

Kis rizikójú differenciált pajzsmirigydaganatok retrospektív analízise: lobectomia a megfelelő választás?

Kovács Gábor László dr.¹ ■ Hella Zoltán dr.²
Vass László dr.³ ■ Csapó Zsolt dr.⁴

¹Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, I. Belgyógyászati Osztály, Kistarcsa

²Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Misszió Egészségügyi Központ, Veresegyház

³Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Patológiai Osztály, Kistarcsa

⁴Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Sebészeti Osztály, Kistarcsa

Bevezetés: Az 1–4 cm közötti (T1b–2) kis rizikójú differenciált pajzsmirigy-carcinomás (DTC) betegek kezelésénél az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA) 2015. évi irányelve alapján lobectomia végzendő radiojód-terápia nélkül.

Célkitűzés: T1–2-es stádiumú betegeink sebészeti és szövettani eredményeinek retrospektív vizsgálata a többgócúság szempontjából.

Módszer: A Pest Megyei Flór Ferenc Kórház Endokrin Ambulanciáján 2013 és 2019 között megjelent 81, teljes thyreoidectomián átesett, kis rizikójú (T1–2-es stádium) beteg patológiai adatainak feldolgozását végeztük.

Eredmények: 64 beteg T1-, 17 beteg T2-stádiumú volt. 65/81 (80,2%) papillaris és 16/81 (19,8%) follicularis csoportú volt. A T1–2-es stádiumú papillaris betegek 18,4%-ában volt nyirokcsomóáttét, míg a follicularis betegek esetében 18%-ban. Távoli áttét nem volt. A T1-stádiumú betegek 25%-a volt multifokális (16/64): ebből 10,9% az egyik lebenyben (7/64), 14,1% mindkét lebenyben/isthmusban (9/64) helyezkedett el. A T2-stádiumú betegek 11,7%-a volt multifokális (2/17), mindkettő bilaterális. A T1–2 bilaterális multifokális betegek (11/81; 13,5%) megoszlása: 3 T1a-, 6 T1b- és 2 T2-stádiumú; ezen betegekből 10 részesült radiojód-kezelésben. Az ellenoldali daganat mérete 9 esetben <5 mm, 2 esetben >5 mm volt.

Következtetés: A T1–2 DTC-s betegekben észlelt gyakori (13,5%), bilaterális többgócú folyamat miatt a pontosabb stádium- és rizikómeghatározás céljából megfontolandó a teljes thyreoidectomia végzése lobectomia helyett, ugyanis multifokalitást észlve radiojód-kezelés válhat szükségessé. Lobectomia esetén az ellenoldali kicsiny daganatméret (átlagosan 2,8 mm) és a gyakori benignus göbök miatt az ultrahangvizsgálattal történő pre- és posztoperatív kimutató szinte lehetetlen, így a multifokalitás teljes pajzsmirigy-eltávolítás nélkül nem feltétlenül kerül felismerésre, ami torzíthatja az onkológiai döntést.

Orv Hetil. 2022; 163(27): 1074–1081.

Kulcsszavak: differenciált pajzsmirigydaganat, többgócú carcinoma, lobectomia

Retrospective analysis of low-risk differentiated thyroid tumours: is lobectomy the adequate approach?

Introduction: According to the recommendation of the American Thyroid Association 2015 guideline, the treatment of 1–4 cm (T1b–2) low-risk differentiated thyroid cancer (DTC) is lobectomy without radioiodine therapy.

Objective: Retrospective analysis of multifocality in surgical and histological data of T1–2 patients living on moderate iodine intake.

Methods: Analysis of the pathological characterisation of 81 low-risk (T1–2) DTC patients who underwent total thyroidectomy. Patients were treated at Flór Ferenc Hospital, Kistarcsa, Hungary, between 2013 and 2019.

Results: 64 patients had T1, while 17 patients had T2 status. 65/81 (80.2%) patients had papillary, and 16/81 (19.8%) had follicular subtype. Lymph node metastasis was detected up to 18.4% in papillary and 18% in follicular patients. Multifocal tumours were detected in 25% (16/64) of T1 patients, of these 10.9% (7/64) was unilateral and

14.1% (9/64) was bilateral. Multifocal tumours were detected in 11.7% (2/17) of T2 patients; both were bilateral. Distribution of T1–2 bilateral multifocal patients (11/81; 13.5%) was $n = 3$ T1a-, $n = 6$ T1b and $n = 2$ T2 stadium, from these 10 patients received radioiodine treatment. The sizes of contralateral tumours were <5 mm in 9 patients, and >5 mm in 2 patients.

Conclusions: Due to the frequent (13.5%) bilateral multifocality in T1–2 DTC patients, we suggest total thyroidectomy instead of lobectomy. After lobectomy, the follow-up of the contralateral tumours is almost impossible by ultrasonography due to the small tumour size (on average 2.8 mm) and frequently detected benign nodules; therefore the multifocality might remain undetected, which can distort the plan for adjuvant treatment.

Keywords: differentiated thyroid carcinoma, multifocal tumours, lobectomy

Kovács GL, Hella Z, Vass L, Csapó Zs. [Retrospective analysis of low-risk differentiated thyroid tumours: is lobectomy the adequate approach?] *Orv Hetil.* 2022; 163(27): 1074–1081.

(Beérkezett: 2022. január 25.; elfogadva: 2022. március 29.)

Rövidítések

AJCC = (American Joint Committee of Cancer) Amerikai Rákellenes Vegyes Bizottság; ATA = (American Thyroid Association) Amerikai Pajzsmirigy Társaság; BRAF = v-raf egérsarcoma virális onkogén homológ-B1; DTC = (differentiated thyroid cancer) differenciált pajzsmirigy-carcinoma; ESMO = (European Society for Medical Oncology) Európai Klinikai Onkológiai Társaság; ETA = (European Thyroid Association) Európai Pajzsmirigy Társaság; FTC = (follicular thyroid carcinoma) follicularis pajzsmirigy-carcinoma; NIFTP = (noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features) nem invazív follicularis daganat papillaris nukleáris jelekkel; PDL1 = (programmed cell death ligand 1) programozott sejthalál ligandum-1; PTC = (papillary thyroid carcinoma) papillaris pajzsmirigy-carcinoma; rhTSH = rekombináns humán TSH; TNM = tumor, nodus, metastasis; TSH = thyreoideastimuláló hormon

A differenciált pajzsmirigy-carcinomás (DTC-s) daganatos betegek (papillaris carcinoma és follicularis carcinoma) száma az utóbbi évtizedekben világszerte és hazánkban is jelentősen növekedett, a betegek halálózása ellenben érdemben nem változott. A Nemzeti Rákregiszter 2017. évi összesített adatai alapján 939 beteget kórisméztek, amelynél a nők aránya több mint 2,5-szeres volt a férfiakhoz viszonyítva. A férfiaknál a 65–69 éves korosztályban volt a legtöbb regisztrált beteg, míg a nőknél a 40–44 éves korosztályban. A DTC-s betegek ellátásának elve a korábbi években alig változott. A pajzsmirigy egy lebenyére lokalizálódó microcarcinomát (<1 cm) leszámítva agresszív kezelés történt: totális thyreoidektómia, profilaktikus centrális nyirokcsomó-eltávolítás, ezt követően radiojód-kezelés, majd hosszú ideig tartó TSH-szuppressziós kezelés. Az ismételt radiojód-kezelés vagy műtét szükségességét a rendszeres nyaki ultrahangvizsgálat és a tumormarker-vizsgálatok (tiroglobulin és tiroglobulin elleni autoantitest) eredményei határozták meg.

Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA) 2015-ben megjelent új irányelve és az azt követően megjelenő köz-

lemények kevésbé erőteljes kezelést határoztak meg; az esetek egy részében akár az obszerváció, a lobectomia, a radiojód-kezelés mellőzése is megengedett [1–6]. Ezek közül kiemelendő egy fontos csoport: a T1b–T2-stádiumú, azaz >1 cm és <4 cm daganatok, amelyeknél a lobectomia is megengedett. Ez az irányelv abban az esetben javasol egyértelműen lobectomiát, ha a folyamat egygócú és intrathyreoidealis, a másik lebeny ultrahangvizsgálattal göbmentes, nincs egyidejű Hashimoto-thyreoiditis, nem merül fel nyirokcsomó- vagy távoli metastasis, nincs az előzményben nyaki irradiáció vagy familiáris pajzsmirigy-carcinoma, és nem merül fel a posztoperatív radiojód-kezelés szükségessége. Ha nincs Hashimoto-thyreoiditis mint alapbetegség, akkor is lobectomia javasolt. Idős betegek esetében, ha a műtéti rizikó nagy, a beteg beleegyezésével lobectomia helyett aktív megfigyelés is választható. A korábbi irányelvek ugyanakkor az 1–4 cm-es daganatoknál egyértelműen a teljes pajzsmirigy-eltávolítást preferálták, ugyanis az ezt követő radiojód-kezelés esetén a 10 éves túlélés szignifikánsan jobb volt (98,4% a totális thyreoidektómia *versus* 97,1% a lobectomia csoportjában ($p < 0,05$) [7].

A radiojód alkalmazását az ATA 2015. évi irányelve sem egygócú, sem többgócú papillaris microcarcinomában – mivel azt kis rizikójú csoportnak tartja – nem javasolja, csak abban az esetben, ha egyéb tényező (agresszívebb szövettani altípus, nyirokcsomóáttét vagy például familiáris anamnézis) a rizikóstádiumot átminősíti [1]. A microcarcinomák magyarországi átfogó autopsziás szűrővizsgálata alapján azok előfordulása 4,7%, számuk az életkorral nem növekszik, és előfordulásuk nem függ a jódeletléttségtől [8]. Ugyanakkor más országokban ennél jóval magasabb előfordulási arányokról is beszámoltak, ahol a microcarcinomák prevalenciája akár 35,6% (!) volt [9]. A mikroszkópos tumorgócok arra utalhatnak, hogy a daganat a pajzsmirigyállomány nyirokereiben terjed és ad lebenyen belüli nyirokcsomóáttétet, de a vascularis invázió (a vénás érhalózatba való terjedés) ritka. A papillaris microcarcinoma pajzsmirigy-carcinomává történő átalakulása nem tisztázott. Mivel a

microcarcinomák előfordulása nem függ a jódfelvételtől, az életkortól, a nemtől, a golyva méretétől, illetve a benignus göbök számától, ez felveti annak lehetőségét, hogy a pajzsmirigy-microcarcinomák a klinikai daganatokétól eltérő módon, más patomechanizmussal alakulhatnak ki [8]; mindazonáltal gyakoriságuk okán a legtöbb fejtörést okozzák a gondozó orvosnak.

A papillaris carcinomák a kimutatásuk időpontjában 20–50%-ban rendelkeznek nyirokcsomó-metastasisokkal akkor is, amikor az elsődleges daganat kicsi, és a pajzsmirigyen belül helyezkedik el. A micrometastasisok (<0,2 cm) valószínűsége a kimutatási módszer érzékenységétől függően 90% is lehet, ugyanakkor a preoperatív izotópvizsgálat csak a nyirokcsomók felét mutatja ki (a pajzsmirigy-szövet árnyékoló hatása miatt). A micrometastasisok megítélése eltérő a macrometastasisokhoz képest. Általánosságban a nyirokcsomó-metastasisok a III., IV. és VI. nyaki régióban fordulnak elő, és kevésbé a II. nyirokcsomó-regióban.

A multifokális papillaris carcinoma a tumoros folyamat két vagy több lokalizációban történő megjelenését jelenti a pajzsmirigy állományán belül, amelyek preoperatív vagy incidentálisan kerülnek kimutatásra. Minél több tumoros góc észlelhető, annál rosszabb a prognózis, emellett pedig szignifikáns összefüggés van a multifokális papillaris carcinoma és a VI. régiós nyirokcsomóáttét megjelenése között: a gócok számának emelkedésével növekszik a nyirokcsomóáttétek száma is. Ezek alapján a multifokális a tumoragresszivitás jele lehet, mert a nyirokcsomóáttétek valószínűségét növeli. Az intrathyreoideális multifokális papillaris carcinoma az ATA-iránymutatás alapján a kis rizikóba tartozik. Ezzel ellentétben az extrathyreoideális terjedésű multifokális papillaris carcinoma már közepes rizikót jelent [10, 11]. Egy másik tanulmány szerint a bilaterális multifokális papillaris carcinoma rosszabb prognózisú az unilaterálisnál, ugyanis ezeknél a betegnél nagyobb tumorméret, gyakoribb extrathyreoideális terjedés és nyirokcsomóáttét igazolódott, továbbá a 10 éves betegségmentes túlélés szignifikánsan kisebb volt a bilaterális multifokális (78,8%), mint az unilaterális multifokális (89,3%) csoportban ($p = 0,005$). A BRAF 600-as mutáció a bilaterális multifokális papillaris carcinoma esetén nagyobb arányú, mint az egygócú vagy unilaterális multifokális papillaris carcinoma esetén, ami ugyancsak gyakoribb kiújulási aránnyal jár [12]. A DTC-k hagyományosan két nagyobb szövettani csoportba tartoznak (papillaris és follicularis), azonban például a papillaris carcinomákon belül a klasszikus variáns mellett jelen vannak egyéb, agresszivitást jelző szövettani altípusok (angol terminológiával: tall-cell variáns, columnar-cell variáns, hobnail variáns és solid-cell variáns), amelyek más-más genetikai mutációt, néha többet is hordoznak, ami alapján a DTC-k nem tekinthetők homogén viselkedésű daganatoknak [13].

A klinikai gyakorlat számára fontos kérdés, hogy a T1–2-es pajzsmirigy-daganatok ellátásakor a sebészeti beavatkozás után hogyan kapjuk a legpontosabb stádium-

beosztást, amely a későbbi radiojód szükségességét eldöntheti. A bilaterális többgócú daganatok felismerésére különösen akkor, amikor az ellenoldali daganat csak kicsiny méretű, kizárólag a totális thyreoidectomia utáni szövettani feldolgozás tud választ adni, lobectomia esetén ez az információ nem kerül felismerésre. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy milyen gyakran észlelünk T1–2-es DTC esetén többgócú folyamatot, azaz milyen gyakran maradna a többgócú pajzsmirigy felismerés nélkül lobectomia esetén.

Módszer

A Pest Megyei Flór Ferenc Kórház I. Belgyógyászati Osztályának Endokrin Ambulanciáján 2013. január 1. és 2019. január 1. közötti intervallumban összesen 111, gondozott pajzsmirigy-daganatos beteg retrospektív adatfeldolgozását végeztük.

A szövettani besorolást és a nyirokcsomó-érintettség meghatározását az American Joint Committee of Cancer (AJCC) 2009. évi 7. kiadása alapján, illetve a 2016-ban kiadott 8. kiadás alapján végeztük [14–17]. A szövettani feldolgozás a rutin patológiai metódusok szerint készült. A hematoxinil-eozin festéssel készült metszetek végleges szövettani értékelését gyűjtöttük össze, a többgócúság megítélése végett.

Eredmények

Összesen a 111 betegből 7 medullaris pajzsmirigy-carcinoma és 2 esetben egyéb daganatáttét volt. Az így maradt 102 DTC-s betegből 6 beteg TNM-klasszifikációját

1. táblázat | A differenciált pajzsmirigy-daganatok (n = 96) szövettani megoszlása (zárójelben a százalékos megoszlás az összes daganat arányában)

Paraméterek	n = 96
Életkor (év)	
Medián	51 (13–79)
Nő	70 (73%)
Férfi	26 (27%)
Szövettan	
Papillaris	73 (76%)
• Klasszikus variáns	43 (44,8%)
• Follicularis variáns	16 (16,7%)
• Diffúz szklerotizáló	1 (1%)
• Oncocyster	2 (2%)
• Nem meghatározott altípus	11 (11,5%)
Follicularis	22 (23%)
• Klasszikus	21 (21,9%)
• Hürthle-sejtes	1 (1%)
NIFTP	1 (1%)

NIFTP = nem invazív follicularis daganat papillaris nukleáris jelekkel

A multifokális vizsgálata T1–2-stádiumú betegekben

A T1–2-stádiumú DTC-s betegek közül 64 beteg tartozott a T1-, míg 17 beteg a T2-stádiumba. A T1-stádiumú betegek 25%-a volt multifokális (16/64): ebből 10,9% az egyik lebenyben (7/64), 14,1% mindkét lebenyben/isthmusban (9/64) helyezkedett el. A T2-stádiumú betegek 11,7%-a volt multifokális (2/17), mindkettő bilaterálisnak bizonyult. A T1–2 bilaterális multifokális betegek (11/81; 13,5%) megoszlása: 3 T1a-, 6 T1b- és 2 T2-stádiumú (2. ábra).

A 16 T1-stádiumú multifokális DTC-s betegből 15-nél papillaris carcinoma volt, T1-stádiumú multifokális follicularis carcinomát nem találtunk. A 16 betegből 1-nél egy lebenyben belüli kettős, papillaris/follicularis carcinoma volt a szövettan (pT1a). A 16 T1-betegből 13-nál történt radiojód-kezelés (4/7 unilaterális, illetve 9/9 bilaterális). Mind a 16 betegnél „total/near total” thyreoidectomia történt.

A 17 T2-stádiumú DTC-s betegből 12 betegnek papillaris és 5 betegnek follicularis carcinoma volt a szövettana. Mind a 17 betegnél totális thyreoidectomia történt (1 betegnél előbb lobectomia, később komplettáló műtét). Mind a 17 betegnél volt radiojód-kezelés: 13 alkalommal egy, 3 alkalommal két kezelés, illetve 1 alkalommal három radiojód-kezelés történt.

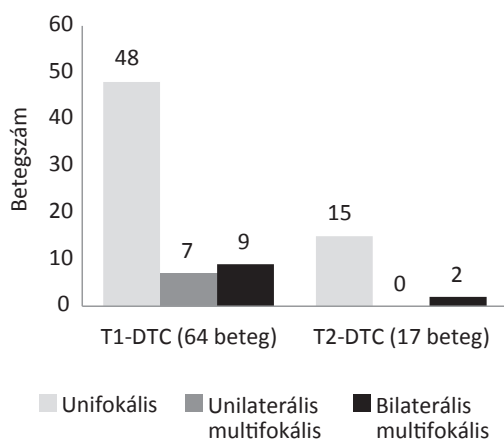
A multifokális bilaterális betegek zöme nő volt (9 eset). Mind a 11 betegnél totális thyreoidectomia történt (3. táblázat).

A 2015. évi ATA-irányelv alapján a preoperatív ultrahangvizsgálati lelet ismeretében 6 esetben lehetett volna lobectomiát végezni. A 11 beteg posztoperatív rizikóbecslése alapján a maradék betegség, illetve kiújulás valószínűsége az ATA- és ETA-iránymutatás alapján 8 esetben (nyirokcsomóáttét nélküli esetek) kicsi volt, ezek alapján a betegség specifikus halálozási kockázata igen

kicsi. 2/11 esetben (N1<3 cm nyirokcsomóáttéttel rendelkezők) a maradék betegség kiújulási valószínűsége az ATA-iránymutatás alapján közepes, míg az ETA-iránymutatás alapján nagy; a betegség specifikus halálozási kockázata kicsi, 1/11 esetben (N1>3 cm nyirokcsomóáttéttel rendelkező), a maradék betegség kiújulási valószínűsége az ATA- és ETA-iránymutatás alapján nagy, a betegség specifikus halálozási rizikója kicsi.

Megbeszélés

Vizsgálatunkat elsősorban a T1–T2-daganatokra fókuszáltuk abból a szempontból, hogy az ATA 2015. évi irányelve által javasolt lobectomia esetén vajon milyen arányban maradnak felismerés nélkül a két lebenyt érintő multifokális daganatok. A T1-es betegek közül 16 volt multifokális, amiből 9 esetben bilaterális, míg a 2 multifokális T2-es tumorból mindkettő két lebenyt érintő folyamatnak bizonyult. Ez 11/81 arányt jelent, azaz 13,5%-ban lobectomia esetén az ellenoldali folyamat felismerése nem biztos, hogy megtörtént volna. Ez azért is valószínű, mert ezen kis méretű áttétek (átlagosan 2,84 mm, 8 esetben <2 mm, 1 esetben 2,5 mm) preoperatív ultrahangvizsgálattal szinte kimutathatatlanok. Figyelembe kell vennünk azt is, hogy a magyarországi relatív jódhány miatt a benignus göbök aránya is magas; korábbi autopsziás vizsgálatunk alapján a göbös pajzsmirigyek aránya – az életkort és a nemet nem figyelembe véve – 99/222 (44,6%) a jódban mérsékelt szegény, míg 60/221 (27,1%) a jódban mérsékelt gazdag területen [8]. Ez alapján várhatóan igen nagy valószínűséggel fogunk látni ultrahanggal is kimutathatóan valamilyen körülírt eltérést, göböt, amelyek többnyire kicsiny méretűek vagy akár elhelyezkedésük miatt ultrahangvezérelt biopsziára nem mindig alkalmasak. Ez lobectomia esetén a maradék pajzsmirigylebeny ultrahangos követését igen nehezíti. Kérdés, hogy mit teszünk akkor, ha lobectomia után az ellenoldali lebenyben megjelenik egy kicsiny göb, mit mondunk ilyenkor a betegnek, meddig várunk. Biztosak lehetünk-e abban, hogy ha esetleg az új eltérés malignus, akkor azzal együtt másutt mikroszkópos méretű áttét nem jelent-e már meg? Az, hogy lobectomia esetén az ellenoldali folyamat esetleg nem kerül felismerésre, nem feltétlenül jelenti azt, hogy a betegség súlyos progresszióját vagy a beteg halálát kockáztatjuk, de mindenképpen elmondható, hogy a többgócúság >5 mikroszkópos N1-áttéttel vagy <3 cm N1-áttéttel, illetve a környező szövetekbe terjedéssel közepes rizikót, >3 cm N1-áttéttel már magas prognosztikai stádiumot jelent. Minden betegnél kivétel nélkül radiojód-kezelés következett, általában egy alkalommal, 2 esetben pedig két alkalommal. Ez a multifokális miatt mind az ETA-, mind az ATA-irányelv alapján helytálló (megjegyzendő, hogy az ATA nem javasolja rutinszerűen). Ultrahangvizsgálat alapján a 11 betegből 6 esetben a „target” göb (>1 cm) mellett az ellenoldali lebenyben/isthmusban nem ábrázolódott göb, vagy ha igen, akkor nem volt



2. ábra

A T1–2-daganatok multifokálisának megoszlása. Unifokális (63/81; 77%); unilaterális multifokális (7/81; 8,6%); bilaterális multifokális (11/81; 13,5%)

DTC = differenciált pajzsmirigy-carcinoma

3. táblázat | A bilaterális multifokális T1–2-stádiumú DTC-s betegek (11/81) pre- és posztoperatív klinikai és szövettani adatai, valamint az ATA- és az ETA-irányelv szerinti rizikóbesorolásai illetve műtéti javallatai

Műtét előtt már ismert adatok		Előváltozott műtéti részeká-tumban a daganat mérete		Műtét után							
Nem	Életkor	Működés	Ultrahanggal a műtét előtt észlelt gyanús góbb(ök) mérete(i) (mm)	Jobb lebeny (mm)	Bal lebeny (mm)	Szövettan	TNM	ATA, rizikó (2015)	ETA, rizikó (2006)	Az ATA 2015. évi irányelve alapján preferált műtét	Az ETA 2006. évi irányelve alapján preferált műtét
1. Férfi	63	Hypo	Jobb: 14 Bal: 0	14	1,5	PTC, klasszikus	T1b (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx	TT
2. Nő	62	Eu	Jobb: 12 Bal: 0	12	1	PTC, follicularis variáns	T1b (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx	TT
3. Nő	55	Hyper	Jobb: 0 Bal: 14	8	14	PTC, klasszikus	T1b (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx	TT
4. Nő	71	Hyper	Jobb: 33 Bal: 0	33	Több mikroszkó-pos áttét*	PTC, klasszikus	T2 (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx	TT
5. Nő	35	Eu	Jobb: 16 Bal: 0	16	Isthmus mikroszkó-pos áttét*	PTC, klasszikus	T1b (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx	TT
6. Nő	58	Hypo (Hashimoto) (TgAb-poz.)	Jobb: 6, 12 Bal: 7, 3	6 és 7	2,5	PTC/FTC	T1a (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx/TT	TT
7. Nő	43	Eu	Jobb: 8, 12, 5 Bal: 12	12	14	PTC, klasszikus/PTC, follicularis variáns (invazív, tokinfiltráció)	T1b (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx/TT	TT
8. Férfi	32	Eu	Bal oldali branchiogen cysta miatti műtét, ebben T1a PTC, ultrahangleleten intakt pajzsmirigy, góbb nélkül	1	1	PTC, klasszikus	T1a (m), N1b, M0	Közepes rizikó	Nagy rizikó	TT	TT
9. Nő	34	Hypo	Jobb IV–V. nyaki régió 17, 25 mm-es kóros nyecs miatti műtét ultrahangon intakt pajzsmirigy, góbb nélkül	10 db góc, a legnagyobb 5 mm	Több 1 mm-es góc	PTC, klasszikus	T1a (m), N1b, M0	Közepes rizikó	Nagy rizikó	TT	TT
10. Nő	70	Eu	Nyaki gerinccsérv miatti műtét előtt technikai okból végzett totális eltávolítás, preoperatív ultrahangvizsgálat nem történt	12	1	PTC, klasszikus	T1b (m), N0, M0	Kis rizikó	Kis rizikó	Lx	TT
11. Nő	46	Eu (Hashimoto)	Jobb: 23 III–IV. régió: 24, 35 mm kóros nyecs Bal: 0	24	Több pár mm-es áttét (nincs pontos adat)	PTC, klasszikus	T2 (m), N1b, M0	Nagy rizikó	Nagy rizikó	TT	TT

ATA = Amerikai Pajzsmirigy Társaság; DTC = differenciált pajzsmirigy-carcinoma; ETA = Európai Pajzsmirigy Társaság; Eu = euthyrosis; FTC = follicularis pajzsmirigy-carcinoma; Hyper = hyperthyreosis; Hypo = hypothyreosis; Lx = lobectomia; (m) = multifokális; nyecs = nyirokcsomó; PTC = papillaris pajzsmirigy-carcinoma; TNM = tumor, nodus, metastasis; TT = totális thyroidectomia

* A daganatáttét mérete a retrospektív szövettani adatokból nem határozható meg pontosan

citológiai vizsgálatra alkalmas méretű. 2 betegnél hyperthyreosisra utaló pajzsmirigyműködés mellett észleltünk multifokális bilaterális papillaris carcinomát. Irodalmi adat, hogy ilyen esetekben a papillaris carcinoma szövettani altípusa agresszívebb lehet [1]. Ez alapján minden olyan esetben, amikor a hyperthyreosis göbös pajzsmirigyben alakul ki, a göbök fokozott ellenőrzése és gyanú esetén citológiai vizsgálata szükséges.

Vizsgálatunk alapján azt a következtetést vonjuk le, hogy a preoperatív vélhetően T1b- és T2-stádiumúnak tartott DTC-k esetén az ATA-iránymutatás ellenére lobectomia végzése helyett még abban az esetben is kétoldali lebenyeltávolítás javasolt, ha az ultrahangvizsgálat nem tár fel az ellenoldalon gyanús göböt, vizsgálatunk alapján ugyanis 13,5%-ban kétoldali érintettséget lehet igazolni, ami viszont már változtathatja a betegség rizikóbesorolását. A Magyarország nagy részén jelen levő relatív jódiány miatt a göbös pajzsmirigyek aránya magas, így azok között a potenciális malignitás esélye ilyen esetekben emelkedett. A jelen vizsgálat azonban arra nem tud választ adni, hogy kezelés nélkül a két lebenyt érintő többszörös, 1 cm-nél kisebb daganatok rontják-e a beteg túlélését vagy sem.

Figyelembe kell venni azt is, hogy a pajzsmirigy-microcarcinomák és T1b-daganatok a nagyobb méretű daganatokhoz hasonlóan nem képeznek homogén csoportot, jóllehet esetleg morfológiailag egyformák lehetnek, de a genetikai mutációkat illetően (például BRAF-pozitivitás) eltérhetnek egymástól, és emiatt a kórlefolyás sem lehet egységes.

Az intrathyreoidális papillaris carcinoma tumorméretétől függetlenül a kis rizikójú kategóriába tartozik; a strukturális betegség kiújulása unifokális microcarcinoma esetén 1–2%, multifokális microcarcinoma esetén már 4–6%-ra nő [18].

Ezen túlmenően a BRAF V600E-pozitív extrathyreoidális terjedésű multifokális papillaris microcarcinoma viszont 20%-os kiújulási hajlamot mutat [19]. Érdekes, hogy 2/11 esetben vegyes szövettan/variáns megjelenésű multifokális DTC-t találtunk. Irodalmi adatok alapján a multifokális valószínűbb olyan daganatokban, amelyeknél papillaris és follicularis variáns is jelen van, vagyis vegyes szerkezetűek. A programozott sejthalál ligandum-1 (PDL1) expressziója magasabb a multifokális PTC esetén, ami rosszabb prognózist jelent [20].

Következtetés

Vizsgálatunk alapján a pontosabb stádium- és rizikó-meghatározás, továbbá a megalapozott posztoperatív onkológiai kezelés meghatározása végett az 1 cm-nél nagyobb, azaz T1b–2-es pajzsmirigydaganatok esetén a lobectomia helyett – a magyar konszenzusajánlással [21], illetve az ESMO 2019. évi ajánlásával [22] összhangban – a teljes pajzsmirigy-eltávolítás az ajánlott terápia.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: K. G. L., H. Z.: Az endokrinológiai kezelés, az irodalmi adatok összegzése, a betegek dokumentációjának feldolgozása, a statisztikai adatok értékelése. V. L.: Szövettani feldolgozás és patológiai értékelés. Cs. Zs.: Pajzsmirigysebészet. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Köszönetnyilvánítás

Török Tünde endokrinológiai asszisztent köszönet illeti a betegadatokat folyamatos rendszerezéséért.

Irodalom

- [1] Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1–133.
- [2] Haymart MR, Esfandiari NH, Stang MT, et al. Controversies in the management of low-risk differentiated thyroid cancer. *Endocr Rev*. 2017; 38: 351–378.
- [3] Momesso DP, Vaisman F, Yang SP, et al. Dynamic risk stratification in patients with differentiated thyroid cancer treated without radioactive iodine. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101: 2692–2700.
- [4] Tuttle RM, Sabra MM. Selective use of RAI for ablation and adjuvant therapy after total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: a practical approach to clinical decision making. *Oral Oncol*. 2013; 49: 676–683.
- [5] Vaisman F, Momesso D, Bulzico DA, et al. Thyroid lobectomy is associated with excellent clinical outcomes in properly selected differentiated thyroid cancer patients with primary tumors greater than 1 cm. *J Thyroid Res*. 2013; 2013: 398194.
- [6] Tuttle MR. Controversial issues in thyroid cancer management. *J Nucl Med*. 2018; 59: 1187–1194.
- [7] Bilimoria KY, Bentrem DJ, KO Cy, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. *Ann Surgery* 2007; 246: 375–381.
- [8] Kovacs GL, Gonda G, Vadász G, et al. Epidemiology of thyroid microcarcinoma found in autopsy series conducted in areas of different iodine intake. *Thyroid* 2005; 15: 152–157.
- [9] Harach HR, Escalante DA, Onativia A, et al. Thyroid carcinoma and thyroiditis in an endemic goitre region before and after iodine prophylaxis. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1985; 108: 55–60.
- [10] Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Number of tumor foci predicts prognosis in papillary thyroid cancer. *BMC Cancer* 2014; 14: 914.
- [11] Al Afif A, Williams BA, Rigby MH, et al. Multifocal papillary thyroid cancer increases the risk of central lymph node metastasis. *Thyroid* 2015; 25: 1008–1012.
- [12] Wang W, Su X, He K, et al. Comparison of the clinicopathologic features and prognosis of bilateral *versus* unilateral multifocal papillary thyroid cancer: an updated study with more than 2000 consecutive patients. *Cancer* 2016; 122: 198–206.
- [13] Chmielik E, Rusinek D, Oczko-Wojciechowska M, et al. Heterogeneity of thyroid cancer. *Pathobiology* 2018; 85: 117–129.
- [14] Pontius LN, Oyekunle TO, Thomas SM, et al. Projecting survival in papillary thyroid cancer: a comparison of the seventh and

- eight editions of the American Joint Commission on Cancer/ Union for International Cancer Control Staging Systems in Two Contemporary National Patient Cohorts. *Thyroid* 2017; 27: 1408–1416.
- [15] Perrier ND, Brierley JD, Tuttle RM. Differentiated and anaplastic thyroid carcinoma: major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68: 55–63.
- [16] Suh S, Kim YH, Goh TS, et al. Outcome prediction with the revised American Joint Committee on Cancer staging system and American Thyroid Association guidelines for thyroid cancer. *Endocrine* 2017; 58: 495–502.
- [17] van Velsen EF, Stegenga MT, van Kemenade FJ, et al. Comparing the prognostic value of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer/tumor node metastasis staging system between papillary and follicular thyroid cancer. *Thyroid* 2018; 28: 976–981.
- [18] Roti E, degli Uberti EC, Bondanelli M, Braverman LE. Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol.* 2008; 159: 659–673.
- [19] Niemeier LA, Kuffner Akatsu H, Song C, et al. A combined molecular-pathologic score improves risk stratification of thyroid papillary microcarcinoma. *Cancer* 2012; 118: 2069–2077.
- [20] Gur EO, Karaisli S, Hacıyanli S, et al. Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma. *Asian J Surg.* 2019; 42: 297–302.
- [21] Mezősi E, Altorjai Á, Deák P, et al. Consensus for the management of differentiated thyroid cancer in Hungary. [Konszenzus a differenciált pajzsmirigy-rák magyarországi ellátásáról.] *Orvostovábbképzési Szle* 2019; 26: 31–40. [Hungarian]
- [22] Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30: 1856–1883.

(Kovács Gábor László dr.,
Kistarcsa, Semmelweis tér 1., 2143
 e-mail: kovacs.gabor@florhosp.hu)

„*Affatim aequa cui fortuna est interitum longe effugit.*”
 (Akivel a szerencse bőkezű, azt soha nem éri utol a halál.)