betegek prognózisával korreláltattuk.

A mérsékelt jódszint hatását a fentebb említett faktorokra kevesen vizsgálták azon túlmenően, hogy a follicularis carcinoma aránya jódszint esetén megnő (49-54).

Az ionizáló sugárzás hatását a pajzsmirigy carcinoma kialakulásában, mint etiológiai faktort többen is vizsgálták, melynek aggodalommal teli aktualitását a csernobili atomerőmű 1986-ban bekövetkezett katasztrófája adta. Magyarország keleti része közvetlenül szomszédos Ukrajnával, emiatt a baleset a lakosságban nagy riadalmat keltett. Azóta sem csökkent az érdeklődés az iránt, hogy milyen hatással volt és van a sugárexpozíció a pajzsmirigy betegségek keletkezésére (55-57).

2.2. Célkitűzések

Munkám során az alábbi kérdésekre kerestem választ:

1. Milyen prognosztikai faktorok figyelhetők meg a differenciált pajzsmirigy carcinomás betegeinkben 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. jódehianyosság
2. Milyen a prognózis a tumor és a lymphocytás thyreoiditis együttes előfordulása esetén?
3. Van-e a jódehianyosság 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 a komplettáló műtétek során?

3. Betegek és módszerek

A Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum I.sz. Sebészeti Klinikáján 1971 és 1998 között 492 beteg került műtétre 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 (58).

A papillaris carcinoma follicularis variánsát a papillaris carcinomákkal együtt, míg a Hürthle-sejtes carcinomát a follicularis csoporttal együtt értékeltük szövettani besorolásuk, klinikai viselkedésük alapján (59, 60).

A lymphocytás infiltratio mértékét külön értékeltük a tumorban, a tumor közvetlen környezetében, valamint ugyanazon pajzsmirigyben a daganattól távoli tumormentes területen. A lymphocytás infiltratio fokát az alábbiak szerint értékeltük:

- 0- jelentéktelen számú lymphocytá
- 1- minimális diffúz lymphocytás infiltratio és/vagy kis lymphocytas focusok
- 2- nagy lymphocytás focusok diffúz infiltrációval, vagy anélkül
- 3- diffúz kifejezett infiltratio centrum germinativummal

A 3-as fokú infiltratio tulajdonképpen a Hashimoto thyreoiditisnek megfelelő szövettani képet mutatta (43, 45, 61-63).

Retrospektív feldolgozásunk során a tumor méretét, a nyirokcsomó és távoli metastasist, a 40 év feletti kort, a nemet, a műtéti radikalitást, multifocalitást, a lymphocytás infiltratiót, valamint a jódeállottságot, 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 jódeállatottság mértékét a beteg lakóhelye szerinti ivóvíz jódtartalma alapján állapítottuk meg, mivel korábbi adatok arra utalnak, hogy Magyarországon a jódeállatottság az ivóvíz jódtartalmától függ. Az ivóvíz jódtartalma alapján 3 csoportot alkottunk (50, 51):

- jó jódeállatottság >50 µg/l
- közepes jódeállatottság 10-50 µg/l
- alacsony jódeállatottság <10 µg/l

Megvizsgáltuk azt, hogy a jódeállatottság befolyásolja-e a túlélést, illetve a papillaris és follicularis carcinomák előfordulási arányát (50, 51).

A túlélési görbéket a Kaplan-Meier módszer szerint készítettük, csak a tumorspecifikus halálozást vettük figyelembe, majd Cox regressziós analízist végeztünk. A statisztikai számításokat és a túlélési görbéket az SPSS for Windows program segítségével végeztük.

A betegek TNM stádiuma szerinti megoszlását, valamint a műtéti típus változását a vizsgált periódusban úgy elemeztük, 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 után 1989 és 1995-ből, összesen 1226 beteg esetét. Összehasonlítottuk a különböző szövettani szerkezetű carcinomák előfordulási arányát, kormegoszlását. A benignus patológiás elváltozások közül vizsgáltuk a degenerált struma, a Basedow-kór, a chronicus lymphocytás thyreoiditisek, az adenomák számát, kerestük a patológiás elváltozásokat, mint az atípusos adenoma, Hürthle-sejtes adenoma, cystadenoma, papilla képzés, onkocytás transzformáció (56, 57, 64).

4. Eredmények

4.1. A betegek adatai

A DEOEC I.sz. Sebészeti Klinikán 386 beteget műtöttünk papillaris carcinoma miatt (átlagéletkor: 42.7±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 (**1. táblázat**).

1.táblázat A betegek adatai

	Papillaris carcinoma	Follicularis carcinoma
Betegek száma	386	106
Átlagéletkor (év)±SD	42.7±16.0	48.5±14.8
Férfi:nő arány	1:4.7	1:4.3
5 éves túlélés	92.1%	89.3%
10 éves túlélés	87.9%	78.2%
15 éves túlélés	87.1%	78.2%
20 éves túlélés	84.0%	78.2%

A két betegcsoport túlélését összehasonlítva a papillaris carcinoma miatt műtött betegek túlélése minden követési időpontban jobb volt, de a különbség statisztikailag nem volt szignifikáns (**1. ábra**).

4.2. TNM stádium

A betegek TNM szerinti megoszlását a **2. táblázat** mutatja. A papillaris csoportban a 386 betegből 123-nak (32.9%) T₁ stádiumú, 1 cm-nél kisebb carcinomája volt. Az 1 és 4 cm

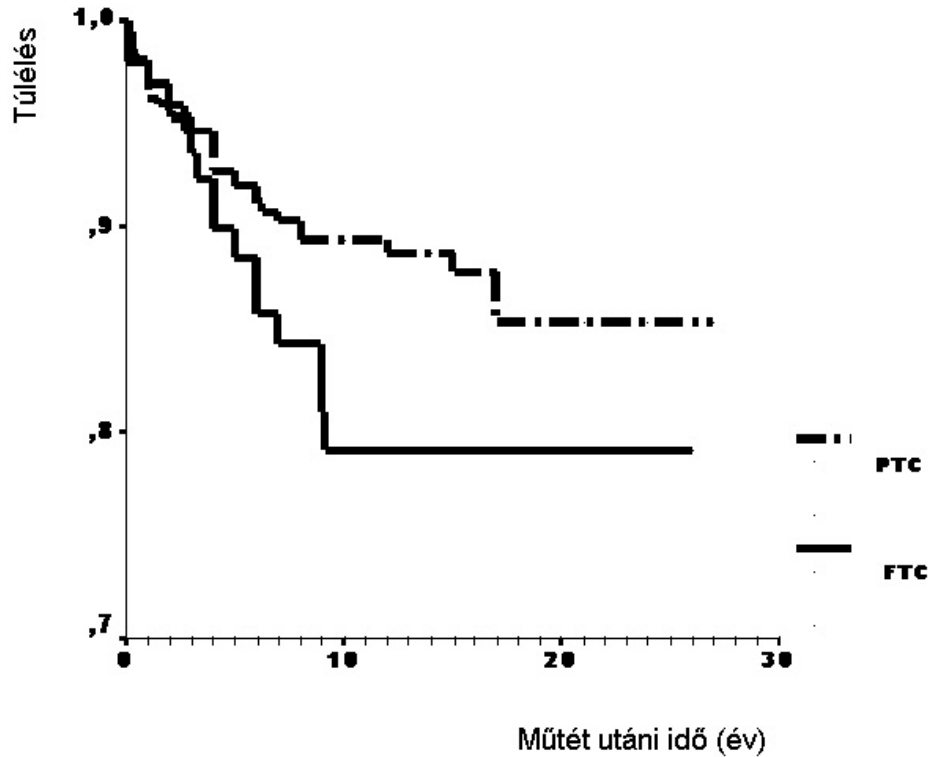
közötti nagyságú T₂ tumorral rendelkező betegek voltak a legtöbben (46.6%). A 4 cm feletti de a pajzsmirigy tokját át nem törő T₃ tumort a betegek 10.6%-ban, a környezetre is ráterjedő, extrathyreoidealis T₄ tumort pedig 10.9%-ban találtunk.

A follicularis csoportban, szemben a papillaris carcinomával, csak a betegek 11.3%-nak volt T₁ stádiumú tumora. A betegek csaknem felének (49.1%-nak) T₂, 24.5%-nak T₃ stádiumú tumora volt. Extrathyreoidealis (T₄) tumor 15.1%-ban fordult elő.

A metastasisok helye és aránya lényegében a szokásos előfordulási arányokat mutatta és az alábbiak szerint oszlott meg. 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} stadiumú 26 betegnek. A follicularis carcinoma elsősorban távoli (csont, tüdő) áttétet adott, az általunk vizsgált betegek 10.4%-ban. Pozitív nyaki nyirokcsomó 9.4%-ban fordult elő. A papillaris csoportban a 13 távoli metastasis közül 9 tüdő, 3 csont, 1 pedig egyéb (agyi) lokalizációjú. A follicularis csoportban 3 betegnek tüdő, 6 betegnek csont, 1 betegnek tüdő és csont metastasisa volt egyidejűleg, míg további 1 betegnek egyéb (bőr) áttéte volt.

2. táblázat A betegek megoszlása a TNM stádium szerint

	Papillaris carcinoma		Follicularis carcinoma	
	N	%	N	%
T ₁	123	32.9	12	11.3
T ₂	180	46.6	52	49.1
T ₃	41	10.6	26	24.5
T ₄	42	10.9	16	15.1
N ₀	252	65.3	96	90.6
N _{1a}	108	28.0	9	8.5
N _{1b}	26	6.7	1	0.9
M ₀	373	96.6	95	89.6
M ₁	13	3.4	11	10.4



1. ábra Papillaris (PTC) és follicularis (FTC) carcinomás betegek túlélése (p=0.10)

4.3. Utánkövetési adatok

A papillaris csoportban 386 betegből 368 utánkövetési adata állt a rendelkezésünkre. 38 beteg halt meg az alaptergység következtében. Ebből 3 betegnek T_4M_1 stádiumú tumora, 6-nak távoli metastasisa ($T_{1-3}M_1$), további 18-nak pedig extrathyreoidealis (T_4M_0) tumora volt.

A follicularis csoportban a 106 betegből 96-ot tudtunk követni. A 16 meghalt beteg közül 4 a T_4M_1 stádiumú csoportba tartozott. További 5-nek ismert volt a távoli metastasisa ($T_{2-3}M_1$) a műtét idején, valamint 3 beteg T_4M_0 stádiumú volt. A follicularis csoportban az összes tumor okozta halál az utánkövetés első évtizedében következett be (**3. táblázat**).

3. táblázat A tumor miatt meghalt betegek T és M stádium szerinti megoszlása

	Papillaris carcinoma			Follicularis carcinoma		
	M ₀	M ₁	Összesen	M ₀	M ₁	Összesen
T ₁	3	2	5	-	-	-
T ₂	8	3	11	3	1	4
T ₃	-	1	1	1	4	5
T ₄	18	3	21	3	4	7
Összesen	29	9	38	7	9	16

4.4. Túlélési adatok

A Kaplan-Meier túlélési görbék alapján a 40 év feletti kor (papillaris $p < 0,0001$ follicularis $p = 0,046$), az extrathyreoidealisan terjedő tumor (papillaris $p < 0,0001$ follicularis $p < 0,0001$), távoli áttét (papillaris $p < 0,0001$ follicularis $p < 0,0001$), nyirokcsomó metastasis (papillaris $p = 0,01$ follicularis $p = 0,046$), az infiltráló tumor az encapsulálttal szemben (papillaris $p = 0,02$) 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 jódeallátottság és a lymphocytás infiltratio nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést (**4. táblázat**).

4.4.1. A beteg neme

A papillaris csoportban a 318 nőbetegből 30, a 68 férfibetegből 8 halt meg a tumor miatt, míg a follicularis csoportban a 86 nő közül 11, a 20 férfi közül 5 halt meg. A túlélési különbség egyik csoportban sem volt szignifikáns (**2. ábra**).

4.4.2. Az életkor

A 40 év alatti kor mind a papillaris, mind a follicularis csoportban szignifikánsan jobb túléléssel járt (**3. ábra**).

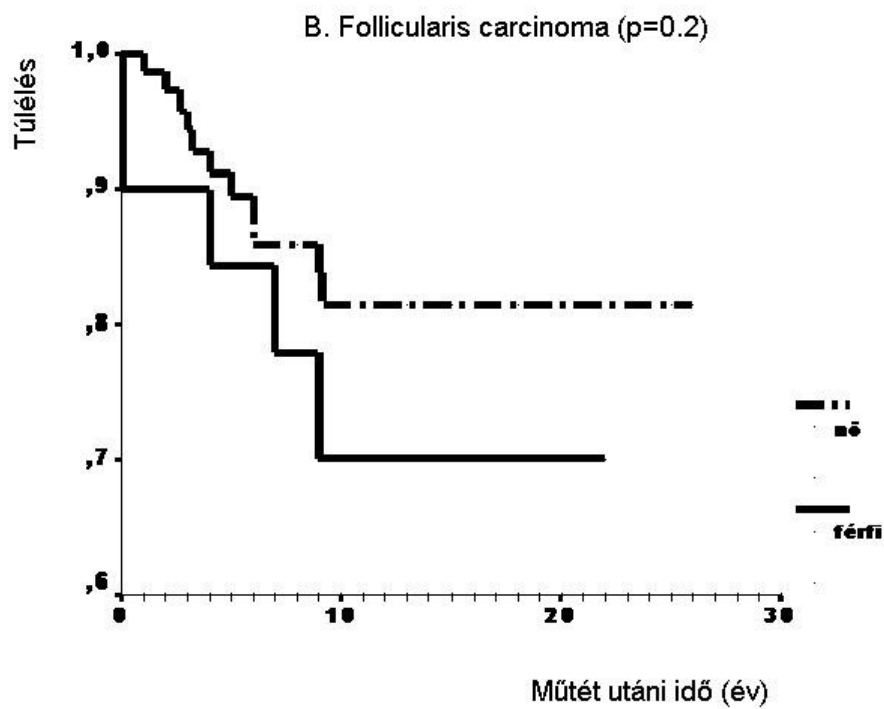
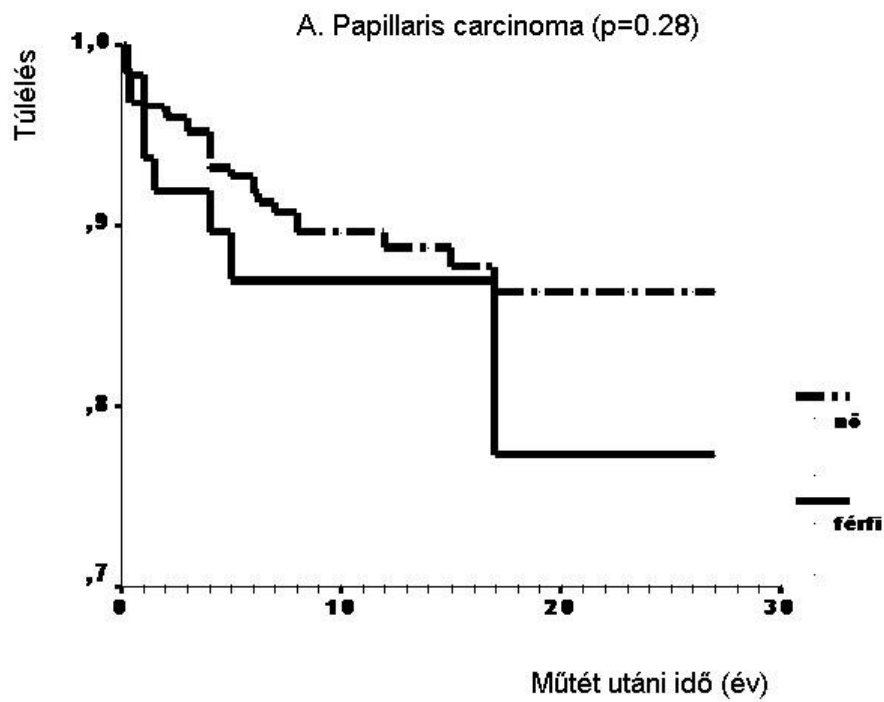
4. táblázat Papillaris és follicularis carcinomás betegek túlélési faktorai
(Kaplan-Meier görbe p értéke)

	Papillaris carcinoma	Follicularis carcinoma
Nem	0.28	0.20
Kor	<0.0001	0.046
Tumor méret	0.48	0.20
T ₁₋₂₋₃₋₄	<0.0001	<0.0001
Met.	<0.0001	<0.0001
Ny.cs.	0.01	0.046
Lymph. infiltr.	0.37	0.29
Műtét	0.47	0.11
Multifocalitas	0.47	0.60
Encaps.	0.05	0.08
Jód	0.66	0.70

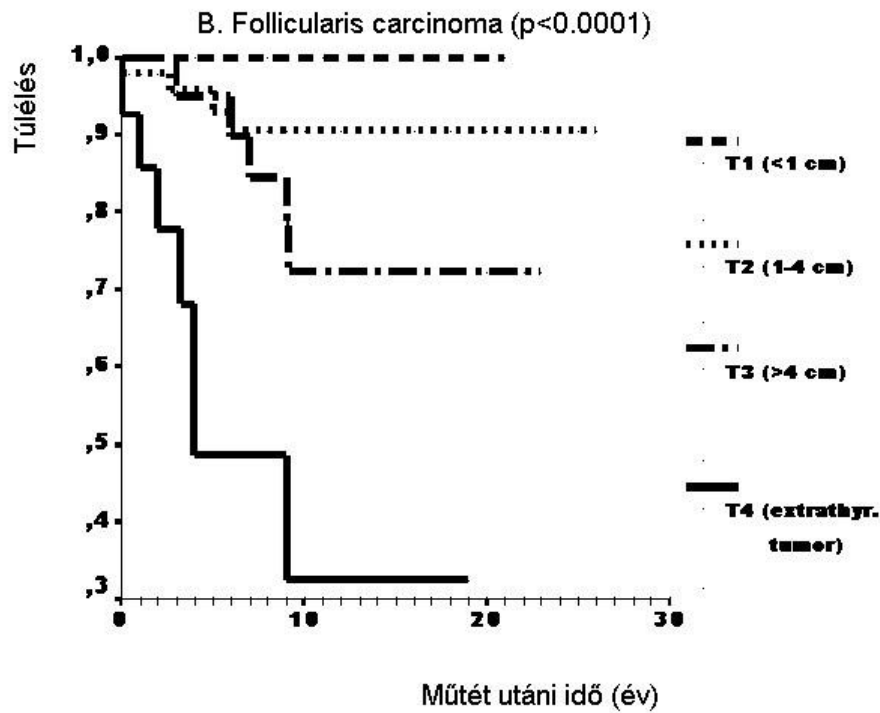
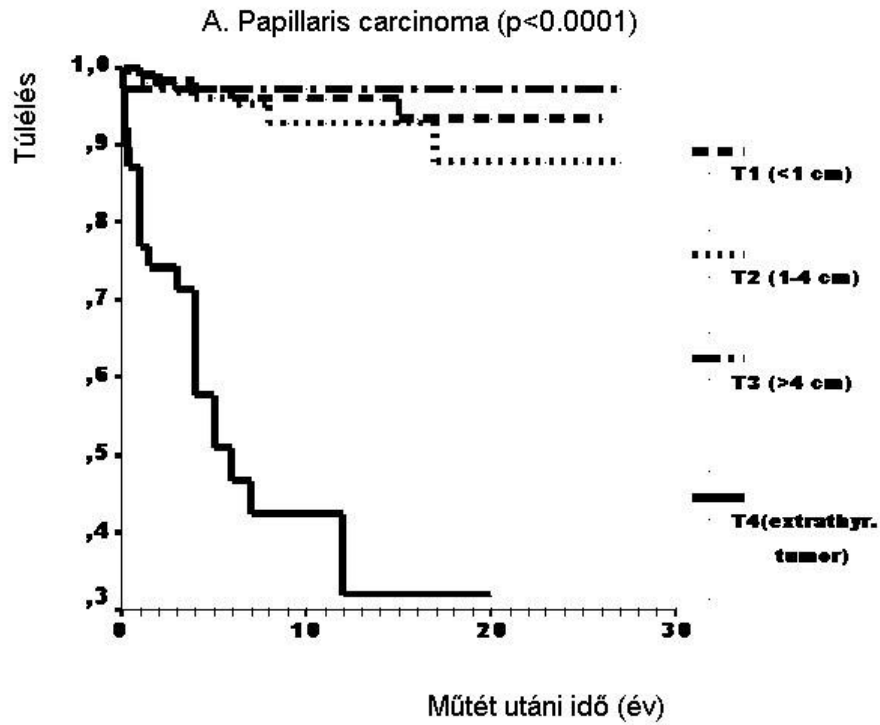
Jód –jódeállatottság; **Kor** – a beteg kora (40 év alatt és felett); **Lymph. infiltr.**- lymphocytás thyreoiditis; **Met** - távoli metastasis; **Multifocalitas** – multifocalis tumor; **Műtét**- sebészi beavatkozás (total vagy near total thyreoidectomia összehasonlítva a near total thyreoidectomiánál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

4.4.3. Tumor méret

A Kaplan-Meier túlélési görbén látható, hogy a műtét idején T₄ stádiumú, szervhatáron túl terjedő tumorral rendelkező betegek túlélési görbéje szignifikánsan rosszabb, mint a T₁, T₂, T₃ stádiumúaké mind a papillaris, mind a follicularis csoportban. A T₄ stádiumú betegek műtéte gyakran csak palliatív volt. Ha a T₄ stádiumú betegeket kivesszük az összehasonlításból, a T₁, T₂, T₃ stádiumú betegek túlélése között már nincs szignifikáns különbség (papillaris carcinoma p=0.48, follicularis carcinoma p=0.20) (**4. ábra**).



2. ábra A betegek túlélése a nemük szerint: (A) papillaris carcinoma, (B) follicularis carcinoma



4. ábra A betegek túlélése a tumor mérete szerint: (A) papillaris carcinoma, (B) follicularis carcinoma

4.4.4. Távoli metastasis

A papillaris carcinomás csoportban 13, a follicularis 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 papillaris, mind a follicularis csoportban szignifikánsan rosszabb túléléssel járt (**3. és 5. táblázat, 5. ábra**).

5. táblázat A betegek túlélése távoli metastasisal (M_1) és anélkül (M_0); átlag \pm SD

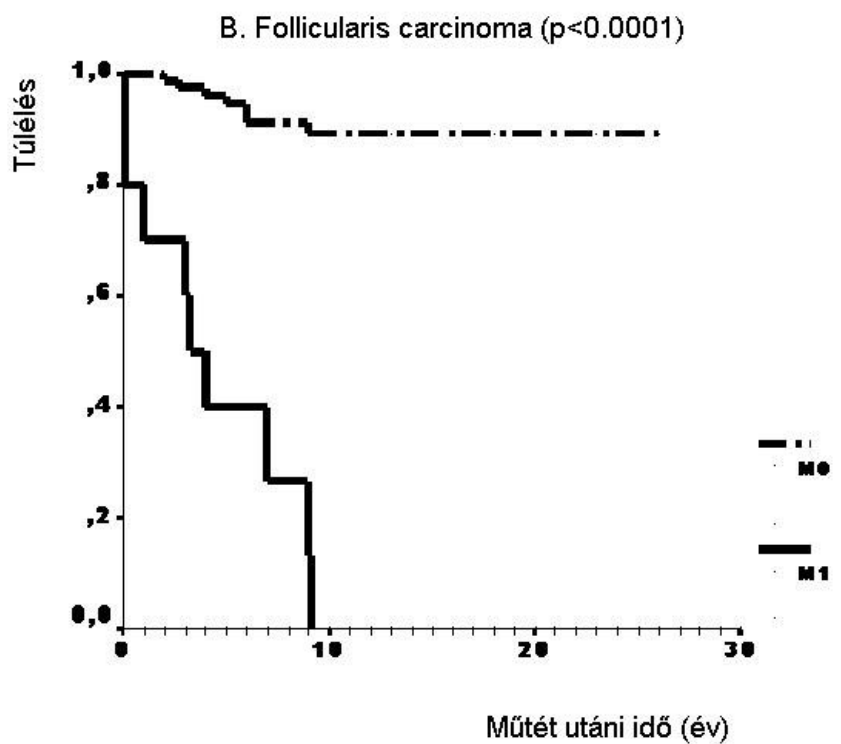
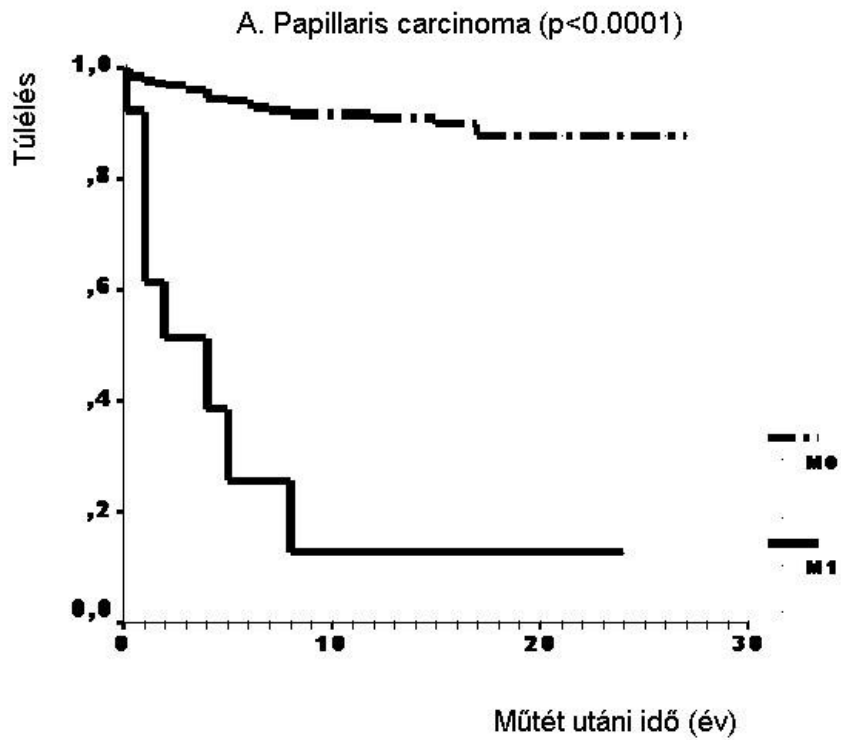
	Papillaris carcinoma	Follicularis carcinoma
M_1	3.9 \pm 6.4 év	4.3 \pm 3.4 év
M_0	9.8 \pm 6.9 év	10.3 \pm 7.0 év

4.4.5. Nyirokcsomó metastasis

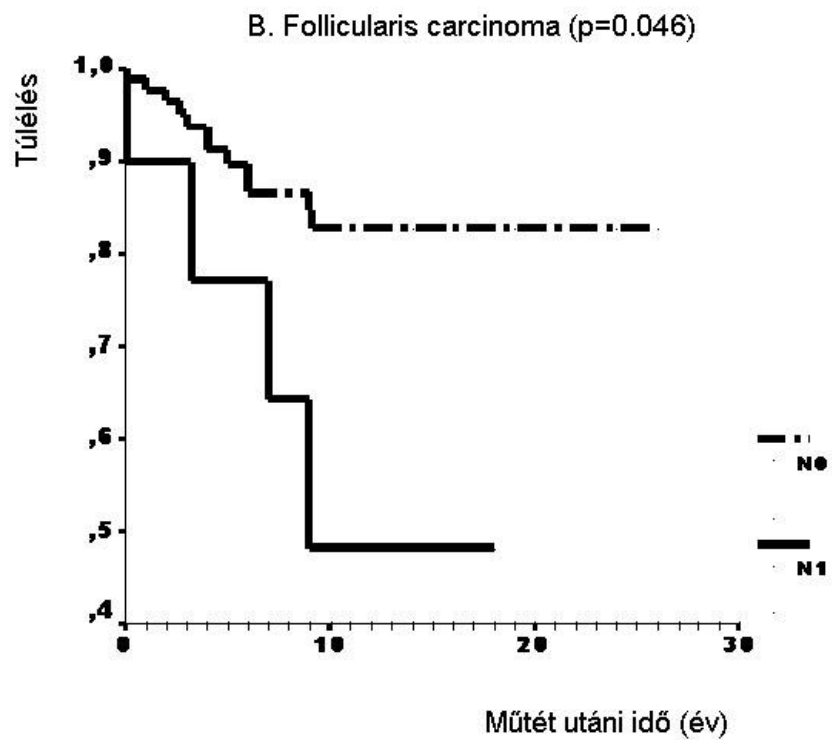
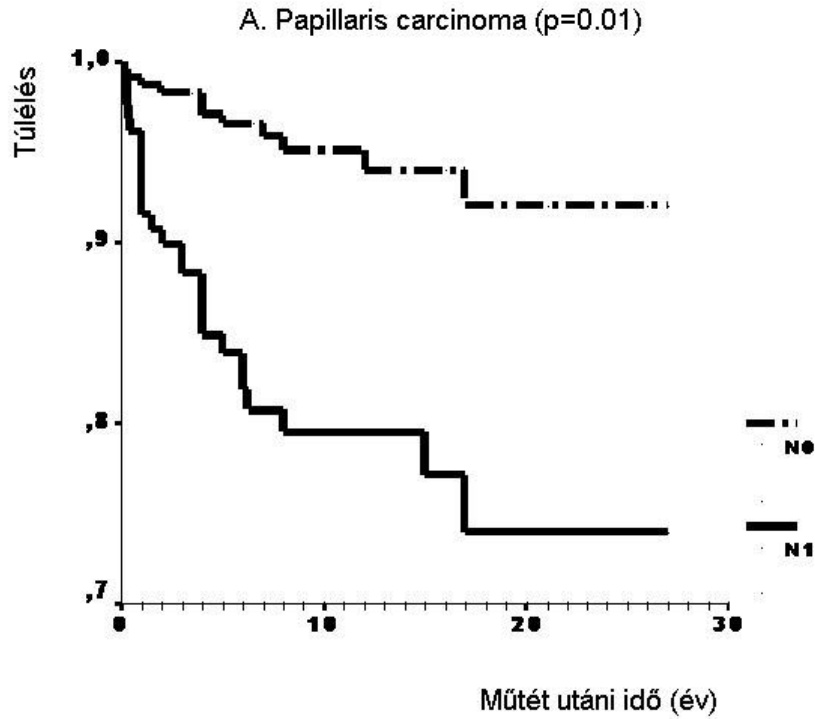
Vizsgálatunk során a nyirokcsomó metastasis jelenléte mind a papillaris carcinomas, mind a follicularis carcinomás csoportban szignifikánsan befolyásolta a túlélést. A papillaris csoportban a nyirokcsomó metastasisal rendelkező 134 beteg közül 26, míg a 252 nyirokcsomó negatív közül csak 12 halt meg. A follicularis csoportban a 10 N_1 stádiumú beteg közül 4, míg a 96 N_0 stádiumú beteg közül 12 halt meg (**6. ábra**).

4.4.6. Lymphocytás infiltratio

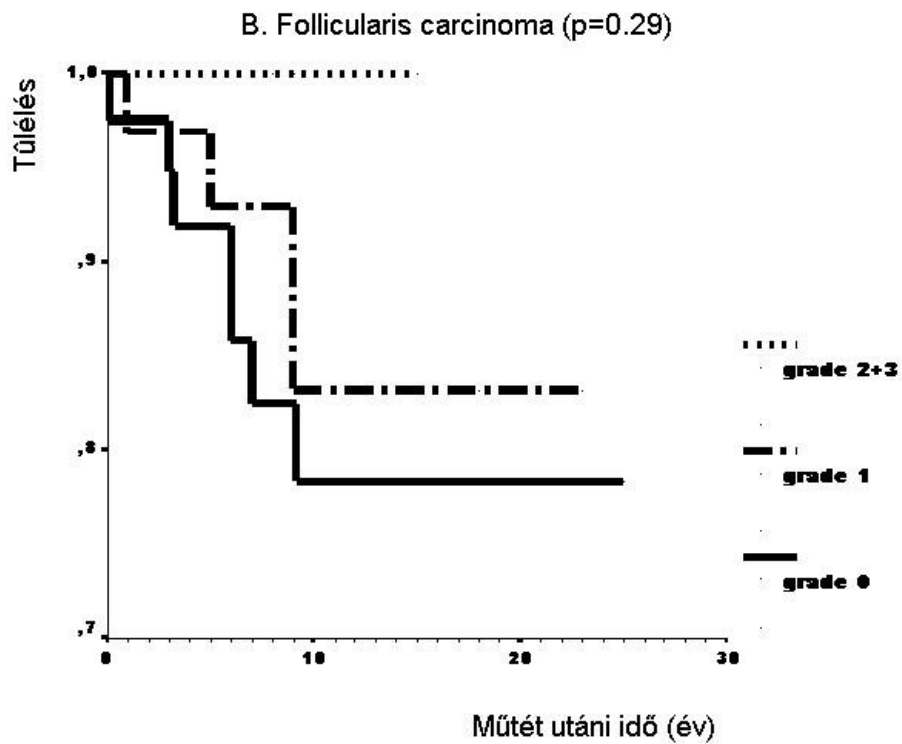
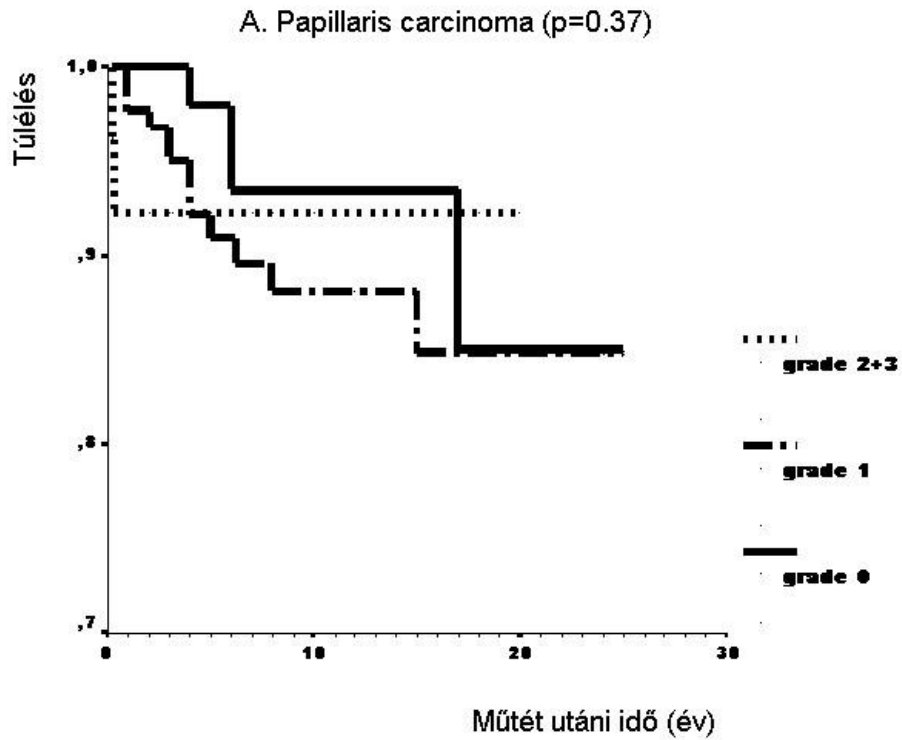
Vizsgálataink szerint a lymphocytás infiltratio mértéke a tumormentes területen volt a legkifejezettebb, ezt követte a tumor közvetlen környezete, a legkisebb mértékben a tumorban fordult elő. Ez a csökkenő tendencia szignifikánsan jellemzőbb volt a follicularis carcinomára, mint a papillarisra ($p < 0.0001$), melyben a három helyen értékelt lymphocytás infiltratio több esetben megegyezett. A tumorban látott lymphocytás infiltratio legmagasabb értéke a papillaris csoportban 3-as, a follicularisban 2-es volt. A papillaris csoportban 2 betegnek volt csak 3-as fokozatot elérő lymphocytás infiltratiója, ezért a további elemzés során a 2-es és 3-as csoportot összevonva vizsgáltuk. A lymphocytás infiltratio jelenléte valamivel jobb prognózist eredményezett mind a papillaris, mind a follicularis csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns (**7. ábra**).



5. ábra A betegek túlélése a távoli áttét jelenlététől függően: (A) papillaris carcinoma, (B) follicularis carcinoma



6. ábra A betegek túlélése a nyirokcsomó metastasis jelenlététől függően: (A) papillaris carcinoma, (B) follicularis carcinoma



7. ábra A betegek túlélése a lymphocytas infiltratiótól függően: (A) papillaris carcinoma, (B) follicularis carcinoma

4.4.7. A műtéti típus szerepe

A 386 papillaris carcinomás 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 follicularis carcinomás 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 (**6. táblázat**). Vizsgálatunk során a total és near total thyreoidectomián átesett betegeket egy csoportba vettük. Az ennél kisebb radikalitású műtéten átesett betegeket (lobectomia, kétoldali subtotalis resectio, enucleatio) külön csoportként vizsgáltuk. Az inoperabilis eseteket nem vettük figyelembe a túlélési görbe elkészítésekor. A túlélési görbe alapján a két csoport között 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 (**8. ábra**).

4.4.8. Szövettani jellegzetességek

a. Multifocalitas

A papillaris carcinoma multifocalis formában jelentkezett 128 betegen (33.2%), míg a follicularis csoportban 19 betegen (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 residualis tumort mutatott ki. Ezzel szemben a 258 soliter tumor miatt végzett műtétből 52 volt komplettált, itt csak 7 esetben észleltünk residualis tumort. A különbség χ^2 próbával szignifikáns volt ($p < 0.05$), ami a radikális műtéti megoldás fontosságát támasztja alá (**7. táblázat**).

b. A tumor encapsulált formája

A szövettani vizsgálat szerint a tumor encapsulált volt a papillaris carcinomák közül 40 esetben (10.4%), míg a follicularis csoportban 32 betegen (30.2%). A Kaplan-Meier túlélési görbe szerint a papillaris csoportban szignifikánsan jobb volt a túlélés az encapsulált tumorral rendelkező betegek esetén (**9. ábra**).

6. táblázat Műtéti típusok megoszlása a betegek tumor stádiuma szerint (zárójelben a T₄ stádiumú palliatív műtéten átesett betegek száma)

a. Papillaris carcinoma

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄ (pall.)	Összesen
TT	26	48	14	8 (2)	96
NT	51	86	14	15 (3)	166
Lx	18	20	8	13 (9)	59
Rs	28	26	5	3 (1)	62
Biopsia	-	-	-	3	3
Összesen	123	180	41	42	386

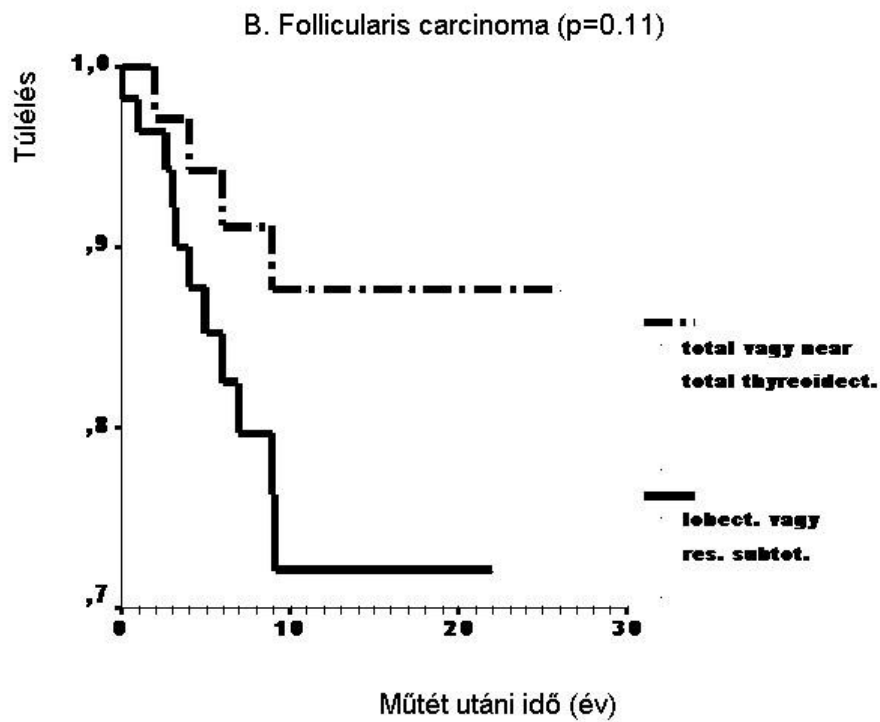
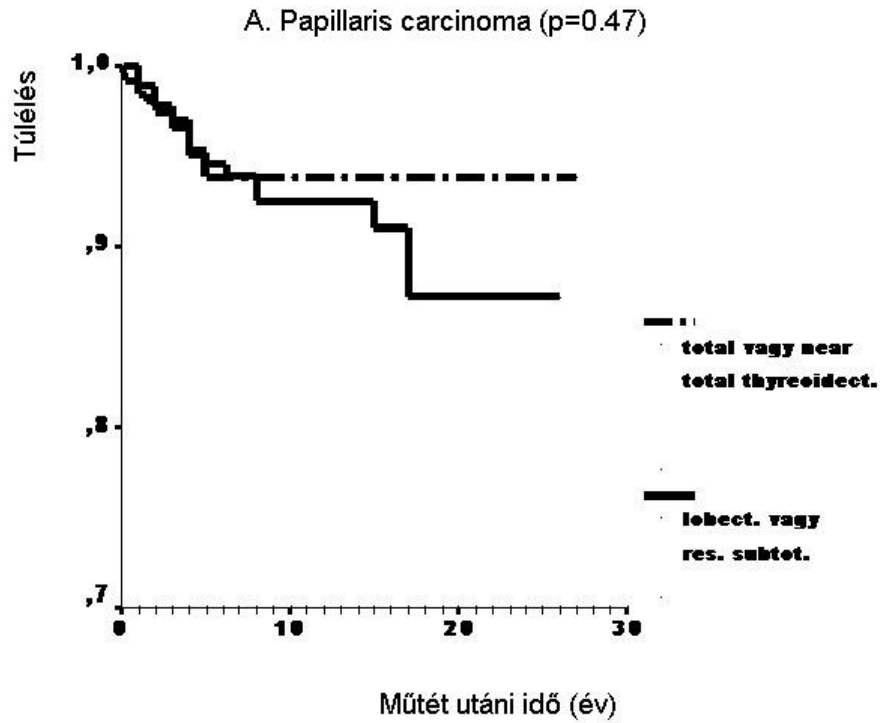
b. Follicularis carcinoma.

	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄ (pall.)	Összesen
TT	2	18	4	3	27
NT	4	15	9	6	34
Lx	2	7	8	3 (2)	20
Rs	4	12	5	3	24
Biopsia	-	-	-	1	1
Összesen	12	52	26	16	106

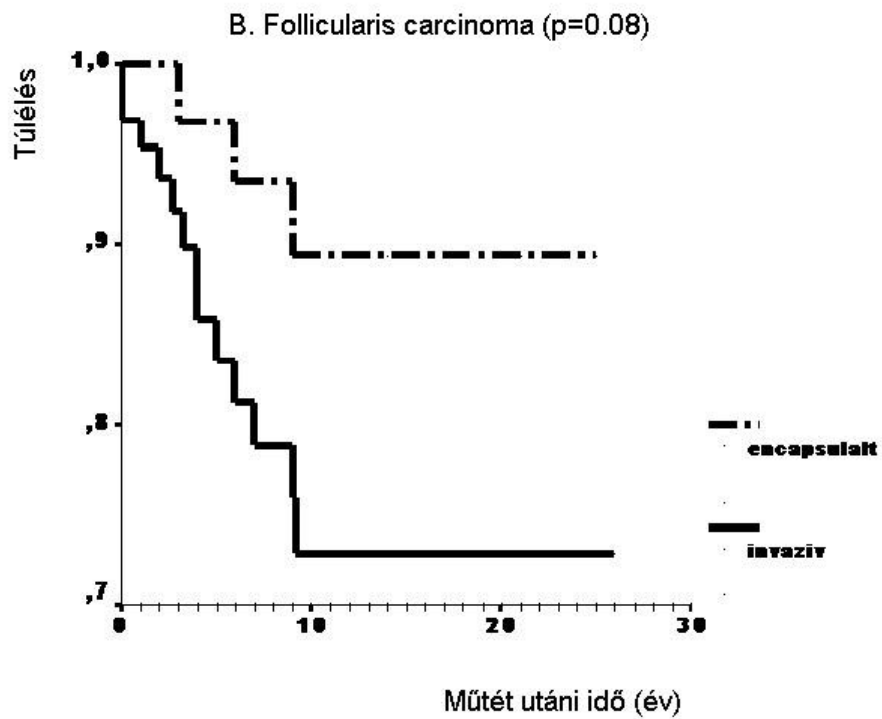
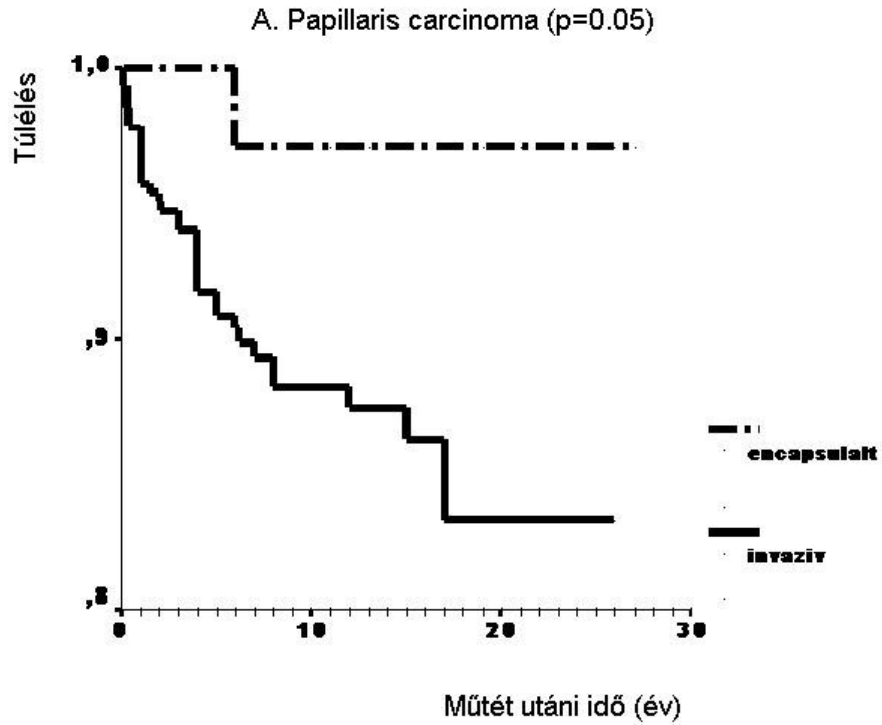
TT- total thyreoidectomia; **NT**- near total thyreoidectomia; **Lx**- lobectomia; **Rs**- kétoldali, vagy egyoldali subtotalis resectio; **pall** - palliatív műtét

7. táblázat Multifocalis és soliter papillaris carcinomák komplettáló műtéte során talált residualis tumorok

	Multifocalis carcinoma	Soliter carcinoma
Műtétek száma	28	52
Residualis tumor	16 (57%)	7 (13%)



8. ábra A betegek túlélése a műtéti típustól függően: (A) papillaris carcinoma, (B) follicularis carcinoma



9. ábra A betegek túlélése a tumor encapsulált vagy invazív típusától függően: (A) papillaris carcinoma, (B) follicularis carcinoma

4.4.9. Jódellátottság

A jódellátottság, melyet a lakóhely szerinti víz jódtartalma alapján állapítottunk meg, nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést sem a papillaris (p=0.66), sem a follicularis (p=0.7) csoportban. A jódellátottság növekedésével a papillaris carcinoma előfordulása szignifikánsan megnőtt (χ^2 próba p=0.05, **8. táblázat**).

8. táblázat A papillaris és follicularis carcinoma előfordulása a jódellátottság alapján (p=0.05)

Ivóvíz jód tartalma	összes beteg	Papillaris carcinoma	%	Follicularis carcinoma	%
< 10µg/l	33	21	63.6%	12	36.4%
10-50µg/l	308	236	76.6%	72	23.4%
> 50µg/l	105	92	87.6%	13	12.4%

4.5. Cox regresziós analízis

Azon faktorokat, melyek független változóként szignifikánsan befolyásolták a túlélést, Cox regressziós analízissel is megvizsgáltuk. Ennek során a papillaris csoportban a 40 év feletti kor (p=0.002), a pT₄ stádiumú tumor (p<0.0001), a távoli áttét (p<0.0001) a nyirokcsomó metastasis (p<0.0001), míg a follicularis csoportban a kor (p=0.011), az extrathyreoidealis terjedés (p=0.003), és a távoli áttét (p<0.0001) bizonyult szignifikáns prognosztikai faktornak. A nyirokcsomó metastasis ebben a csoportban nem érte a szignifikancia szintet (**9. táblázat**).

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

	Papillaris carcinoma	Follicularis carcinoma
Kor	0.002	0.011
pT ₄	<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

4.6. Az 1971-1984 és 1985-1998 közötti időszak összehasonlítása

Az 1971 és 1998 között kezelt betegeinket két csoportra bontva is elemeztük: az 1971 és 1984 közötti és az 1985 és 1998 közötti időszakot külön vizsgáltuk. Az első periódusban 150, míg a másodikban 236 papillaris carcinoma műtét történt, míg a follicularis betegek száma csökkent a második periódusban. A betegek tumor stádiumának megoszlását a **10. táblázat** mutatja be. Megfigyelhető, hogy a follicularis carcinomás csoportban az 1985 és 1998 közötti időszakban a korai T₁ és T₂ stádiumú betegek aránya nőtt, míg a papillaris carcinomás csoportban ez az arány nem változott, mialatt az össz betegszám jelentősen nőtt. A nyirokcsomó metastasisok aránya a papillaris csoportban 40.7 %-ról 30.9 %-ra csökkent. A follicularis csoportban is csökkent az N₁ stádiumú betegek száma: 7 illetve 3 eset fordult elő a két időszakban. A follicularis carcinoma biológiai viselkedése alapján a nyirokcsomó metastasis előfordulása kevésbé jellemző (**11. táblázat**). Az 1985-1998 közötti időszakban kevesebb távoli metastasis fordult elő mind a papillaris, mind a follicularis csoportban, de a különbség nem volt szignifikáns (**12. táblázat**).

10. táblázat A betegek tumor stádiumának megoszlása 1971-1984 és 1985-1998 között

a. Papillaris carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
T ₁	55	36.7	68	28.8	123
T ₂	64	42.7	116	49.2	180
T ₃	18	12.0	23	9.7	41
T ₄	13	8.7	29	12.3	42
Összesen	150	100	236	100	386

b. Follicularis carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
T ₁	3	5.5	9	17.6	12
T ₂	24	43.6	28	54.9	52
T ₃	21	38.2	5	9.8	26
T ₄	7	12.7	9	17.6	16
Összesen	55	100	51	100	106

11. táblázat A betegek nyirokcsomó metastasisainak előfordulása 1971-1984 és 1985-1998 között

a. Papillaris carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
N₀	89	59.3	163	65.3	252
N_{1a+b}	61	40.7	73	30.9	134
Összesen	150	100	236	100	386

b. Follicularis carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
N₀	48	87.3	48	94.1	96
N_{1a+b}	7	12.7	3	5.9	10
Összesen	55	100	51	100	106

12. táblázat A betegek távoli metastasisainak előfordulása 1971-1984 és 1985-1998 között

a. Papillaris carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
M₀	141	94.0	232	98.3	373
M₁	9	6.0	4	1.7	13
Összesen	150	100	236	100	386

b. Follicularis carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
M₀	47	85.5	48	94.1	95
M₁	8	14.5	3	5.9	11
Összesen	55	100	51	100	106

4.7. A csernobili reaktorbaleset utáni változások

Az atomkatasztrófa hatásának vizsgálatára két évjáratot a baleset előtti időszakból (1981 és 1985, I. csoport), kettőt az azt követő időszakból (1989 és 1995, II. csoport) elemeztünk. Összesen 1226 benignus és malignus pajzsmirigy elváltozással műtétre került beteg adatait dolgoztuk fel. Az I. csoportban 531 beteg, a II. csoportban 695 beteg került műtétre, a férfi-nő arány 1:14 illetve 1:10 volt (**13. táblázat**).

13. táblázat A csernobili katasztrófa előtt és után vizsgált betegek megoszlása

Időszak	Év	Férfi	Nő	Összesen
I. Csernobil előtt	1981	15	246	261
	1985	20	250	270
	Összesen	35	496	531
II. Csernobil után	1989	24	338	362
	1995	38	295	333
	Osszesen	62	633	695

A carcinomák előfordulási aránya nem növekedett szignifikánsan a katasztrófa után (9.9 %-ról 11.2 %-ra), ezen belül azonban a papillaris szerkezetűek aránya szignifikánsan nőtt, 54.5 %-ról 77.7 %-ra ($p < 0.05$). Parallel viszont csökkent a follicularis típusú carcinomák aránya 30.9 %-ról 13.2 %-ra ($p < 0.05$). A carcinomák kor szerinti megoszlásában szintén szignifikáns különbséget találtunk, több volt a gyermekkori és fiatalkori carcinomák száma ($p < 0.05$), míg a 30 éven túli korosztálynál szignifikáns különbség nem volt (**14. táblázat**).

Az adenomák arányában egyik formánál sem volt a különbség szignifikáns, míg a papillaképződésben és az onkocytás transzformációban igen ($p < 0.05$). A csernobili katasztrófa után szignifikánsan megnőtt a lymphocyták jelenléte a pajzsmirigyben ($p < 0.05$), valamint a Hashimoto-thyreoiditisek száma ($p < 0.01$). A műtött struma nodosa illetve Basedow-kór számában szignifikáns eltérést nem találtunk (**15. táblázat**).

14. táblázat Pajzsmirigy carcinomák száma a csernobili katasztrófa előtt és után korcsoportonként

Időszak	Korcsoportok (év)						Összesen
	<20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60	
I. Csernobil előtt	1	9	15	12	7	9	53
II. Csernobil után	4	18	16	17	11	12	78
p	<0.05	<0.05	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

p - szignifikancia szint; n.s. – nem szignifikáns

15. táblázat Pathologias elváltozások a vizsgált pajzsmirigyekben

Időszak	Pathologias elváltozások								
	Atípusos adenoma	Hürthle-sejtes adenoma	Cystadenoma	Papilla képzés	Oncocytas transformatio	Lymphocyták jelenléte	Hashimoto thyreoiditis	Basedow-kór	Struma nodosa
I. Csernobil előtt	9	22	12	20	37	147	11	92	262
II. Csernobil után	13	31	25	38	87	226	32	120	394
p	n.s.	n.s.	n.s.	<0.05	<0.05	<0.05	<0.01	n.s.	n.s.

p- szignifikancia szint; n.s. – nem szignifikáns

5. Megbeszélés

5.1. Prognosztikai faktorok, score rendszerek

A differenciált pajzsmirigy carcinoma prognosztikai faktorainak felismerése és vizsgálata a 70-es években kezdődött. A prognosztikai faktor rendszereket a túlélést befolyásoló tulajdonságok multivariációs regressziós analízise során alkották meg. Ezek segítségével lehet a betegeket a tumor recidiva, vagy a tumor okozta halálozás szempontjából alacsony, illetve magas rizikójú csoportba sorolni. Az egyes faktorok jelentőségét a különböző faktor rendszerek különbözőképpen értékelik. Retrospektív tanulmányok tették lehetővé a különböző ún. score-rendszerek megalkotását. A score-rendszerben minden beteg egy adott pontértéket kap, ez alapján lehet a hosszú távú kimenetelt előre jelző különböző rizikójú csoportokba sorolni.

A differenciált pajzsmirigy carcinoma túlélését az általánosan elfogadott TNM által meghatározott tumor méreten, nyirokcsomó metastasison és távoli áttétén kívül számos egyéb tényező befolyásolhatja (65). Retrospektív tanulmányok alapján különböző score-rendszereket alkottak. A **16. táblázatban** hasonlítottuk össze azokat a faktorokat, melyeket az idézett szerzők többsége a túlélést szignifikánsan befolyásolónak talált. Különbség van a vizsgált esetek számában, valamint abban, hogy a vizsgálatba a papillaris, follicularis vagy mindkét differenciált carcinoma típust bevonták-e. (30-42).

Byar és munkatársai az EORTC (European Organization for Research on Treatment of Cancer) rendszert dolgozták ki 1979-ben, ebben valamennyi pajzsmirigy carcinoma típus szerepelt (30). A pontszám kiszámításánál a beteg korához a **17. táblázatban** megadott faktorok a mellettük szereplő értékekkel adódnak. A kapott pont alapján 5 csoportot alkottak, a növekvő pontszám rosszabb prognózist mutat. A rendszer legfőbb hátránya, hogy a medulláris és anaplasticus carcinoma is egy csoportban szerepel a differenciált carcinomákkal, pedig a biológiai viselkedésük teljesen eltérő. Az anaplasticus carcinoma kezelése annyira reménytelen, hogy McIver és munkatársai 2001-ben megjelent közleményükben 134 beteg 50 évi tapasztalata alapján arra a lehangoló következtetésre jutottak, hogy jelenleg nincs hatásos kezelési mód, gyors növekedéssel halálhoz vezet, és csak néhány beteg túlélése éri el az 1 évet (66).

16. táblázat A túlélést befolyásoló prognosztikai faktorkok

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 extrathyreoidealis esetek kivételével); **Multif** – multifocalis tumor; **Műtét-** sebészi beavatkozás (total vagy near total thyroidectomia összehasonlítva a near total thyroidectomiánál kisebb radikalitású műtétekkel); **N** – a betegek száma; **Nem** –a beteg neme; **n.s.** - nem szignifikáns; **Ny.cs.** – nyirokcsomó metastasis; **pT₄** – a tumor mérete (extrathyreoidealis esetek is szerepelnek); **PTC** - papillaris carcinoma; **TC** – minden pajzsmirigy carcinoma; **X** - szignifikáns eltérés (p< 0.05)

17. táblázat Prognosztikai score-rendszerek: **EORTC**

- A beteg kora a diagnózis idején (években)
- +12: férfi beteg
- +10: medullaris cc
- +10: alacsonyan differenciált cc
- +45: anaplasticus cc
- +10: T₄ stádium - extrathyreoidalis terjedés
- +15: egy távoli áttét
- +30: multiplex távoli áttét

1986-ban a score-rendszert átdolgozták, és csak a differenciált carcinomákra szűkítették (67).

A TNM rendszert 1987-ben vezették be és 1992-ben dolgozták át. 1988. óta mint nemzetközi referencia stádium-rendszer működik. A TNM alapján a differenciált, medullaris és anaplasticus carcinomákra külön stádiumokat állapítottak meg. Differenciált carcinoma esetén a beteg kora alapján két különböző stádium beosztás van, 45 év alatt és felett, ezen belül a tumor mérete, a nyirokcsomó és távoli metastasis alapján 4 stádiumba lehet a betegeket beosztani (**18. táblázat**, ref 65). A betegek nem kapnak pontértéket. Hátránya egyrészt az, hogy a papillaris és follicularis carcinomát ugyanolyan elvek alapján osztja stádiumokba, másrészt a fiatal betegek stádiumát előrehaladott, a pajzsmirigy tokját áttörő (T₄) tumorról a rendszer alulértékeli, a 45 év feletti nyirokcsomó metastasissal rendelkező betegeket pedig túlértékeli (68).

1988-ban, a Lahey Klinikáról Cady és munkatársai az **AMES** rendszert dolgozták ki (69). A beteg kora (**A**ge-A), távoli áttét (**M**etastasis-M), a primer tumor kiterjedtsége(**E**xtent-E), és mérete (**S**ize-S) alapján magas és alacsony mortalitási rizikójú csoportba sorolták a betegeket (**19. táblázat**). A magas rizikójú csoportban 46%, míg az alacsony rizikójú csoportban csak 1.8% a mortalitási arány. Az AMES rendszerhez a DNS ploeditást is hozzáadva hozták létre a DAMES rendszert, mellyel a score prediktív értékét növelték. Hátránya, hogy a DNS ploeditás meghatározása nem mindenhol rutinszerű eljárás (70).

18. táblázat Stádium beosztás a **TNM** alapján papillaris és follicularis carcinoma esetén

Stádium	Kor	
	<45 év	≥45 év
I	M ₀	T ₁
II	M ₁	T ₂₋₃
III		T ₄ vagy N ₁
IV		M ₁

19. táblázat Prognosztikai score-rendszerek: **AMES**

Magas rizikójú csoport

Távoli áttét bármely életkorban

Férfibeteg >40 év/ Nőbeteg >50 év és

1. pajzsmirigy tokját áttörő papillaris carcinoma (T₄) tokját kiterjedten infiltráló follicularis carcinoma
2. vagy tumor méret > 5 cm

Alacsony rizikójú csoport

Férfibeteg ≤40 év/ Nőbeteg ≤50 év

Férfibeteg >40 év/ Nőbeteg >50 év:

a primer tumor intrathyreoidealis (T₁₋₃) és < 5 cm

1990-ben DeGroot és munkatársai a klinikai klasszifikáció alapján a papillaris carcinomán belül 4 csoportot alkottak, melynek alapja csak a tumor kiterjedtsége volt (**20. táblázat**, ref. 71). Legfőbb előnye az egyszerűsége, hátránya, hogy kimaradnak belőle más szerzők által fontosnak ítélt faktorok, mint például a kor.

20. táblázat Prognosztikai score-rendszerek: klinikai klasszifikáció papillaris carcinomára (University of Chicago)

- I. Intrathyreoidealis tumorok T₁₋₃
- II. Nyirokcsomó metastasis N₁
- III. Pajzsmirigy tokján áttörő tumor (T₄), vagy inoperabilis nyirokcsomó metastasisok
- IV. Távoli áttét M₁

1987-ben a Mayo Klinikán Hay és munkatársai 1938 beteg utánkövetéses adatait felhasználva az **AGES** score-rendszert dolgozták ki a beteg kora (**A**ge-A), a tumor grade (Broder osztályozása szerinti **G**rade-G), a primer tumor kiterjedtsége vagyis lokális invazivitása, és/vagy távoli áttét (**E**xtent-E) és mérete (**S**ize-S) alapján (**21. táblázat**, ref. 36). Davis és munkacsoportja 122 follicularis carcinoma miatt kezelt betegen hasonlította össze az EORTC, AGES és AMES score-rendszert és megállapította, hogy az AGES és EORTC rendszer tudta legjobban definiálni az alacsony és magas rizikójú csoportot (28).

21. táblázat Prognosztikai score-rendszerek: **AGES**

Age-	0.5x életkor (ha ≥40 év) vagy 0x életkor (ha <40 év)
Grade-	+1 (ha grade=2) vagy +3 (ha grade=3 vagy 4)
Extent-	+1 (ha extrathyreoidealis T ₄) és/vagy +3 (ha távoli áttét van M ₁)
Size-	+0.2x tumor mérete (cm)

A javasolt vizsgálatok nem terjedtek ki a műtéti típusra, mint prognosztikai faktorra. Hay és munkatársai 1993-ban dolgozták ki a **MACIS** score-t (**22. táblázat**, ref. 37). Ez ma a leginkább elfogadott, melyet a Mayo Klinikán nagy betegszámon (1779 beteg) retrospektíve végzett feldolgozás során alakítottak ki. Az egyes faktorok (**M** - "metastasis": távoli metastasis, **A** - "age": a beteg kora, **C** - "completeness of surgery": a sebészi kezelés radikalitása, maradt-e residuum, **I** - "infiltration": a pajzsmirigy tokját áttörő pT₄ stádiumú tumor, **S** - "size": a tumor cm-ben mért átmérője) a számítások alapján még különböző súlyszámokkal is szorzódnak, vagyis a prognózist különböző mértékben befolyásolják. A **MACIS**-ben már szerepel a sebészi beavatkozás, jellege, azaz maradt-e residuum, vagy sem.

22. táblázat Prognosztikai score-rendszerek: **MACIS**

Metastasis	+3 (távoli metastasis esetén)
Age	+3.1 (≤ 39 év) vagy 0.08x kor (> 40 év)
Completeness of resection	+1 (inkomplett resectio esetén)
Invasive	+1 (lokálisan invazív tumor)
Size	+0.3x tumor méret (cm-ben)

Az Ohio State University score-rendszert 1355 beteg adataira támaszkodva alkották meg. A tumor nagysága (T), nyaki nyirokcsomó (N), távoli metastasis (M), pajzsmirigy tokját áttörő tumor (T_4), multifocalis megjelenés (a vagy b) alapján klinikailag 4 csoportba osztották a betegeket (**23. táblázat**, ref.33). Az I. csoportban a 30 éves recidiva 8% a halálozás 0% (a betegek 13 %-a tartozik ide). A legtöbb beteg (70%) a II. csoportban szerepelt, ahol 31% a recidiva és 6% a halálozás. A betegek 15%-a III. stádiumú volt 36% recidivával és 14% mortalitással. IV. stádiumú (gyakorlatilag a távoli áttétel rendelkező M_1) betegek aránya csak 2 % volt, itt a recidiva 62%, a halálozás 65%. A rendszer előnye az egyszerűsége, hátránya pedig az, hogy nem veszi figyelembe a kort (melyet a score-rendszerek többsége alapvető faktornak tart), valamint az, hogy a papillaris és follicularis carcinomás betegeket összevonva vizsgálja.

23. táblázat Prognosztikai score-rendszerek: Ohio State University score

Stádium	Tumor nagyság T (cm)	Nyaki nyirokcsomó metastasis (N)	Multifocalis tumor (a vagy b)	Extrathyreoidális terjedés (T_4)	Távoli metastasis (M_1)
I	<1.5	N_0	a	T_{1-3}	M_0
II	1.5-4.4	N_1	b	T_{1-3}	M_0
III	≥ 4.5	N_0/N_1	a/b	T_4	M_0
IV	bármekkora	N_0/N_1	a/b	T_{1-4}	M_1

5.2. Az életkor

A beteg kora a diagnózis felállításakor a legfontosabb prognosztikai faktor mind a papillaris, mind a follicularis carcinoma csoportban (**3. ábra, 16. táblázat**). Felnőttek esetén a recidiva és a halálozás esélye a beteg életkorával lineárisan nő, különösen 40 év felett, bár vannak szerzők, akik ezt a korhatárt 45, 50, vagy 60 évben határozzák meg (33, 35, 37, 38, 41, 72, 73). Vizsgálatainkban a Cox regressziós analízisben 40 év alatti és feletti betegcsoportot képezve a kor szignifikáns faktor volt, e feletti határral szétbontva a csoportot a kor már nem maradt szignifikáns tényező. 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 csökkentebb (74).

5.3. A tumor mérete

Az általunk vizsgált papillaris carcinomás csoportban a 386 betegből 123-nak (32.9%) T₁ stádiumú, 1 cm alatti carcinomája volt. Ezen betegcsoportnak a túlélése a legjobb, egyes irodalmi adatok szerint a normál populáció túlélését követi. A papillaris 1 cm alatti, ún. „microcarcinomák” a boncolási anyagokban 6-36%-ban fordulnak elő, közel azonos arányban a két nemből, a beteg életében legtöbbször nem okoznak tünetet, és nem befolyásolják az élettartamot (37, 75, 76). Ennek ellenére 2 betegünknek T₁ stádium mellett is volt távoli metastasisa. Mindkét beteg műtétekor ismertek voltak a diffúz miliaris tüdő, valamint nyaki nyirokcsomó áttétek. A total thyreoidectomiát követően ¹³¹I kezelésben részesültek, a túlélés 1 illetve 4 év volt.

Az előrehaladott stádiumú (T₄) papillaris carcinomák kezelése is lehet sikeres, ezen betegcsoport prognosztikai faktorait is tanulmányozták. Amennyiben technikailag kivitelezhető, a pajzsmirigy környéki tumorosan infiltrált szövetek, illetve szervek (trachea, oesophagus) agresszív lokális resectiója javíthatja a túlélést. Takashima és munkatársai a T₄ stádiumú betegek prognosztikai faktorait vizsgálták, melyek segítségével kiválasztható azon betegek csoportja, akiknél az előbb említett agresszív sebészi kezelés javíthatja a túlélést. Ebben az MRI szerepét emelik ki (77).

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 mind az éves bontásban, mind pedig a két periódust összehasonlítva. Ez egyezik számos más ország tumor regiszterének megfigyelésével (78-81). 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 a tumoros betegek korábbi stádiumban kerülnek műtétre (82-86).

Ez a változás anyagunkban elsősorban a follicularis carcinomás csoportban figyelhető meg, ahol ugyan a betegek száma a két vizsgált periódusban nem változott, de a T₁ és T₂ stádiumú betegek aránya jelentősen nőtt. 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.

5.4. A nyirokcsomó metastasisok kérdése

A nyirokcsomó metastasis előfordulási arányát papillaris carcinoma esetén 35-60% között adják meg, míg follicularis carcinoma mellett ez lényegesen ritkábban fordul elő, 15-20%-ban. A gyerekkorban előforduló papillaris carcinoma 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 papillaris carcinomás betegből 134-nek volt nyirokcsomó metastasisa (34.7%). A gyerek és fiatalkori papillaris carcinomás betegeink között ennél jóval magasabb előfordulási arányt találtunk (48%). A follicularis carcinoma esetében a nyirokcsomó metastasis lényegesen ritkább, anyagunkban 10.4% volt (38, 88-90). 57 betegben a papillaris carcinoma első klinikai jeleként a nyaki nyirokcsomó megnagyobbodás jelentkezett, és így az eltávolított nyirokcsomó metastasis szövettani vizsgálata derítette ki a papillaris carcinomát, míg a follicularis csoportban nem volt ilyen beteg. 30 betegnél „occult” azaz 1 cm alatti, további 19 betegnél T₂ stádiumú volt a tumor.

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. Valószínűleg ennek ellenére is lesznek olyan esetek, amikor csak a nyirokcsomó excisio után igazolódik a pajzsmirigy carcinoma diagnózisa, elsősorban a képalkotó diagnosztika technikai korlátai miatt. A papillaris carcinomás csoportban a vizsgált periódusokat összehasonlítva 1971-1984 között 25 nyirokcsomó metastasisal kezdődött esetünk volt (16.6%), ebből T₁ stádiumú tumora 13 betegnek volt (52%). Az 1985-1998 közötti periódusban a 236 betegből 32 betegnél derült ki papillaris carcinoma a nyirokcsomó biopsia során, vagyis az arány minimalisan csökkent (13.5%), de a T₁ stádiumú tumorok aránya nem változott (17 beteg 53%), vagyis a diagnosztika további javítása változatlanul fontos cél.

A papillaris carcinoma nyaki nyirokcsomó metastasisainak előfordulását különböző szerzők széles határok közt adják meg, 35-től akár 70 %-ig terjedően (87, 91). A műtéti kezelésük is eltérő lehet: 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 közül Noguchi profilaktikus MRND során 70%-ban talált nyirokcsomó metastasist negatív tapintási lelet mellett. Attie 68%-os előfordulást írt le. A legtöbb betegnél csak a tumoros oldali nyirokcsomók érintettek (92-96).

Papillaris carcinomás betegeink 28%-ában azonos oldali, 6.7%-ában kétoldali nyirokcsomó metastasist találtunk. A műtéti megoldást a **24. táblázatban** soroltuk fel. LD-t vagyis csak a metastaticus nyirokcsomók kimetszését 89, míg MRND-t 44 esetben végeztünk. 3 betegünkönél a nyaki nyirokcsomó metastasisok a környező szervekkel összekapaszkodtak, így csak részleges, 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 felfedezésekor 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, emiatt történt nyirokcsomó dissectio (**25. táblázat**). A 136 N_{1a+b} stádiumú beteg közül 73 kapott postoperatív ¹³¹I kezelést, míg 28-an irradiációs kezelésben részesültek. A 3 palliatív nyirokcsomó eltávolításon átesett beteg közül 2 ¹³¹I és irradiációs

kezelést is kapott. A recidív nyirokcsomó műtéten átesett betegek közül 26 kapott ^{131}I -t, közülük 8 irradiációs kezelést is. Az irradiációs kezelést főleg a 70-es években és a 80-as évek elején kapták a betegek, napjainkban az irodalmi álláspontokhoz igazodva csak inoperabilis, vagy palliatív műtéten átesett betegek esetén alkalmazzuk. 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 a papillaris carcinomás betegek nyirokcsomó metastasisa esetén az MRND elvégzését javasoljuk.

24. táblázat Papillaris carcinoma nyirokcsomó metastasisainak műtéti megoldása

Stádium	LD	MRND	Exc. pall.
N _{1a}	77	31	2
N _{1b}	12	13	1
Összesen	89	44	3

LD - nyirokcsomó excisio, **MRND** - módosított radikális nyirokcsomó dissectio, **Exc. pall.** - palliatív nyirokcsomó excisio

25. táblázat Papillaris carcinoma nyirokcsomó metastasisainak recidívája

Primer műtét típusa	Betegek száma	Nyirokcsomó recidíva	(%)
N ₀	252	30	11.9%
LD	89	17	19.1%
MRND	44	16	36.4%

N₀ stádium - nyirokcsomó eltávolítás nem történt a primer műtétnél, **LD** - nyirokcsomó excisio, **MRND** - módosított radikális nyirokcsomó dissectio

5.5. A lymphocytás infiltratio

A pajzsmirigy carcinoma és thyreoiditis együttes előfordulásának gyakorisága széles értékek között mozog adott sebészileg kezelt betegcsoportban (3-23%). 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 (47, 48, 97). Más szerzők szerint azon esetek, melyet a papillaris carcinoma mellett Hashimoto thyreoiditis, vagy lymphocytás infiltratio is kísért, jobb prognózissal jártak (43-45, 61-63). Gupta és munkatársai külön kiemelik azt, hogy a gyerek és fiataalkori differenciált carcinoma thyreoiditissel hosszabb recidivamentes időszakkal jár (46).

A differenciált pajzsmirigy carcinomák klinikai és immunológiai vonatkozásai alátámasztják az immunrendszer alapvető szerepét a betegség kontrolljában (98, 99). A differenciált pajzsmirigy carcinomás betegeknek gyakran van keringő pajzsmirigy ellenes antitestje. A pajzsmirigy carcinomából izolált infiltráló lymphocyták cytotoxicus aktivitását is leírták (100). Papillaris carcinomákból nyert infiltráló lymphocyták megnövekedett natural killer és lymphokin aktivált sejtölő aktivitásáról számoltak be (101). A T sejt mediálta immunitáson túl a természetes immunitás is szerepet játszik a tumor elleni küzdelemben. A lymphocytás infiltrációval járó esetek 50%-ában találtak keringő pajzsmirigy ellenes antitesteket (anti-Tg és anti-TPO). Az antitest negatív és pozitív betegek túlélésében nem találtak különbséget, mindazonáltal azt megfigyelték, hogy a keringő antitestek eltűnése a kezelést követően a kezelés hatásosságát, míg az antitestek jelenléte a tumor persistálását, vagy recidiváját jelezte (102-106).

Állatkísérleti modellünkben SCID (súlyosan kombinált immunhiányos) egerekbe humán pajzsmirigy carcinomát ültettünk be az autológ human immunrendszer jelenlétében illetve anélkül (107). Tíz daganatos beteg mintáját ültettük át egy-egy egérpárba (1 follicularis adenoma, 5 papillaris, 1 follicularis, 1 anaplasticus, 2 medullaris carcinoma). Az egyik egérben a beteg immunrendszerét ugyanazon beteg mononuclearis sejtjeivel „reconstituáltuk”. A tumor beültetés minden esetben sikeres volt. A graft növekedési üteme a szövettani típustól függött. A transzplantáció előtt a papillaris carcinomák minden esetben jelentős fokú T és B lymphocytás infiltrációt mutattak, döntően peritumorálisan. A lymphocytá szubpopulációk vizsgálata során valamennyi tumorban CD20, CD8 és CD45RO pozitivitást észleltünk, egyik szubpopuláció sem volt domináns. A HLA DR expresszió minden esetben kifejezett volt a lymphocytákon. A tumorsejteken a papillaris carcinomákon HLA DR expresszió volt

kimutatható, az egyetlen follicularis rák HLA DR negatív volt. Macrophagokat 4 papillaris és a follicularis carcinomában találtunk, egy papillaris carcinomában nem találtunk CD68 pozitív sejteket. 16 hét múlva a graft eltávolításakor a szövettani kép változatlan maradt. A 20-ból egy esetben észleltünk lymphocytás infiltrációt, CD8, CD20, CD45RO pozitivitással, a többi esetben a lymphocyták eltűntek. A macrophagok is hiányoztak a kivett mintákból. A beültetés előtt minden papillaris carcinomán HLA-DR expresszió volt kimutatható, míg a kivett 5 tumorból 3 esetében ez eltűnt, feltételezve, hogy a HLA-DR expresszió az infiltráló lymphocyták következménye volt.

A Hashimoto thyreoiditis göbös, vagy ál-göbös megjelenése veti fel az együttesen előforduló carcinoma illetve lymphoma jelentőségét. Az 1986 és 1995 közötti 10 éves periódus alatt 2818 pajzsmirigy műtét történt klinikánkon. Hashimoto thyreoiditist 118 esetben találtunk. 14 esetben malignus tumor is jelen volt (11.8%): 9 papillaris carcinoma, 2 follicularis carcinoma, 1 anaplasticus carcinoma és 2 non-Hodgkin lymphoma. Az ezen időszakban operált összes malignus pajzsmirigy tumoros betegre vonatkoztatva ez 5 % volt (14/279), mely nem különbözött szignifikánsan a 4 %-os jóindulatú pajzsmirigy betegséggel való együttes előfordulási aránytól (104/2539). Ezen vizsgálati csoportban a 27 gyanús cytológiai elváltozásból (C3) a szövettan 5 esetben mutatott carcinomat (108). A Hashimoto thyreoiditisben végzett finomtű aspirációs cytológia értékelése speciális tapasztalatot igényel. A lymphocytá és lymphoblast dominanciával járó hypercellularis forma malignus lymphoma képét utánozhatja. Az atípusos follicularis sejtek pajzsmirigy carcinoma és thyreoiditis együttes előfordulását vetheti fel.

A papillaris carcinomás csoportban a nyirokcsomó metastasisal rendelkező betegek között gyakoribb volt a kifejezettebb lymphocytás infiltratio (grade 2-3), mint a metastasis nélkülieknél ($p=0.05$, **26. táblázat**). Ezen megfigyelés lehetséges magyarázata lehet az, hogy a papillaris carcinoma esetén a regionalis nyirokcsomókat elérő tumorsejtek kifejezettebb lymphocytás infiltrációt indukálnak a lymphocyták nyirokcsomón belüli direkt szenzitizálásával. A follicularis carcinomás csoportra ez nem volt jellemző, mely a két differenciált tumortípus különböző biológiai viselkedését támasztja alá.

26. táblázat. Nyirokcsomó metastasisissal rendelkező és anélküli papillaris carcinoma lymphocytás infiltrációja (p=0.05).

	Lymphocytás infiltratio grade 0 -1 (%)	Lymphocytás infiltratio grade 2-3 (%)	Összesen (%)
N₀	98 (64.0%)	55 (36.0%)	153 (100%)
N₁	45 (54.2%)	38 (45.8%)	83 (100%)
Összesen	143 (60.6%)	93 (39.4%)	236 (100%)

A chronicus lymphocytás thyreoiditist, mint megnövekedett rizikófaktort a pajzsmirigy non-Hodgkin lymphoma megjelenésére több szerző is alátámasztotta (109, 110). Klinikánkon 1950 és 1996 között műtéten is átesett 15 pajzsmirigy non-Hodgkin lymphomás beteg közül 8-nak volt Hashimoto thyreoiditise, ezzel szemben a 386 papillaris carcinomás beteg közül 19-nek, a 106 follicularis carcinomás beteg közül pedig 8-nak.

5.6. A műtéti típus és a komplettáló műtétek kérdése

A **6. táblázatban** a differenciált carcinomák műtéti típusait tüntettük fel a tumor stádiuma szerint. A táblázatban látható, hogy mind a papillaris, mind a follicularis csoportban vannak betegek, akik a mai kezelési elvek szerint nem részesültek radikális műtéti megoldásban. Ennek egyik magyarázata az, hogy amennyiben komplettáló műtét szükségessége merült fel, a beteg nem egyezett bele az újabb műtétbe. Ha a műtéti megoldást a korábban vizsgált 2 periódusban hasonlítjuk össze, látható, hogy mind a papillaris carcinomás, mind a follicularis carcinomás csoportban nőtt a radikális műtéti megoldások aránya az 1985-1998 közötti periódusban (**27. táblázat**).

27. táblázat A betegek műtéti típusának megoszlása 1971-1984 és 1985-1998 között

a. Papillaris carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
TT, NT	97	64.7	172	72.9	269
Lx, Rs	47	31.3	51	21.6	98
Biopsia, Pall.	6	4.0	13	5.5	19
Összesen	150	100	236	100	386

b. Follicularis carcinoma

	1971-1984		1985-1998		Összesen
	N	%	N	%	N
TT, NT	30	54.5	31	60.8	61
Lx, Rs	24	43.6	18	35.3	42
Biopsia, Pall.	1	1.9	2	3.9	3
Összesen	55	100	51	100	106

TT- total thyreoidectomia; **NT**- near-total thyreoidectomia; **Lx**- lobectomy; **Rs**- kétoldali, vagy egyoldali subtotalis resectio; **Pall.**- palliatív műtét; **N**- műtétek száma

A leggyakrabban végzett endokrin műtét multinodularis struma (multinodular goiter - MNG) miatt történik. A struma mellett előforduló malignitási arány 1-10% között változik, de például Yamashita 30 % feletti előfordulási arányról számolt be (111). 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. Ríos és mtsai

elemzték azokat a rizikófaktorokat, amelyek alapján a multinodularis struma mellett a pajzsmirigy carcinoma előfordulásának magas a rizikója. A korábbi pajzsmirigy műtétet, nyirokcsomó megnagyobbodást, előzetes nyaki irradiációt, és a családban korábban előforduló pajzsmirigy betegséget találták rizikófaktornak (112).

A cytológiai vizsgálatnak fontos szerepe van a domináns göbök megítélésében. Ez a műtéti tervet is alapvetően befolyásolhatja. Az irodalomban található olyan vélemény, hogy benignus multinoduláris struma műtéte során thyreoidectomia is elvégezhető, melynek nyilvánvaló előnye az, hogy nincs recidiva, valamint az, hogy utólagosan felfedezett malignitás esetén nem kell komplettáló műtétet végezni (3). Pajzsmirigy sebészetben jártas kézben e műtétek után a lehetséges szövődmények rizikója alacsony. Véleményünk szerint amikor malignitás az előzetes vizsgálat alapján nem vetődik fel, a thyreoidectomiának csak válogatott esetekben van jogosultsága akkor, ha a műtét során ép, göbmentes pajzsmirigyszövet nincs, ezért mindkét oldalon a lebeny eltávolításával lehet csak a struma recidivát megelőzni.

Ha azt a teljesen radikális álláspontot vesszük figyelembe, hogy a multinoduláris struma és a carcinoma esetén is a total thyreoidectomia az a műtéti típus, mely a recidivát csaknem teljesen megelőzheti, akkor nem is kellene differenciálnunk ebből a szempontból a betegeket. A helyzet a gyakorlatban és az irodalmi tapasztalatok alapján ennél összetettebb. A total thyreoidectomia során előforduló két legfontosabb szövődmény: a n. recurrens paresis, és hypoparathyreosis lehetőségét nem lehet 0-ra csökkenteni. A sebésznek nem egyszerű a radikalitás érdekében felvállalni az életminőséget befolyásoló, és akár egész életre szóló említett szövődmény lehetőségek egyikét sem. Éppen ezért a pajzsmirigy műtétek típusai adott indikációnál heterogenitást mutatnak, és fognak is mutatni a jövőben is, vagyis lesznek radikális, és kevésbé radikális megoldások egyaránt. Másrészt jelenleg még nincs olyan randomizált prospektív tanulmány, mely azt igazolná, hogy csak a total thyreoidectomia a választandó megoldás. Jelenleg a tanulmányok retrospektív adatfeldolgozás alapján arról számolnak be, hogy milyen rizikófaktorok figyelembevételével ajánlott a műtéti típus megválasztása. Nguyen és munkatársai szerint az AMES score szerint alacsony rizikójú differenciált carcinomás csoportban a kevésbé radikális sebészeti beavatkozás is elegendő, bár a betegek alacsony száma miatt ezt egyértelműen nem merték kijelenteni (29). A low-risk papillaris carcinomás betegek lobectomy és isthmus resectioval történő kezelését ajánlják két fő érvet említnek:

1. A n. recurrens sérülés és a hypoparathyreosis kockázata kisebb (113, 114). Pajzsmirigy sebészetben jártas operatőr, illetve team esetén a szövődmény arány alacsony, így ez a szempont kisebb jelentőséggel bír (3, 10, 115).

2. Több tanulmány szerint a lobectomiával és a thyreoidectomiával kezelt betegek között nincs túlélési különbség. Azt viszont többen leírták, hogy a locoregionalis reciva aránya kisebb radikalitas esetén nagyobb (116-122).

A low és high risk besorolás nem segít azon betegek kiválasztásában akiknek multifocalis, ellenoldali tumora lehet. Pacini és munkatársai komplettáló műtét során 44%-ban residualis tumort, 17.6%-ban nyirokcsomó metastasist találtak. A komplettálást követően elvégzett ¹³¹I teljes test scan addig nem ismert nyirokcsomó metastasisokat, valamint mellkas röntgenen nem látható diffúz tüdő metastasist is jelzett. Előfordulhat, hogy ezen betegek, akik korábban a leleteiken alapuló téves besorolás miatt akár low-risk csoportba is tartozhattak, később felfedezett metastasis esetén rosszabb túlélési eséllyel fognak rendelkezni, vagy akár el is veszíthetjük őket. Mindezek alapján a papillaris carcinoma optimális sebészi megoldásaként a thyreoidectomiát javasolják, melyet saját gyakorlatunkban mi is követünk. Klinikánk anyagában is szignifikánsan több residualis tumort találtunk a multifocalis papillaris carcinoma esetén végzett komplettáló műtétek során, mint a soliter tumorok esetén. **(7. táblázat)** (4, 13, 123-125).

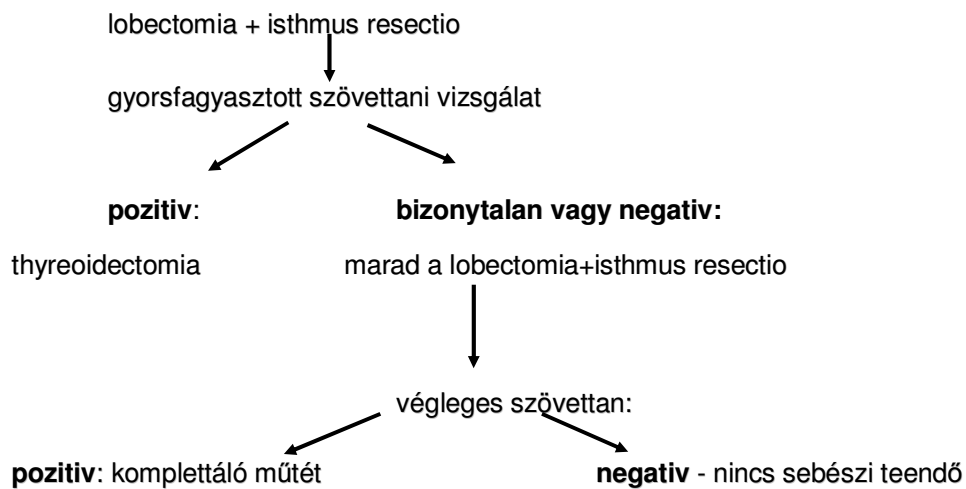
A komplettáló műtétek kérdését még akkor sem lehet megkerülni, ha azt a legradikálisabbnak számító elvet követnénk, hogy minden pajzsmirigy carcinomás beteg primer műtétje total thyreoidectomia legyen, hiszen a pre- és intraoperatív diagnosztika külön-külön sem, de együtt sem 100%-os megbízhatóságú (14, 126-131).

Klinikánkon a preoperatív cytologiai vizsgálat során kimutatott, vagy felmerülő malignitás 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 és az eredmény megérkezéséig várunk. A gyorsfagyasztott vizsgálat eredményétől függ a további lépés. A malignitás kimondásához két pathológus ad véleményt, és ha a "second opinion" egyezik, akkor biztosnak tekinthetjük a malignitást. Ezután:

- 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 operatőr 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 képkötő eljárások által fel nem ismert elváltozásra, göbre találunk, melyet eltávolítunk (**10. ábra**).

10. ábra Műtéti terv cytológiával kimutatott malignitás, vagy annak gyanúja esetén



Folliculáris neoplasia (C3) esetén, mely a jóddhiányos területen relative gyakoribb, a malignitás kimondása legtöbbször csak a végleges szövettani vizsgálat során paraffinba beágyazott metszetből lehetséges a tok infiltrációja, illetve érbetörés alapján. A lobectomiával a göböt körülvevő pajzsmirigy szövet is eltávolításra kerül, mely a pathológus számára is fontos a környező mirigy infiltráltságának megítélésére.

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. recurrenst 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 papilláris carcinoma esetén.

Mindemellett a klinikai gyanújelet sem adó, csak a végleges szövettan alapján ismertté váló pajzsmirigy carcinomák miatt a komplettálás kérdésében dönteni kell. További szempont a komplettálásban az, hogy azon betegeknél, akiknél a ^{131}I kezelés indikált, az kellően hatékony is legyen. Ebből a szempontból a total thyreoidectomia jelenti a legideálisabb megoldást, de legalább near-total thyreoidectomia szükséges, hogy a kezelés hatásos lehessen (132, 133). Tapasztalt sebész által végzett near-total thyreoidectomiát követően a pajzsmirigy ágy ^{131}I felvétele kevesebb, mint 2%. Amennyiben ez 5% feletti érték, komplettáló műtét során a maradék lebenyt el kell távolítani. Randolph és mtsai azon betegeknél, akik lobectomia után estek át és utólag derült ki a malignitas, alternatív megoldásként a maradék lebeny ^{131}I ablatióját ajánlották (134). A módszer ugyan hatásosnak tűnik, de 2 fő probléma megoldatlan marad. Az egyik a multifocalis megjelenésű daganat, mely a papillaris carcinomában gyakori, anyagunkban 128 betegben (33.2%), míg a follicularis carcinomás csoportban 19 betegben (18%) fordult elő. A csak lobectomián átesett betegeknél a bent maradó lebenyben feltételezhetően meglévő multifocalis tumor nem kerül sebészileg eltávolításra, és csak a szerzők által ajánlott ^{131}I kezelés hatásában lehet bízni. Az ellenoldali lebenyben elhelyezkedő microscopicus méretű, és adott esetben képkötő eljárással sem detektálható tumoros gócok sorsa és klinikai jelentősége egyelőre ismeretlen. További utánkövetés szükséges annak eldöntésére, hogy ezen feltételezett gócok túlél-e az adott dózisu ^{131}I kezelést. A másik probléma a gondozás legfontosabb kérdését érinti, azt hogy a betegnek van-e perzisztáló, vagy recidiv tumora. A ^{131}I kezeléssel komplettált betegek esetében a megmaradt pajzsmirigyszövet miatt a thyreoglobulin szint mérése hosszabb időn át kétséges értékű. Véleményünk szerint ezt a kezelési lehetőséget csak azoknál az eseteknél érdemes követni, ahol a betegnek n. recurrens paresis alakult ki az első műtétkor, így a komplettáló műtét során nagy a kétoldali n. recurrens paresis kialakulásának és a tracheostoma készítésének a veszélye.

Klinikánkon a vizsgált időszakban a papillaris carcinomás csoportban 181 beteg primer műtéte a jelenlegi kezelési elveknek megfelelően radikális volt: 70 esetben total, 103 esetben near-total thyreoidectomia, 8 esetben lobectomia (**28. táblázat**). Tumor recidivát 7 betegben, nyirokcsomó metastasist 14 betegben (3.8%) találtunk. 4 átmeneti (2.2%) és 4 végleges n. recurrens paresis (2.2%) alakult ki, ebből 2 esetben kétoldali, emiatt tracheostomia készítése vált szükségessé. 4 beteg vált tartósan hypoparathyreosisossá (2.2%).

28. táblázat Papillaris carcinomás betegek primer radikális műtétei

	N	Recidiva				N. rec. paresis			
		tumor		ny.cs.		átmeneti		végleges	
		N	%	N	%	N	%	N	%
TT	70	2	2.8%	6	8.5%	1	1.4%	2	2.8%
NT	103	5	4.8%	8	7.8%	3	2.9%	2	1.9%
Lx	8	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Összesen	181	7	3.8%	14	7.7%	4	2.2%	4	2.2%

TT- total thyreoidectomia; **N. rec.**- nervus recurrens; **NT**- near-total thyreoidectomia; **Lx**- lobectomia; **N**- műtétek száma; **ny.cs.**- nyirokcsomó metastasis

85 papillaris carcinomás beteg esetén történt meg az ú.n. 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%). Tumor recidiva 4 (4.7%), nyirokcsomó recidiva 10 esetben (11.8%) fordult elő. 3 átmeneti (3.5%), 2 végleges (2.3%) n. rec. paresis alakult ki, ebben a csoportban 1 betegnél kellett tracheostomát készíteni. Tartós hypoparathyreosis 6 esetben jelentkezett (7%) (**29. táblázat**).

101 beteg a vizsgált periódus alatt csak lobectomián, vagy subtotalis resection 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. Közülük 8 betegnél recidiv tumor (8%), 12-nél nyirokcsomó recidiva (11.9%) derült ki. 5 átmeneti (5.0%), 3 végleges (2.9%) n. recurrens paresis alakult ki (**30. táblázat**).

29. táblázat Papillaris carcinomás betegek komplettáló műtétei

	N	Residualis		Recidiva				N. rec. paresis			
		tu		tumor		ny.cs.		átmeneti		végleges	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TT	24	9	37.5%	2	8.3%	6	25%	2	8.3%	1	4.1%
NT	59	14	23.7%	2	3.4%	4	6.8%	1	1.7%	1	1.7%
Lx	2	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%	0	0%
Összesen	85	23	27.0%	4	4.7%	10	11.8%	3	3.5%	2	2.3%

TT- total thyreoidectomia; **N. rec.**- nervus recurrens; **NT**- near-total thyreoidectomia; **Lx**- lobectomy; **N**- műtétek száma; **ny.cs.**- nyirokcsomó metastasis

30. táblázat Papillaris carcinomás betegek nem komplettált műtétei

	N	Recidiva				N. rec. paresis			
		tumor		ny.cs.		átmeneti		végleges	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Lx	56	5	8.9%	6	10.7%	4	7.1%	2	3.6%
Rs	45	3	6.6%	6	13.3%	1	2.2%	1	2.2%
Összesen	101	8	8.0%	12	11.9%	5	5.0%	3	2.9%

Lx- lobectomy; **Rs**- subtotalis resectio, enucleatio; **N**- műtétek száma; **N. rec.**- nervus recurrens;

A follicularis carcinomás csoportban 29 betegnél történt primer műtétként total (14 beteg), vagy near-total (15 beteg) thyreoidectomia. Tumor recidiva 3 esetben (10.3%), metastasis 1 esetben (7.1%) derült ki. 1-1 betegnél alakult ki n. recurrens paresis, illetve hypoparathyreosis (7.1%) (**31. táblázat**).

31. táblázat Follicularis carcinomás betegek komplett műtétei

	N	Recidiva				N. rec. paresis			
		tumor		metastasis		átmeneti		végleges	
		N	%	N	%	N	%	N	%
TT	14	1	7.1%	1	7.1%	0	0%	1	7.1%
NT	15	2	13.3%	0	0%	0	0%		0%
Összesen	29	3	10.3%	1	7.1%	0	0%	1	7.1%

TT- total thyreoidectomia; **NT**- near-total thyreoidectomia; **Lx**- lobectomia; **N**- műtétek száma

32 beteg komplettáló műtéten esett át. A primer műtét 14 esetben más intézetben történt. A 18 betegből 7 esetében készült gyorsfagyasztott vizsgálat, mely nem tudott malignitás kérdésében állást foglalni. A 13 total és 19 near-total thyreoidectomiává kiegészített műtét kapcsán 6 esetben residualis tumort találtak a szövettani feldolgozáskor (18.8%). 1 recidiva (3.2%), 3 távoli metastasis (9.4%) jelentkezett a későbbiek során. Ebben a csoportban is 1 n. recurrens paresis és 1 hypoparathyreosis fordult elő (3.1%) (**32. táblázat**).

24 betegnél csak lobectomia, vagy subtotalis resectio történt. 4 recidiva (9.6%), és 2 metastasis fordult elő (4.8%). 2 betegnek lett n. recurrens paresise (4.8%), 1-nek hypoparathyreosisa (2.4%) (**33. táblázat**).

32. táblázat Follicularis carcinomás betegek komplettált műtétei

	N	Residualis tu		Recidiva				N. rec. paresis			
				tumor		metastasis		átmeneti		végleges	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
TT	13	2	15.4%	0	0%	2	15.4%	0	0%	1	7.7%
NT	19	4	21.0%	1	5.3%	1	5.3%	0	0%	0	0%
Összesen	32	6	18.8%	1	3.1%	3	9.4%	0	0%	1	3.1%

TT- total thyreoidectomia; **N. rec.**- nervus recurrens; **N**- műtétek száma; **NT**- near-total thyreoidectomia

33. táblázat Follicularis carcinomás betegek nem komplettált műtétei

	N	Recidiva				N. rec. paresis			
		tumor		metastasis		átmeneti		végleges	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Lx	19	1	5.3%	1	5.3%	2	10.6%	1	5.3%
Rs	23	3	13.0%	1	4.3%	0	0%	0	0%
Összesen	42	4	9.6%	2	4.8%	2	4.8%	1	2.4%

Lx- lobectomia; **Rs**- subtotalis resectio, enucleatio; **N**- műtétek száma

5.7. Új sebészi technikák

Az 1980-as évektől kezdve a minimalisan invazív sebészi technikák minden sebészi területen egyre nagyobb figyelmet kaptak, mivel a technikai fejlődés az egyre bonyolultabb feladatok megoldását tette lehetővé, egyre kisebb bőrmetszés, mint behatolási kapu mellett. Az elmúlt években a laparoscopos sebészet elkezdte felváltani a hagyományos nyitott sebészi technikákat a hasi és mellkasi beavatkozások esetén.

A nyaki sebészetben Gagner alkalmazott először endoscopos subtotalis parathyreoidectomiát gáz használatával 1996-ban jó klinikai és kozmetikai eredménnyel (135). A hasi és mellkasi endoscopos eljárásokkal összehasonlítva a pajzsmirigy műtéteinél az előny nem a beavatkozás invazivitásának csökkenésében realizálódik, mivel a hagyományos pajzsmirigy műtét sem mondható kifejezetten invazívnak. A pajzsmirigy betegségek előfordulása gyakoribb nőkben, akiknél a kozmetikai eredmény kifejezetten fontos szempont. Részben emiatt is az endoscopos beavatkozás elterjedőben van, melyet carcinoma esetén csak a kedvező prognózissal rendelkező low-risk papillaris microcarcinoma esetén ajánlanak, ahol a lobectomia elegendő. Ebben a megvilágításban is fontos szerepet nyerhet a prognosztikai faktorok vizsgálata. (136, 137).

5.8. Basedow kór és pajzsmirigy carcinoma együttes előfordulása

A Graves'-Basedow kóros betegek közötti differenciált carcinoma gyakorisága az irodalomban 0.21-9 % között változik. Klinikánkon ez 4.2% volt. Az operált Graves-Basedow kóros betegek többségében a tumorokat csak a végleges szövettani feldolgozás során fedezzük fel. Ezek nagy része T1 stádiumú, azaz 1 cm alatti átmérőjű papillaris carcinoma.

A TSH-nak bizonyított a szerepe a differenciált carcinomák növekedésében, ez a tény szolgál a thyroxin terápia alapjául, vagyis a thyroxin suppressió dózisével elért alacsony TSH szint a kezelés célja. A Basedow kórban a TSH suppressált, ugyanakkor az irodalomban egyes szerzők a differenciált pajzsmirigy carcinoma kórlefolását Basedow kór mellett agresszívebbnek írják le, mint az euthyreoid betegeknél. Ezt a látszólagos ellentmondást azzal magyarázzák, hogy a Basedow kórban jelenlevő TSH receptor stimuláló immunglobulin (TSI) stimuláló hatása a TSH-éhoz hasonló, melyet *in vitro* follicularis carcinoma sejt kultúrában igazoltak is (138, 139).

A Basedow kór korai felismerése és sikeres nem sebészi kezelése miatt a műtetre kerülő betegek száma csökkent. A malignitásra gyanús esetek kiválasztása azonban továbbra is fontos feladat maradt. A Graves'-Basedow kór felismerésekor az ultrahang vizsgálat elvégzése típusos klinikai kép esetén is fontos, mert göb esetén műtét indokolt. A göbből preoperatív cytológiai vizsgálat és intraoperatív gyorsfagyasztott vizsgálat elvégzése is szükséges, mivel a cytológiai vizsgálat pontossága a thyreostaticus kezelés okozta atypia miatt kevésbé megbízható, mint a kezelés nélküli esetekben. A göböt tartalmazó lebenyt lobectomiával javasolt eltávolítani, gyorsfagyasztott vizsgálatra elküldeni, majd az eredményétől függ a döntés az ellenoldali műtét típusáról. Amennyiben malignitas igazolódik, az ellenoldali lebenyt is lobectomiával javasolt eltávolítani, amennyiben benignus a gyorsfagyasztott vizsgálat eredménye, subtotalis resectio a megoldás 2-4 ccm³-nyi szövet meghagyásával. Papillaris carcinománál a tumor méret, multifocalitas, és nyirokcsomó metastasis a döntő a komplettálás eldöntésében. Follicularis carcinoma esetén mindig indokolt a komplettálás (140-142). A postoperatív ¹³¹I kezelés során az endocrin ophthalmopathia javulását is leírták (143).

5.9. Jódellátottság

A jódhányos területen a szervezett jódpótlás hatására megfigyelhető a papillaris carcinoma arányának növekedése a rosszabb prognózisú follicularis és differenciálatlan carcinomákkal szemben. Az általunk vizsgált betegek között is nőtt a papillaris carcinoma aránya, mely a populáció jódozott só fogyasztásának egyre szélesebb körű elterjedésével magyarázható (53, 54, 144, 145).

5.10. A csernobili reaktorbaleset hatása

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 jódzotóp, elsősorban a ¹³¹I. 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 pajzsmirigyrákok számának emelkedése valós, elsősorban a

papilláris típusúaké, főleg a gyermek és fiatalkorúakban, agresszív viselkedéssel, és autoimmun thyreoiditissel kísérve (56, 146, 147).

A ^{131}I izotóp pajzsmirigy szövetet károsító hatása ismert. A folliculussejt metabolikus funkciója ellenállóbb a ^{131}I sugárhatásával szemben, mint a reprodukív integritása. Ez azt jelenti, hogy a túlélő sejtek reprodukív kapacitása korlátolt, vagy hiányzik. A részleges károsodást szenvedett sejtek mitózisa abnormális lesz, mert az ionizáló sugárzás DNS és enzimkárosodást okoz. A ^{131}I korai szöveti hatásának jelei a struktúra göcös felbomlása, dystrophiás folliculusok, necrosisok, míg a késői elváltozásokat a fibrosis uralja, follicularis degenerációval, atrophíával, sejtmag polymorphismussal, vascularis károsodással, regeneratív hyperplasiával. Ezt figyelhettük meg a csernobili katasztrófa előtt és után kiválasztott két-két évfolyam műtött pajzsmirigyeinek összehasonlító vizsgálata során. Szignifikánsan megnőtt a papilla képzést, valamint onkocytás transzformációt mutató esetek száma, valamint a chronicus thyreoiditisek előfordulása. 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.

6. 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 radikalitásában, az utókezelés szükségességében, a gondozás gyakoriságában, részletességében (invazivitás, költségigény).

Az általunk vizsgált differenciált carcinomás betegcsoport összetétele hasonló volt a más földrajzi területekről közöltekéhez. 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 jódehiany nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést sem a papillaris, sem a follicularis carcinomás csoportban. A jódehiany 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 esetén a pajzsmirigy UH, valamint cytológiai vizsgálatával 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 strukturák, és onkocytás transformatiók, melyek a cytológiai 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 jódeállottság nem befolyásolja a túlélést sem a papillaris, sem a follicularis carcinomás csoportban. A jódeállottság 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 cytologiai 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) cytologiai eredménnyel jelentkező betegek száma, akiknél a műtét és a végleges szövettan ad választ.

7. Irodalomjegyzék

7.1. Hivatkozott közlemények

1. Wanebo HJ, Andrews W, Kaiser DL: Thyroid cancer: some basic considerations. *Am J Surg* 1981. 142: 474-479.
- 2 Wanebo HJ, Coburn M, Teates D, Cole B: Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1998. 227: 912-921.
3. Balázs Gy (szerk) : A pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigy sebészete. Medicina Könyvkiadó Budapest 1989.
4. Grimm O, Dralle H: Current primary surgery of thyroid carcinoma. *Onkologie* 1995. 18: 8-15.
5. Gemenjager E, Heitz PU, Martina B: Selective treatment of differentiated carcinoma. *World J Surg* 1997. 21: 546-552.
6. Mann B: Buhr HJ: Lymph node dissection in patients with differentiated thyroid carcinoma- who benefits? *Langenbeck's Arch Surg* 1998. 383: 355-358.
7. Ozaki O, Ito K, Kobayashi K, Suzuki A, Manabe Y: Modified neck dissection for patients with nonadvanced, differentiated carcinoma of the thyroid. *World J Surg* 1988. 12: 825-829.
8. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID: The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998. 83: 4195-4223.
9. Reynolds J, Robbins J: The changing role of radioiodine in the management of differentiated thyroid cancer. *Seminars in Nuclear Medicine* 1997. XVII: 152-164.
10. Reeve T, Thompson NW: Complications of thyroid surgery: How to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000. 24: 971-997.
11. Hoelting: Intraoperative tumour classification in papillary thyroid cancer - a diagnostic dilemma *Eur J Surg Oncol* 1995. 21: 353-356.
12. Chadwick DR, Harrison BJ: The role of fine-needle aspiration cytology and frozen section histology in the management of differentiated thyroid cancer: the UK experience. *Langenbeck's Arch Surg* 1998. 383: 164-166.
13. Machens A, Hinze R., Lautenschlager C, Thomusch O, Dralle H: Prophylactic completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma: prediction of extrathyroidal soft tissue infiltrates. *Thyroid* 2001. 11: 381-384.
14. Rao RS, Fakhri AR, Mehta AR, Agarwal R, Raghavan A, Shrikhande SS: Completion thyroidectomy for thyroid carcinoma. *Head Neck Surg* 1987. 9: 284-286.

15. Ain KB: Papillary thyroid carcinoma: Etiology, assesment, and therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995. 24: 711-760.
16. Fraker DL, Skarulis M, LiVolsi V: Thyroid tumors. *Cancer - Principles and practice of oncology*. Eds.: de Vita VTJr., Hellman S, Rosenberg SA 6th Edition Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins 2001. 1740-1762.
17. Schlumberger M, Berg G, Cohen O, Duntas L, Jamar F, Jarzab B, Limbert E, Lind P, Pacini F, Reiners C, Franco FS, Toft A, Wiersinga WM: Follow-up of low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma: a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2004. 150: 105-112.
18. Dow KH, Ferrell BR, Anello C: Quality-of-life changes in patients with thyroid cancer after withdrawal of thyroid hormone therapy. *Thyroid* 1997. 7: 613-619.
19. Pacini F, Lippi F: Clinical experience with recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH): Serum thyroglobulin measurement. *J Endocrinol Invest* 1999. 22: 25-29.
20. Cailleux AF, Baudin E, Travagli JP, Ricard M, Schlumberger M: Is diagnostic iodine-131 scanning useful after total thyroid ablation for differentiated thyroid cancer? *J Clin Endocrinol Metab* 2000. 85: 175-178.
21. Boér A, Szakáll S Jr, Klein I, Kásler M, Vincze B, Trón L, Gődény M, Herzog H, Péter I, Ésik O: FDG PET imaging in hereditary thyroid cancer. *Eur J Surg Oncol* 2003. 29: 922-928.
22. Helal BO, Merlet P, Toubert M-E, Franc B, Schwatz C, Gauthier-Koelesnikov H, Prigent A, Syrota A: Clinical impact of ¹⁸F-FDG PET in thyroid carcinoma patients with elevated thyroglobulin levels and negative ¹³¹I scanning results after therapy. *J Nucl Med* 2001. 42: 1464-1469.
23. Ladenson PW: Strategies for thyrotropin use to monitor patients with treated thyroid carcinoma. *Thyroid* 1999. 9: 429-433.
24. Ringel MD, Ladenson PW, Levine M: Molecular diagnosis of residual and recurrent thyroid cancer by amplification of thyroglobulin messenger ribonucleic acid in peripheral blood. *J Clin Endocrinol Metab* 1998. 83: 4435-4442.
25. Wartofsky L, Sherman SI, Gopal J, Schlumberger M, Hay ID: The use of radioactive iodine in patients with papillary and follicular thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1998. 83: 4195-4203.
26. Simon D, Koehrlé J, Reiners C, Boerner AR, Schmutzler C, Mainz K, Goretzki PE, Roehrer HD: Redifferentiation therapy with retinoids: therapeutic option for advanced follicular and papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 1998. 22: 569-574.
27. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR: Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) Program 1973-1991. *Cancer* 1997. 79: 564-572.

28. Davis NL, Bugis SP, McGregor GI, Germann E: An evaluation of prognostic scoring systems in patients with follicular thyroid cancer. *Am J Surg* 1995. 170: 476-480.
29. Nguyen K, Dilawari RA: Predictive value of AMES scoring system in selection of extent of surgery in well differentiated carcinoma of thyroid. *The American Surgeon* 1995. 61: 151-155.
30. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, Van Gilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, Van Glabbeke M: A prognostic index for thyroid carcinoma: a study of the E.O.R.T.C. Thyroid Cancer Cooperative Group. *Eur J Cancer* 1979. 15: 1033-1041.
31. Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988. 104: 947-953.
32. Sellers M, Beenken S, Blankenship A, Soong S, Turbat-Herrera E, Urist M, Maddox W: Prognostic significance of cervical lymph node metastases in differentiated thyroid cancer. *Am J Surg* 1992. 164: 578-581.
33. Mazzaferri EL, Jhiang SM: Long-term impact of initial surgical and medical therapy on papillary and follicular thyroid cancer. *Am J Med* 1994. 97: 418-428.
34. Sanders LE, Cady B: Differentiated thyroid cancer: reexamination of risk groups and outcome of treatment. *Arch Surg* 1998. 133: 419-425.
35. Simpson WJ, McKinney SE, Carruthers JS, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Panzarella T: Papillary and follicular thyroid cancer: Prognostic factors in 1578 patients. *Am J Med* 1987. 83: 479-488.
36. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahay WM: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* 1987. 102: 1088-1095.
37. Hay ID, Bergstrahl EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery* 1993. 114: 1050-1058.
38. Akslen LA, Myking AO, Salvesen H, Varhaug JE: Prognostic importance of various clinicopathological features in papillary thyroid carcinoma. *Eur J Cancer* 1993. 29A: 44-51.
39. Kashima K, Yokoyama S, Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, Watanebe S, Uchino S, Toda M, Sasaki A, Daa T, Nakayama I: Chronic thyroiditis as a favourable prognostic factor in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 1998. 8: 197-201.
40. Mueller-Gaertner H-W, Brzac HT, Rehenpenning W: Prognostic indices for tumor relapse and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Cancer* 1991. 67: 1903-1911.
41. Shah JP, Loree TR, Dharker D: Prognostic factors in differentiated carcinoma of the thyroid gland. *Am J Surg* 1992. 164: 658-661.

42. Shaha AR, Loree TR, Shah JP: Prognostic factors and risk group analysis in follicular carcinoma of the thyroid. *Surgery* 1995. 118: 1131-1138.
43. Souza SL, Assumpcao LVM, Ward LS: Impact of previous thyroid autoimmune diseases on the prognosis of patients with well-differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2003. 13: 491-495.
44. Loh KC, Greenspan FS, Dong F, Miller TR, Yeo PP: Influence of lymphocytic thyroiditis on the prognostic outcome of patients with papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1999. 84: 458-463.
45. Matsubayashi S, Kawai K, Matsumoto Y, Mukuta T, Morita T, Hirai K, Matsuzuka F, Kakudoh K, Kuma K, Tamai H: The correlation between papillary thyroid carcinoma and lymphocytic infiltration in the thyroid gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1995. 80: 3421-3424.
46. Gupta S, Patel A, Folstad A, Fenton C, Dinauer CA, Tuttle RM, Conran R, Francis GL: Infiltration of differentiated thyroid carcinoma by proliferating lymphocytes is associated with improved disease-free survival for children and young adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2001. 86: 1346-1354.
47. Okayasu I: The relationship of lymphocytic thyroiditis to the development of thyroid carcinoma. *Endocr Pathol* Autumn 1997. 8: 225-230.
48. Ott RA, McHenry C, Jarosz H, Armin A, Lawrence AM, Paloyan E: The incidence of thyroid carcinoma in Hashimoto's thyroiditis. *The American Surgeon* 1987. 53: 442-445.
49. 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.
50. Péter F: Status of iodine nutrition of Hungary. in: *Iodine deficiency in Europe*, Eds.: Delange F, Dunn JT, Glinoe D. New York, London Plenum Press 1993: 377-382.
51. Sajgo M, Farkas I: Ivóvizeink jódtartalma és a lakosság jódelátottságának mutatói. *Egészségtudomány* 1990. 34: 28-33.
52. Delange F: The disorders induced by iodine deficiency. *Thyroid* 1994. 4: 107-128.
53. Lind P, Kumnig G, Heinisch M, Igerc I, Mikosch P, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Gomez I, Unterweger O, Aigner H: Iodine supplementation in Austria: methods and results. *Thyroid* 2002. 12: 903-907.
54. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, Strongegger WJ, Lind P: Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 2004. 14: 277-286.
55. Péter F: A gyermekkori pajzsmirigy-betegségek előfordulása hazánkban. *Orv Hetil* 2002. 29;143: 2867-2873.

56. Nikiforov Y, Gnepp DR, Fagin JA: Thyroid lesions in children and adolescents after the Chernobyl disaster: implications for the study of radiation tumor genesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81: 9-14.
57. Williams D: Thyroid cancer and Chernobyl accident. (Editorial) *J Clin Endocrinol Metab* 1996. 81: 6.
58. Hedinger C, Williams ED, Sobin LH, eds. Histological typing of thyroid tumors. 2nd ed. In: *International histological classification of tumours: World Health Organization*. New York: Springer-Verlag; 1988: 3-17.
59. Zidan J, Karen D, Stein M, Rosenblatt E, Basher W, Kuten A: Pure versus follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Clinical features, prognostic factors, treatment, and survival. *Cancer* 2003. 97: 1181-1185.
60. Bhattacharyya N: Survival and prognosis in Hurthle-cell carcinoma of the thyroid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003. 129: 207-210.
61. Tamimi D: The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2002. 10: 141-146.
62. Kebebew E, Treseler PA, Ituarte PH, Clark OH: Coexisting chronic lymphocytic thyroiditis and papillary thyroid cancer revisited. *World J Surg* 2001. 25: 632-637.
63. Singh B, Shaha AR, Trivedi H, Carew JF, Poluri A, Shah JP: Coexistent Hashimoto's thyroiditis with papillary thyroid carcinoma: impact on presentation, management and outcome. *Surgery* 1999. 126: 1070-1076.
64. Nikiforov Y, Fagin JA: Radiation-induced thyroid cancer in children after the Chernobyl accident. *Thyroid Today* 1998. Vol XXI No 2: 1-11.
65. Spiessel B, Beahrs OH, Hermanek P, Hutter RVP, Scheibe O, Sobin LH, Wagner G: *Pajzsmirigy. TNM-atlasz. A rosszindulatú daganatok TNM/pTNM klasszifikációja*. Springer Hungarica Kiadó Kft., Budapest 1992. 78-83.
66. McIver B, Hay ID, Giuffrida DF, Dvorak CE, Grant CS, Thompson GB, van Heerden JA, Goellner JR: Anaplastic thyroid carcinoma: a 50-year experience at a single institution. *Surgery* 2001. 130: 1028-1034.
67. Tennvall J, Birklund A, Moller T, Ranstam J, Akerman M: Is the EORTC prognostic index of thyroid cancer valid in differentiated thyroid carcinoma? Retrospective multivariate analysis of differentiated thyroid carcinoma with long follow-up. *Cancer* 1986. 57: 1405-1414.
68. Loh KC, Greenspan FS, Gee L, Miller TR, Yeo PPB: Pathological tumor-node-metastasis (pTNM) staging for papillary and follicular thyroid carcinomas: a retrospective analysis of 700 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1997. 82: 3553-3562.

69. Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1988. 104: 947-953.
70. Pasiëka JL, Zedenius J, Auer G, Grimelius L, Hoog A, Lundell G, Wallin G, Backdahl M: Addition of nuclear DNA content to the AMES risk group classification for papillary thyroid cancer. *Surgery* 1992. 112: 1154-1160.
71. DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH: Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 71: 414-424.
72. Carcangiu ML, Zampi G, Pupi A, Castagnoli A, Rosai J: Papillary carcinoma of the thyroid: clinicopathologic study of 241 cases treated at the University of Florence, Italy. *Cancer* 1985. 55: 805-828.
73. Hay ID: Papillary thyroid carcinoma. *Endocrinol Metab Clin N Amer* 1990. 19: 545-576.
74. Voutilainen PE, Multanen MM, Leppäniemi AK, Haglund CJ, Haapiainen RK, Franssila KO: Prognosis after lymph node recurrence in papillary thyroid carcinoma depends on age. *Thyroid* 2001 11: 953-957.
75. Fukunaga FH, Yatani R: Geographic pathology of occult thyroid carcinomas. *Cancer* 1975. 36: 1095-1099.
76. Noguchi S, Yamashita H, Murakami N, Nakayama I, Maasakatsu T, Kawamoto H: Small carcinomas of the thyroid. *Arch Surg* 1996. 131: 187-191.
77. Takashima S, Matsushita T, Takayama F, Kadoya M, Fujimori M, Kobayasi T: Prognostic significance of magnetic resonance findings in advanced thyroid cancer. *Thyroid* 11: 1153-1159.
78. Colonna M, Grosclaude P, Remontet L, Schwartz C, Mace-Lesech J, Velten M, Guizard A, Tretarre B, Buemi AV, Arveux P: Incidence of thyroid cancer in adults recorded by French cancer registries (1978-1997). *Eur J Cancer* 2002. 38: 1762-1768.
79. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, McFarlane GJ: The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog* 1993. 4: 25-52.
80. Sprogel P, Storm HH: Thyroid cancer: incidence, mortality and histological pattern in Denmark. *Int J Cancer* 1989. 43: 990-996.
81. Pettersson B, Adami HO, Wilander E, Coleman MP: Trends in thyroid cancer in Sweden, 1958-1981, by histologic type. *Int J Cancer* 1991. 48: 28-33.
82. AACE clinical practice guidelines for the diagnosis and management of thyroid nodules. *Endocrin Pract* 1996. 2: 1-16.
83. Caplan RH, Kiskan WA, Strutt PJ, Wester SM: Fine-needle aspiration biopsy of thyroid nodules: A cost-effective diagnostic plan. *Postgrad Med* 1991. 90: 183-190.

84. Hamburger JI: Extensive personal experience. Diagnosis of thyroid nodules by fine needle biopsy: use and abuse. *J Clin Endocrinol Metab* 1994. 79: 335-339.
85. Gharib H, Goellner JR: Fine-needle aspiration of the thyroid: An appraisal. *Ann Intern Med* 1993. 118: 282-289.
86. Mazzaferri EL: Management of solitary thyroid nodule. *N Engl J Med* 1993. 328: 553-559.
87. Grebe SKG, Hay ID: Thyroid cancer nodal metastases: biological significance and therapeutic considerations. *Surg Oncol Clin N Amer* 1996. 5: 43-63.
88. Brennan MD, Bergstrahl EJ, Van Heerden JA, McConahey WM: Follicular thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Proc* 1991. 66: 11-22.
89. Dottorini ME, Vignati A, Mazzuchelli L, Lomuscio G, Colombo L: Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents: A 37-year experience in 85 patients. *J Nucl Med* 1997. 38: 669-675.
90. Baudin E, Travagli JP, Ropers J, Mancusi F, Bruno-Bossio G, Caillou B, Lumbroso J, Parmentier C, Schlumberger M: Microcarcinoma of the thyroid gland: the Gustave-Roussy Institute experience. *Cancer* 1998. 83: 553-559.
91. Noguchi S, Mizukami N: The value of lymph node dissection in patients with differentiated thyroid cancer. *Surg Clin North Am* 1978. 67: 251-261.
92. Hamming JF, van der Velde CJ, Fleuren GJ, Gishings BM: Differentiated thyroid cancer: a stage adapted approach to the treatment of regional lymph node metastases. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1998. 24: 325-330.
93. Dralle H, Grimm O: Lymphadenectomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 1996. 67: 788-806.
94. Attie JN: Modified neck dissection in the treatment of thyroid cancer: a safe procedure. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988. 24: 315-321.
95. Orsenigo E, Beretta E, Mari G, Gini P, Baldi A, Veronesi P, Vignali A, Calori G, Carlo V: Modified neck dissection in the treatment of differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1997. 23: 286-288.
96. Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, Lapanche A, Benhamou E, Gardet P, Caillou B, Travagli JP, Parmentier C: Long-term results and prognostic factors with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1985. 55: 794-804.
97. Mauras N, Zimmermann D, Goellner JR: Hashimoto thyroiditis associated with thyroid cancer in adolescent patients. *J Pediatr* 1985. June: 895-898.
98. Boyd CM, Baker JR: The immunology of thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1996. 25: 159-179.

99. Baker JR: The immune response to papillary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 1995. 80: 3419-3420.
100. Bagnasco M, Venuti D, Paolieri F, Torre G, Ferrini S, Canonica GW: Phenotypic and functional analysis at the clonal level of infiltrating T lymphocytes in papillary carcinoma of the thyroid: Prevalence of cytolytic T cells with natural killer-like or lymphokine-activated killer activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1989. 69: 832-836.
- 101 Baker JR, Fosso CK: Immunological aspects of cancers arising from thyroid follicular cells. *Endocrine Reviews* 1993. 14: 729-746.
102. Pacini F, Mariotti S, Formica N, Elisei R, Anelli S, Capotorti E, Pinchera A: Thyroid autoantibodies in thyroid cancer: incidence and relationship with tumour outcome. *Acta Endocrinol* 1988. 119: 373-380.
103. Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M, Wang CC, Guttler RB, Singer PA, Fetemi S, Lopresti JS, Nicoloff JT: Serum thyroglobulin autoantibodies: prevalence, influence on serum thyroglobulin measurement, and prognostic significance in patients with differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1998. 83: 1121-1127.
104. Boros P, Balázs Gy, Csáky G, Sonkoly I: Pajzsmirigyrákos betegek cellularis immunválaszának vizsgálata leukocita letapadás és leukocita migrációs teszt párhuzamos alkalmazásával. *Magyar Onkológia* 1981. 25: 253-259.
105. Juhász F, Boros P, Szegedi Gy, Balázs Gy, Surányi P, Kraszits E, Stenszky V, Farid NR: Immunogenetic and immunologic studies of differentiated thyroid cancer. *Cancer* 1989. 63: 1318-1326.
106. Juhász 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.
107. Gyory F, Mezosi E, Szakall S, Bajnok L, Varga E, Borbely A, Gazdag A, Juhász 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.
108. Gyóry 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.
109. Holm LE, Blomgren H, Löwhagen T: Cancer risk in patients with chronic lymphocytic thyroiditis. *N Engl J Med* 1985. 312: 601-604.
110. Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S, Narabayashi I, Ikeda H, Kuma K, Sugawara M: Clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience of 119 cases. *Thyroid* 1993. 3: 93-99.
111. Yamashita H, Noguchi S, Watanabe S, Uchino S, Kawamoto H, Toda M, Murakami N, Nakayama I, Yamashita N: Thyroid cancer associated with adenomatous goiter: an analysis of the incidence and clinical factors. *Surg Today* 1997. 27: 495-499.

112. Rios A, Rodriguez JM, Galindo PJ, Montoya M, Tebar FJ, Sola J, Canteras M, Parrilla P: Utility of fine-needle aspiration for diagnosis of carcinoma associated with multinodular goitre. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004. 61: 732-737.
113. Brooks JR, Starnes HF, Brook DC, Pelkey JN: Surgical therapy for thyroid carcinoma. *Surgery* 1988. 104: 940-946.
114. Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP: Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998. 176: 71-75.
115. De Jong SA, Demeter JG, Lawrence AN, Paloyan E: Necessity and safety of completion thyroidectomy for differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 1992. 112: 734-739.
116. Kebebew E, Duh Q-Y, Clark OH: Total thyroidectomy or total thyroid lobectomy in patients with low-risk differentiated cancer: surgical decision analysis of a controversy using mathematical model. *W J Surg* 2000. 24: 1295-1302.
117. Hay ID, Grant CS, Bergstrahl EJ, Thompson GB, van Herden JA, Goellner JR: Unilateral total lobectomy: Is it sufficient surgical treatment for patients with AMES low-risk papillary thyroid carcinoma? *Surgery* 1998. 124: 958-966.
118. Groot G, Colquhoun BP, Murphy FA: Unilateral versus bilateral thyroid resection in differentiated thyroid carcinoma. *Can J Surg* 1992. 35: 517-520.
119. DeGroot LJ, Kaplan EL, Straus FH, Shukla MS: Does the method of management of papillary thyroid carcinoma make a difference in outcome? *World J Surg* 1994. 18: 123-130.
120. Wanebo H, Coburn M, Teates D, Cole B: Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1998. 227: 912-921.
121. Baloch ZW, LiVolsi VA: Prognostic factors in well-differentiated follicular derived carcinoma and medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 2001. 11: 637-645.
122. Eichhorn W, Tabler H, Lippold R, Lochmann M, Schreckenberger, Bartenstein P: Prognostic factors determining long-term survival in well-differentiated thyroid cancer: an analysis of four hundred eighty-four patients undergoing therapy and aftercare at the same institution. *Thyroid* 2003. 13: 949-958.
123. Pacini F, Elisei R, Capezzone M, Miccoli P, Molinaro E, Basolo F, Agate L, Bottici V, Raffaelli M, Pinchera A: Contralateral papillary thyroid cancer is frequent at completion thyroidectomy with no difference in low- and high-risk patients. *Thyroid* 2001. 11: 877-881.
124. Scheumann GF, Seeliger H, Musholt TJ, Gimm O, Wegener G, Dralle H, Hundeshagen H, Pichlmayr R: Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 1996. 162: 677-684.

125. Kebebew E, Duh Q-Y, Clark OH: Total thyroidectomy or total thyroid lobectomy in patients with low-risk differentiated cancer: surgical decision analysis of a controversy using mathematical model. *W J Surg* 2000. 24: 1295-1302.
126. ACE/AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Association of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001 7: 202-220.
127. 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.
128. Singer PA, Cooper DS, Daniels GH et al: Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well differentiated thyroid cancer. *Arch Intern Med* 1996. 156: 2165-2172.
129. Udelsman R, Westra WH, Donovan PI, Sohn TA, Cameron JL: Randomized prospective evaluation of frozen-section analysis for follicular neoplasms of the thyroid. *Ann Surg* 2001. 233: 716-722.
130. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, Schultz P, Gaztambide S, Ordonez NG, Sherman SI: Prognostic factors in patients with Huthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 2003. 97: 1186-1194.
131. Wax MK, Briant DR: Completion thyroidectomy in the management of well-differentiated thyroid carcinoma. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1992. 107: 63-68.
132. Clark OH.: Papillary thyroid carcinoma: Rationale for total thyreoidectomy. *Endocrine Surgery*, ed: Clark OH, Duh QY, W.B. Saunders, Philadelphia, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1997: 90-93.
133. Clark OH: Total thyroidectomy: the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1982. 196: 361-366
134. Randolph GW, Daniels GH: Radioactive iodine ablation as an alternative to completion thyroidectomy for follicular carcinoma of the thyroid. *Thyroid* 2002. 12: 989-996.
135. Gagner M: Endoscopic subtotal parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996. 83: 875.
136. Ikeda Y, Takami H, Sasaki Y, Takyama J, Niimi M, Kan S: Clinical benefits in endoscopic thyroidectomy by the axillary approach. *Am College of Surg* 2003. 196: 189-195.
137. Miccoli P, Berti P, Conte M: Minimally invasive video-assisted parathyroidectomy: lesson learned from 137 cases. *Am Coll Surg* 2000. 191: 613-618.
138. Pellegriti G, Belfiore A, Giuffrida D, Lupo L, Vigneri R: Outcome of differentiated thyroid cancer in Graves' patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1998. 83: 2805-2809.
139. Belfiore A, Russo D, Vigneri R, Filetti S: Graves' disease, thyroid nodules and thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001. 55: 711-718.

140. Stocker DJ, Foster SS, Solomon BL, Shriver CD, Burch HB: Thyroid cancer yield in patients with Graves' disease selected for surgery on the basis of cold scintiscan defects. *Thyroid* . 2002. 12: 305-311.
141. Mazzaferri EL: Thyroid cancer and Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990. 70: 826-829.
142. Mazzaferri EL: Thyroid cancer and Graves' disease: The controversy ten years later. *Endocr Pract* 2000. 6: 221-225.
143. Moleti M, Mattina F, Salamone I, Violi MA, Nucera C, Baldari S, Lo Schiavo MG, Regalbuto C, Trimarchi F, Vermiglio F: Effects of thyroidectomy alone or followed by radioiodine ablation of thyroid remnants on the outcome of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 2003. 13: 653-658.
144. De Benoist B, Andersson MA, Takkouche B, Egli I: Prevalence of iodine deficiency worldwide. *Lancet* 2003. 362: 1859-1860.
145. Langsteger W, Költringer P, Wolf G, Dominik K, Buchinger W, Binter G, Lax S, Eber O: The impact of geographical, clinical dietary and radiation-induced features in epidemiology of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 1993. 29A: 1547-1553.
146. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A: Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *J Clin Endocrinol Metab* 1997. 82: 3563-3569.
147. Nikiforov Y, Fagin JA: Radiation-induced thyroid cancer in children after the Chernobyl accident. *Thyroid Today* 1998. 21: 1-11.

7.2. Saját közlemények

7.2.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

7.2.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 carcinómája (Klinikopathológiai tanulmány). Magyar Sebészet 1992. 45: 321-326.

4. Lukács G, **Győry F**, Juhász F: Differenciált szerkezetű pajzsmirigyrákok recidiváinak 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-tumorok 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, **Győry F**, Nagy A, Kiss I, Ember I, Kozma L: Onkogén-amplifikáció, illetve -deleció 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, **Győry 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

7.2.c. Könyvrészlet:

1. Balázs Gy, Lukács G, Molnár P, **Győry 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, **Győry 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

7.2.d. Egyéb, nem pajzsmirigy témakörben megjelent közlemények:

1. Kincses Zs, **Győry 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, **Győry 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. Laparoszko-pos 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

7.2.e. Idézhető nemzetközi folyóiratban megjelent abstract

1. Lukács G, Miltényi L, Uray É, Balázs Gy, Papp I, **Győry F**: Interdisziplinäres Zusammenwirken zur Lösung von akut Respiratorischen Notfallsituationen in der Strumachirurgie. Acta Chir Austriaca (Suppl) 1992. 24: 10. **IF:0.172**

2. Lukács G, Mátyus J, Balázs Gy, Újhelyi I, Kincses Zs, **Győry F**: Therapieerfolg der chirurgische Behandlung secundären Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz. Acta Chir Austriaca (Suppl). 1994. 26:12

3. Lukács G, Balázs Gy, Zs.-Nagy I, Juhász F, **Győry F**: Prognostic significance and surgical treatment of the locoregional recurrences of differentiated and medullary carcinomas. Eur J Surg Oncol (Suppl) 1994. 3: 288-289. **IF: 0,45**

4. **Győry F**, Lukács G, Szakáll Sz, Balázs Gy: Relationship between differentiated metastasizing thyroid cancer and thyroiditis. Acta Chir Austriaca (Suppl) 1996. 23: 20.

5. Lukács G, **Győry F**, Szakáll Sz, Balázs Gy: Thyreoidektomie-Kompletierung-als Zweiteingriff- in der Behandlung von diffizierten Schilddrüsenkarzinomen. Acta Chir Austriaca (Suppl) 1996. 28: 83-84.

6. Lukács G, Balázs Gy, **F. Győry**: Quality control and assurance in the diagnostics and therapy of thyroid carcinomas. Eur J Surg Oncol (Abstr) 1996. 4: 448. **IF: 0.656**
7. Lukacs GL, Balazs G, **Gyory F**, Juhasz F, Szakall Sz: Radical or conservative surgery of metastases to the regional lymph nodes in papillary thyroid carcinomas. Br J Surg (Suppl) 1997. 84: 51-52. **IF: 1,778**
8. Lukács GL, Balázs Gy, **Győry F**, Juhasz F, Szakáll Sz: Thyroid cancer in paediatric surgical oncology. Eur J Surg Oncol (Abstr) 1998. 24: 228. **IF: 0,550**
9. Lukács GL, Balázs Gy, **Győry F**, Juhász F, Szakáll Sz: Chirurgische Strategie bei Strumen im Kindesalter. Acta Chir Austriaca (Suppl) 1998. 141: 8.
10. Lukács GL, **Győry F**, Juhász F, Szakáll Sz: Pediatric thyroid cancer . Eur J Cancer (Abstract) 2001. 37 (Suppl 6): 108. **IF: 3.46**

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Balázs György Professzor Úrnak, hogy csatlakozhattam az általa vezetett tudományos munkacsoporthoz, hogy azóta töretlen bizalommal irányítja a tudományos és klinikai tevékenységemet. Tanácsai és útmutatásai nélkülözhetetlenek voltak ennek a tanulmánynak a létrejöttéhez.

Köszönöm Dr. Lukács Géza Professzor Úrnak, hogy mind a sebészi, mind a tudományos munkámat folyamatosan támogatta, és hogy bármikor bizalommal fordulhattam tanácsért, segítségért.

Köszönöm az I. sz. Sebészeti Klinika Endocrin munkacsoportban dolgozó Dr. Juhász Ferenc Adjunktus Úrnak, és Dr. Bodrogi Péter Tanársegédnek, hogy munkámban segítettek. Továbbá köszönettel tartozom az I. sz. Sebészeti Klinika összes dolgozójának, akik a munkám során segítséget nyújtottak.

Köszönöm az I. sz. Belgyógyászati Klinika Endocrin Tanszék vezetőjének, Dr. Nagy Endre Tanár Úrnak és Dr. Mezősi Emese Tanárnőnek, hogy a kooperációs munkánk során támogattak.

Köszönöm a szövettani feldolgozásban nyújtott segítséget Dr. Nemes Zoltán és Dr. Gomba Szabolcs Professzor Uraknak. Köszönöm Dr. Szakáll Szabolcs Tanár Úrnak és munkatársainak a szövettani metszetek elkészítését és értékelését.

Köszönöm a Bőrgyógyászati Klinikán dolgozó Dr. Juhász István Tanár Úrnak és munkatársainak, hogy az együttműködésben elvégzett munkához a feltételeket biztosította.

Köszönöm Máth János Adjunktus Úrnak a statisztikai feldolgozásban nyújtott segítséget.

Végezetül, de nem utolsó sorban köszönöm családomnak a türelmet és segítséget a munkám során.