

A pajzsmirigyrákok korszerű komplex kezelése

Lukács Géza

A follicularis epithelsejtekből származó pajzsmirigyrákok szövettani szerkezetük szerint lehetnek papillarisak, follicularisak vagy anaplasticusak. A parafoollicularis, más néven C-sejtekből keletkező rosszindulatú daganatok a medullaris carcinomák. A pajzsmirigyrákok éves előfordulása nem túl gyakori, három-hét beteg jut 100 000 lakosra, a csernobili katasztrófát követően azonban az érdeklődés előterébe kerültek. Előfordulásuk fiatal korban sem ritka, gyakran és korán adnak metasztázisokat. További jellegzetességük a lassú növekedés, a jó prognózis, még a metasztázáló stádiumban is. Az életkor, a tumornagyság és a tumor kiterjedése, a komplett sebészi eltávolítás, a távoli áttétek és a grading a főbb prognosztikai tényezők. Ezen paraméterek alapján magas és alacsony rizikójú csoportokba sorolhatók.

A különböző típusú pajzsmirigy-carcinomák optimális kezelésére nincsenek prospektív, randomizált tanulmányok. Az amerikai, az ausztrál és az európai földrészen a pajzsmirigyrákok biológiai agresszivitása különbözik egymástól, ez az oka, hogy a pajzsmirigyrákok kezelése nem standardizált nemzetközileg. Európában – szemben Amerikával és Ausztráliával – számos jódhányos vidék van, más a háttérsugárzás is. Általánosan elfogadott, hogy standard terápiának a teljes thyreoidectomiát kell tekintenünk adekvát nyirokcsomó-dissectióval, posztoperatív radiojód-ablációval. Elvárható követelmény a radikális műtétekkel együtt járó magasabb morbiditás (nervus laryngeus recurrens paresis, posztoperatív hypoparathyreosis) minimálisra – 1% alá – csökkentése. Ajánlatos, hogy ezeket a műtéteket tapasztalt pajzsmirigysebészek végezzék olyan centrumokban, ahol multidiszciplináris endokrin team szerveződött.

STATE-OF-THE ART COMPLEX TREATMENT OF THYROID CANCERS

Thyroid cancers derived from follicular epithelial cells are histologically classified as papillary, follicular and anaplastic. Cancers that originate from parafoollicular, or C-cells, are termed medullary carcinomas. Their annual incidence is fairly low; 3 to 7 cases per 100 000 people. After the Chernobyl disaster, however, thyroid cancers have received much attention. They often occur at young age, and frequently and early give metastases. They typically grow slowly and have a good prognosis even in the metastatic stage. The main prognostic factors include age, tumour size and extent, the completeness of surgical removal, distant metastases and tumour grade. Based on these parameters, they are classified into high-risk and low-risk groups.

There are no prospective randomized studies available on the optimal treatment of thyroid cancers. Their biological aggressiveness differs according to geographic location, which explains why the management of thyroid carcinomas has not been standardized internationally. Contrary to America and Australia, in Europe there are several endemic goitre regions, and background radiation is higher. It is generally accepted that here the standard therapy of choice is total thyreoidectomy with adequate lymph node dissection followed by postoperative radioiodine ablation. It is a reasonable demand to minimize the higher morbidity associated with radical surgery (e.g., recurrent nerve palsy, postoperative hypoparathyroidism) below 1%. It is recommended that such operations are performed by experienced thyroid surgeons in centres with multidisciplinary endocrine teams.

pajzsmirigyrák, multimodularis kezelés, thyreoidectomia, metastasectomia

thyroid cancer, multimodal treatment, thyreoidectomy, metastasectomy

dr. Lukács Géza (levelezési cím/correspondence): Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, Sebészeti Intézet, Regionális Endokrin-Emlő Központ/ University of Debrecen, Medical and Health Science Center, Institute of Surgery, Regional Center for Endocrine and Breast Surgery; H-4032 Debrecen, Nagyerdei krt. 98. E-mail: lukacs@dote.hu

Érkezett: 2007. március 12. Elfogadva: 2007. augusztus 16.

A follicularis epithelsejtekből kiinduló rosszindulatú pajzsmirigydaganatok három csoportba sorolhatók: papillaris, follicularis és anaplasticus rákok. Az első kettőt – számos morfológiai variációjukkal együtt – magasan differenciált pajzsmirigyráknak nevezzük, szemben a differenciálatlan vagy anaplasticus rákokkal. A megkülönböztetést e daganatok egymástól nagyon eltérő malignitási potenciálja indokolja, egyben ez határozza meg kezelési stratégiájukat is.

A rosszindulatú pajzsmirigydaganatok standard kezelésében a sebészeté a vezető szerep.

A pajzsmirigy parafollicularis vagy C-sejtjeiből kiinduló rosszindulatú daganat a medullaris carcinoma, amely előfordulhat sporadikusan (75%) vagy autoszomálisan dominánsan öröklődő formában (25%), egyedül vagy multiplex endokrin neoplasia szindróma részeként (MEN). A MEN 2A-ban együtt fordul elő hyperparathyreosissal és phaeochromocytomával, a MEN 2B-ben phaeochromocytomával és ganglioneuromatosisal. A medullaris rák predispozícióját diagnosztizálni lehet a RET protoonkogén mutációjának ki-

mutatásával a 10-es kromoszómán. Ez a teszt a szérumcalcitonin koncentrációjának egyidejű meghatározásával alkalmas családszűrésre is.

Az Amerikai Egyesült Államokban a diagnosztizált pajzsmirigyrákos betegek becsült száma 2005-ben 25 700 volt, duplája a 15 évvel korábbinak. A nők malignomái között a 14. helyről a nyolcadikra lépett elő, részaránya 1,7%-ról 3%-ra nőtt. 1992 és 2001 között a rosszindulatú daganatok közül a pajzsmirigyrák incidenciája emelkedett a leggyorsabban, évente átlagosan 3,8%-kal. (Nőknél 4,3%, férfiaknál 2,4%.) Ugyanabban a periódusban a férfiaknál a pajzsmirigyrák mortalitása emelkedett leggyorsabban, évente 2,3%-ot.

Európában a pajzsmirigyrákok incidenciája 2000 és 2002 között 17%-kal nőtt (IARC Globocan Database). 1993-tól Magyarországon megduplázódott a fiatalok carcinómáinak száma (1–3).

A pajzsmirigydaganatok kezelését speciális, multidiszciplináris team végzi, amelynek a sebészen kívül tagja az endokrinológus, az onkológus, a nukleáris medicina orvosa, a patológus, a radiológus, az onkopszichológus. Földrajzi régióként eltérően 100 000 lakosra évente három-hét új megbetegedés jut. Túlnyomó többségük, 70-80%-uk papillaris carcinoma, a folli-

cularis carcinoma aránya 10-15%, 2-5% anaplasticus és 5% medullaris carcinoma. Korai stádiumban végzett adekvát kezeléssel – az anaplasticus rákok kivételével – nagy részük meggyógyítható.

Elsődleges kezelés

A rosszindulatú pajzsmirigydaganatok standard kezelésében a sebészeté a vezető szerep, célja az összes daganatszövet és a regionális nyaki nyirokcsomóáttétek komplett eltávolítása a mellékpajzsmirigyek, az externalis és rekurrens laryngealis idegek megőrzésével. Ez általában teljes vagy „közel teljes” (near-total) pajzsmirigykiirtás, a centrális nyirokcsomók dissectiójával. Kivételek ez alól az 1 centiméternél kisebb átmérőjű, szoliter, papillaris carcinómák nyirokcsomó-metasztázisok nélkül, valamint az ugyancsak szoliter, „minimálisan invazív” enkapszulált follicularis carcinómák abban az esetben, ha a beteg 40 évesnél fiatalabb (4–14). A kor ugyanis meghatározó, független prognosztikai tényező: minél fiatalabb a beteg, annál jobb a prognózis. Ezekben az esetekben elégséges az érintett lebeny eltávolítása (lobectomy) az isthmussal együtt.

A közel teljes pajzsmirigykiirtás is a fenti célt szolgálja: a tumoros oldalon lebenykiirtás, az ellenoldalon a felső pólusnál körülbelül 1 grammnyi szövet visszahagyása. A teljes pajzsmirigykiirtás előnyeit az 1. táblázat foglalja össze. A carcinoma miatt végzett thyreoidectomia minden esetben magába foglalja a centrális, azaz a parathyreoidealis, a praelaryngealis és praetrachealis nyirokcsomók eltávolítását is (5–12).

Tapintható vagy ultrahangvizsgálattal gyanús lateralis nyaki nyirokcsomók esetén az azonos oldalon el kell végezni a szisztémás, lateralis nyirokcsomó-dissectiót, esetenként az ellenoldalon is. A profilaktikus nyaki nyirokcsomó-dissectio ma általánosan nem elfogadott.

Sporadikus medullaris rák esetén kötelezően elvégzendő az ipsilateralis, míg familiaris medullaris carcinoma esetén a kétoldali szisztémás nyaki nyirokcsomó-dissectio. A mediastinalis nyirokcsomók dissectiója az adott helyzettől függ (8, 14–17). A funkcionális lymphadenectomia megkíméli a szomszédos képleteket, radikális nyaki blokkdissectióra csak tumoros infiltráció esetén kerül sor (6–9, 15).

A tumor expanzív, extrathyreoidealis terjedése rossz prognózist jelent, a fentieknél radikálisabb műtét rutinszerű végzése nem ajánlott. Az elsődleges sebészi beavatkozás döntő a differenciált és a medullaris pajzsmirigyrákok multidiszciplináris kezelésében, ugyanis ezek közel 50%-ában csak posztoperatív igazolódik a diagnózis. Az ilyen esetekben ismételt, úgynevezett második műtét elvégzése szükséges (7–13, 18). A komplettáló thyreoidectomiák fokozott morbiditással járnak, növekszik a nervus recurrens sérülések és a posztoperatív hypoparathyreosisok száma. A komplettáló műtétekre ezért célszerű a betegeket speciális endokrinsebészeti centrumokba küldeni. Tapasztalt sebészek műtétei után a végleges nervus recurrens pa-

1. TÁBLÁZAT

A teljes pajzsmirigykiirtás előnyei

- Alacsonyabb recidívarata.
- Magasabb túlélési arány (tumor >1 cm).
- Szenzitívebb a tireoglobulinmeghatározás.
- Teljes ¹³¹I-ablatio után a kiújulás detektálható.
- Alacsony morbiditási ráta (tapasztalt sebész!).
- Nincs anaplasticus tumortranszformáció.

resisek aránya kevesebb mint 1%, a végleges hypoparathyreosisoké 2% (6, 11, 18–21).

Arra kell törekedni, hogy az elsődleges sebészi beavatkozás definitív terápia legyen. A differenciált és a medullaris pajzsmirigyrákok gyakran szoliter göbök formájában jelentkeznek (szcintigráfián „hideg göbök”), amelyeknek malignitási rátája 2–6%, jó jódellátottságú területen ennél magasabb. Tizennégy éves kor alatt és 60 év felett a szoliter göbök malignitási rátája elérheti az 50%-ot (4, 5, 9, 10, 12, 14, 22, 23)! Ha a finomtű-aspirációs citológia (FNAC) gyanús, illetve bizonytalan, Hürthle- (oxyphil) sejtek vagy „follicularis neoplasia” esetén, első lépésben lobectomy és isthmusresektóció a helyes sebészi eljárás, centrális nyirokcsomó-dissectióval (6, 12, 13, 24). Ha az intraoperatív fagyasztott szövettani vizsgálat malignitást igazol, azonnal folytatható a műtét az ellenoldalon. Amennyiben ezzel sincs biztos diagnózis, meg kell várni a végleges hisztopatológiai eredményt. A paraffinba ágyasztott szövetblokkokból szériametszeteket készít a patológus, az azokban található tok- és érinvázio lesz a malignitás szövettani bizonyítéka. Az elsődlegesen elvégzett lobectomy tehát vagy végleges terápiának bizonyul, vagy a részletes szövettani vizsgálattal igazolt malignitás esetén komplettálni kell a műtétet, de már csak az ellenoldalon. Ezzel a stratégiával elkerülhető a posztoperatív komplikációk számának növekedése, ami a komplettáló műtétek után többszörös lehet (6, 13, 18, 21, 24–26). A papillaris pajzsmirigyrákok gyakran bilaterálisak és multifokálisak, emiatt nem sorolhatók be az „alacsony” vagy a „magas” kockázatú csoportokba. Nem indokolt komplettáló thyreoidectomy olyan papillaris microcarcinoma esetén, amely unifokális, intralobularis elhelyezkedésű, és benignus pajzsmirigybetegség műtétét követően fedezték fel a végleges szövettani feldolgozás során (4–8, 11, 12). A komplettáló thyreoidectomyt vagy az első műtétet követő harmadik-negyedik napon, vagy három hónap elteltével ajánlatos elvégezni (13, 27). A mellette szóló érveket a 2. táblázat foglalja össze.

A fagyasztott szövettani metszet rutinszerű vizsgálatát a szoliter pajzsmirigygöbök műtéteinél a finomtű-aspirációs citológia érájában sokan vitatják. Kétségtelen tény, hogy a „follicularis neoplasiák” eseteiben kevésbé informatív, azonban ha papillaris rák gyanúja merül fel, műtét közben a fagyasztott metszet vizsgálata eldöntheti a kérdést (28–33). A 3. táblázatban felsorolt érvek és ellenérvek alapján használhatósága alig lehet kérdéses. A szerző praxisában továbbra is jelen van.

Az anaplasticus pajzsmirigy-carcinoma expanszív, rapidan növekvő, többnyire mindkét lebenyt érintő tumor, amely rövid idő alatt légúti obstrukcióhoz vezet, beszűri a rövid nyakizmokat, a musculus sternocleidomastoideust és a nyaki nagyereket. Számuk csökkenőben van, miután a differenciált rákok többnyire idejében műtétre kerülnek, de szerepe van ebben a rendszeres jódpofilaxisnak is (5, 13). Prognózisa nagyon rossz, kuratív műtét végzésére alig kerülhet sor, csupán palliatív tumorcsökkentésre. A diagnózist a finomtű- vagy a hengerbiopszia biztosítja.

2. TÁBLÁZAT

A komplettáló thyreoidectomy (második műtét) előnyei

- Megkönnyíti a metasztázisok detektálását és ¹³¹I-ablatióját.
- Lehetővé teszi a tireoglobulinkoncentráció monitorozását.
- Csökkenti a recidívák és a mortalitás arányát.
- Gyakorlott kezekben alacsony a morbiditása.
- Anaplasticus transzformációra nincs lehetőség.
- Eltávolítja az ellenoldali lebeben visszamaradt rákot.

3. TÁBLÁZAT

Intraoperatív fagyasztott szövettani metszet – érvek mellette és ellene

- Follicularis neoplasmák esetében nem informatív.
- Kiegészíti a bizonytalan FNAC leletet, különösen PTC gyanúja esetén.
- Totális thyreoidectomy során alkalmas az eltávolított mellékpajzsmirigy identifikálására, gyanús nyirokcsomók dignitásának kimutatására.
- Csökkenti a reoperációk számát.
- Költséget takarít meg.
- Tapasztalt patológust igényel!

FNAC: finomtű-aspirációs citológia, PTC: papillaris thyreoidcarcinoma

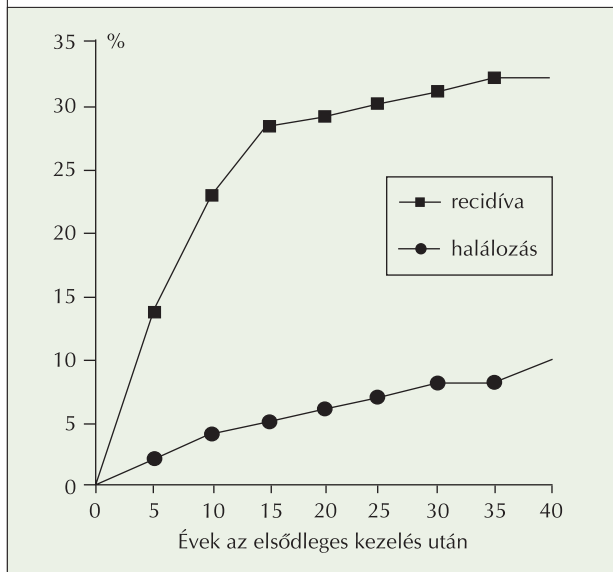
Külső, frakcionált sugárkezelés lassíthatja a progresszív növekedést, kombinálva *doxorubicin* adásával, ami sugárszenzitizáló is egyben. Súlyos fokú légúti obstrukció esetén elkerülhetetlen tracheostoma végzése (6–8, 12–14).

Kiegészítő kezelés

Radioizotóp-kezelés indikált minden betegnél, aki differenciált pajzsmirigy-carcinoma miatt thyreoidectomyt követően, függetlenül attól, kiegészítették-e nyaki nyirokcsomó-dissectióval vagy sem (7–14). A kezelést ebben járatos nukleárismedicina-orvos végzi, aki a multidiszciplináris team tagja. Radioizotóp-kezelést csak arra megfelelően kialakított centrumokban végezhetnek. Az ablatív terápia négy-hat héttel a műtét után indulhat, amikor a basalis TSH-tükör 30 mU/l fölött van. Nem szükséges radiojód-kezelés 1 centiméternél kisebb, papillaris vagy follicularis rákok esetén, ahol korlátozottan radikális műtét történt, továbbá medullaris és differenciálatlan carcinomák műtéte után (8, 12, 34). A kezelés célja, túl az ablatión, az esetlegesen még meglévő, maradék pajzsmirigy-szövet vagy jódfelvevő metasztázisok eliminálása. Terhesség, szoptatás kontraindikációt képez.

1. ÁBRA

Differenciált pajzsmirigyrák. A recidívák és a mortalitás aránya az elsődleges kezelés után



2. ÁBRA

Inoperábilis papillaris recidíva



Az ablatív dózis: 1,1–3,7 GBq ¹³¹I. Ha a nyakon a terápiát követően működő maradékállomány mutatható ki, a radiojód-terápia öt-hét hónap elteltével megismételhető. A kezelés lehetővé teszi a megfelelő betegkövetést, monitorozást a tireoglobulinszint mérésével, mivel az ablatio során a normális pajzsmirigyszövet tireoglobulin-termelése megszűnik. Ablatio után a kicsiny jódfelvételű áttét is kimutathatóvá válhat.

A recidívák kétharmada az első 10 évben alakul ki.

Az ablatív kezelés csökkentheti a helyi kiújulások számát és jelentősen javítja a betegek túlélését (6, 12, 34–36).

Percutan sugárkezelés akkor indikált, ha magasan differenciált carcinomák műtete és radioizotóp-kezelése

után reziduális tumormassza maradt vissza, vagy ha a reziduális tumor jódfelvétele nem kielégítő, továbbá irrezekábilis, a környező szervekre terjedő daganatok esetén (5, 8–10, 35). Kuratív reszekció és adekvát izotópterápia után adjuváns percutan sugárkezelés nem szükséges. A kezelés technikája: CT/MR alapú besugárzás-tervezés, megavoltos sugárforrás. Mikroszkopikus reziduumok esetén – R1 reszekció – a dózis 50 Gy, makroszkopos daganatmaradványnál – R2 reszekció – 60 Gy. Medullaris pajzsmirigy-carcinomák műtete után adott percutan sugárkezelés hatásossága nem bizonyított.

Utánkövetés

Az utánkövetés feladata az elsődleges kezelés és az adekvát tiroxinkezelés után a perzisztáló vagy recidiváló pajzsmirigyrák detektálása, az esetleges műtéti szövődmények kezelése, a hormonterápia ellenőrzése, pszichológiai vezetés, tanácsadás.

A papillaris és follicularis rákok TSH-receptorokat tartalmazó sejtjeit a TSH stimulálja, ezért a műtéti és a radiojód-kezelés után három nappal el kell kezdeni a levotiroxin adását a TSH-t szupprimáló dózisban, 0,1–0,2 mU/l basalis koncentráció eléréséig (8, 12). Ez a kezelés a beteg élete végéig tart. Az anaplasticus és medullaris carcinomás betegek thyreoidectomy után csak szubsztitúciós kezelést igényelnek (4, 6, 8, 12, 14, 36, 37).

A ¹³¹I-ablatio után öt-hét hónappal indikált egy postablatív diagnosztikus scan, „alacsony” rizikójú betegek esetében azonban a tireoglobulin ellenőrzése önmagában is elégséges. A vizsgálat előtt négy héttel a T4 adását fel kell függeszteni. Ha jelentős izotópfelvétel mutatkozik, további ¹³¹I-kezelés szükséges, amelyet ismételt szcintigráfia követ. Ez után kezdi újra szedni a beteg a levotiroxint. A szuppressziós hormon kihagyását követően fellépő, változóan súlyos szubjektív tünetek csökkentésére újabban a rekombináns humán TSH-t (rhTSH) alkalmazzák, erről szintén a multidiszciplináris team dönt (11, 12, 38, 39).

A szérumtireoglobulin-meghatározás diagnosztikai és prognosztikai értékét, a küszöbérték helyes megválasztását a maradék pajzsmirigy mennyisége, a TSH-szint, valamint az esetek 10–20%-ában jelen lévő tireoglobulinellenes antitest (TgAb) nagymértékben befolyásolja. A primer kezelés eredményességét hat-nyolc héttel a műtetet követően a szérum tireoglobulinszintje jelzi.

A posztoperatív monitorozás során háromhavonta, majd két évig félévenként ajánlatos a szérumban a tireoglobulin és a tireoglobulin elleni antitest szintjének meghatározása. Teljes thyreoidectomyt követően, az állandóan szupprimált TSH-szint esetében a nagy érzékenységgű analitikai módszerek már a Tg <2 ng/ml küszöbérték felett jelzik a mikrometasztázis megjelenését (40). A vizsgálat érzékenysége a TSH-szuppresszió megszüntetésével, humán TSH (rhTSH) adagolásával fokozható (39). A TSH-stimulált tireoglobulinszint mérése az

egésztest-radiojódszintigráfiát, valamint (a radiojódoterápia előtt) a pajzsmirigyhormon adagolásának kellő idejű felfüggesztését követően oldható meg.

A műtét után egy-két évvel a TgAb értéke is normalizálódik, de tumorrecidívák és áttétek megjelenésével ismét jelentősen megnő (40). Klinikailag igazolt lokális recidíva, tüdő- és nyirokcsomóáttétek esetében jelentős és tartós TgAb-szint-emelkedés tapasztalható. Alacsony tireoglobulinszint mellett a folyamatosan magas, illetve a posztoperatív monitorozás során emelkedett TgAb-koncentráció prediktív értékű (12, 34, 36, 40).

Perzisztáló a rák akkor, ha kimutathatóan invazív szövet vagy metasztázis marad vissza a terápiás beavatkozások ellenére is (41).

A rák *recidívájáról* akkor beszélhetünk, ha a kezelés után több mint 12 hónappal ismét megjelenik a betegség. Recidívák rendszerint az utánkötés első két évében jelentkeznek, de később is kialakulhatnak. (A szerző gyakorlatában a leghosszabb időintervallum a recidíva megjelenéséig 25 év volt!)

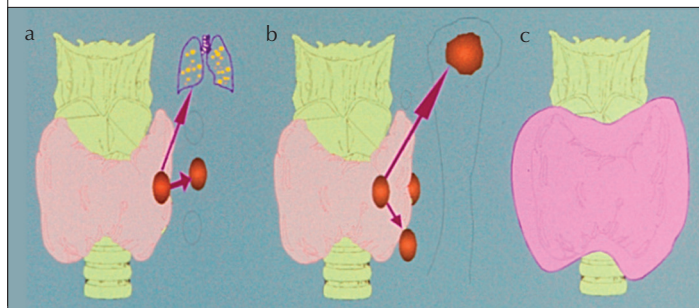
A kiújulási ráta az életkorral arányosan emelkedik: 30 évvel az első kezelés után – limitált radikalitású műtéteket követően – akár 30-35% is lehet (1. ábra). A recidívák kétharmada az első 10 évben alakul ki, a maradék egyharmad később (12, 42). Tizenéves korú betegeknél a recidívaráta magas, alacsony halálzással; időskorban a recidívaráta alacsonyabb, a mortalitás viszont magas (12, 28).

Az utánkötés ezért a beteg egész életén át szükséges. A differenciált pajzsmirigyrák miatt műtött betegeknél – még megfelelő primer ellátás esetén is – 5-30% között várható regionális kiújulás és/vagy távoli áttét megjelenése. A helyi recidíva (2. ábra) valamivel gyakoribb, 5-20%-ban fordul elő, míg a távoli metasztázisok kialakulásának valószínűsége 10-15% között mozog (6, 11, 12, 42). A perzisztáló vagy recidíváló pajzsmirigyrák korai felismerése kiemelkedően fontos a gyógyulás és a túlélés szempontjából. A rákos beteg sikertelen kezelésének legfőbb oka a tumorinvázió és az áttétképzés. A differenciált carcinomák jó prognózisa ellenére a papillaris típusú carcinoma miatt műtött betegek 10%-a, a follicularis típusúval műtött betegek 20-40%-a tumor miatt hal meg (9, 12, 14, 34, 42). A halálokok vagy a lokális recidívák vagy a távoli metasztázisok szövődményei (35). Saját és a nemzetközi adatok szerint is a papillaris rákban szenvedő betegek kevesebb mint 1%-ának, a follicularis típusúak 3-4%-ának a diagnózis felállítása idején már távoli metasztázisai vannak (4-6, 12, 14, 43, 44).

A pajzsmirigyrákok szövettani típusa és azok metasztázisa között jellegzetes összefüggés van, amelyet a 3. ábra szemléltet. A papillaris és medullaris rákok előszeretettel adnak regionális nyirokcsomó-áttéteket mielőtt távoli metasztázisokat képezné-

3. ÁBRA

A pajzsmirigyrákok jellegzetes áttétképzése: a) papillaris, medullaris; b) follicularis; c) anaplasticus

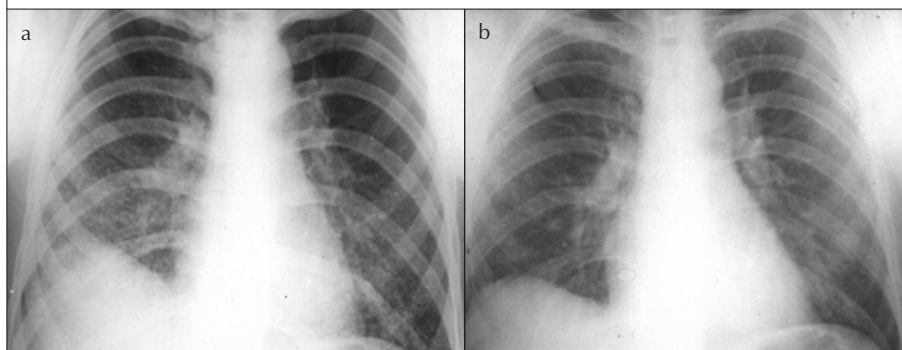


nek, rendszerint a tüdőbe. Ezzel szemben a follicularis típusú rákok csak ritkán képeznek nyaki nyirokcsomó-áttéteket, de korán és viszonylag gyakran metasztatizálnak hematogén úton a csontokba, ritkábban a tüdőbe. Az anaplasticus carcinomák annyira agresszívek, hogy a lokális infiltráció előbb okozza a beteg halálát, mint ahogy még metasztázisok képződhetnének.

A differenciált pajzsmirigyrákok regionális és távoli áttétei általában radiojóddal diagnosztizálhatók és kezelhetők (5. ábra). A helyi, regionális kiújulás terápiaja elsősorban sebészi, de a legjobb eredményeket a műtét és a ¹³¹I kombinációja biztosítja (9, 34, 35). A nyirokcsomó-metasztázisok műtéti eltávolítása is indokolt, a sebészi beavatkozást itt is minden esetben ¹³¹I-kezelés követi. Újabban a bent maradt vagy recidíváló nyaki nyirokcsomók eltávolítását sikerrel végzik „izotópvezérléssel”. 100 mCi jódiotóp beadását követően intraoperatív gamma-szondával az 1 centiméternél nagyobb nyirokcsomók detektálhatóak, és egyenként eltávolíthatóak. A módszer különösen hasznos, ha a nyirokcsomó szokatlan lokalizációjú, például érmögött vagy esetleg a mediastinumban van, illetve korábbi műtét miatti hegyszövetbe ágyazott. További előnye, hogy igazolja a komplett sebészi excíziót (45). A tüdőáttét általában többszörös, ezért sebészi eltávolítására csak ritkán kerül sor. A betegek radiojódoterápia azonban sokszor ilyen esetekben is hatásos. A

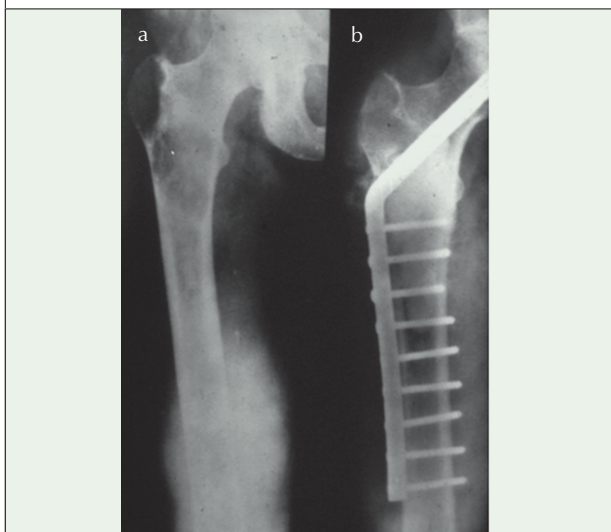
4. ÁBRA

Disszeminált tüdőáttét ¹³¹I-kezelése. a) Papillaris pajzsmirigyrák miliaris tüdőmetasztázisai. b) Három évvel az izotópkezelés után



5. ÁBRA

Follicularis pajzsmirigy-rák osteolyticus áttéte. a) Jobb femur, patológiás töréssel; b) lemezes osteosynthesis után



micronodularis tüdőmetasztázisokkal jelentkező betegek különösen jól reagálnak a kezelésre, a betegek több mint 80%-ában komplett remisszió, „gyógyulás” érhető el (4, 6, 12, 37, 43). Fontos tényező azonban a betegek kora. A 40 év alatti betegek 95%-a jól reagál a radiojód-kezelésre (3. ábra), míg 40 év felett csak mintegy 25%-ban észlelhető a tumor regressziója. A 40 év feletti betegekben többnyire macronodularis tüdőmetasztázisok jelennek meg és az áttétek mintegy kétharmada nem veszi fel a radiojódot (12, 37). Ha szoliter metasztázisról van szó, szegmentreszekcióval vagy lobectomiával eltávolítható. Jód felvétel esetén az átlagos túlélés három-négy év, míg a jódfelvétel hiánya maximum egy-két éves túléléssel jár. Végleges tumorregresszió, gyógyulás igen ritka (37).

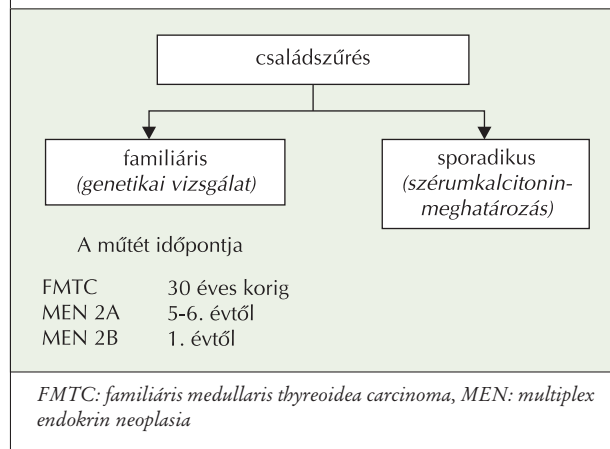
A monofokális csontáttét sebészi eltávolítása szintén indokolt. A sebészi beavatkozás célja lehet még a tumor megkisebbitése, ortopédiai megoldása, az esetleges fractura vagy neurológiai komplikációk megelőzése (5. ábra). A sebészi beavatkozást radiojód- és külső sugárkezelés követi (12, 14, 34, 36, 43, 46).

Multifokális csontmetasztázisok esetén a radiojód-terápia akkor indokolt, ha a metasztázisban radiojód felvétel mutatható ki (5, 12, 33, 43, 46). A terápiás hatás függ a radiojód-felvétel mértékétől és a terápiás dózis nagyságától. A radiojód- és a sugárterápia hatására a lyticus metasztázisban meszesedés indul meg, a fájdalom jelentősen csökken. Végleges gyógyulás ritkán fordul elő, a betegek kétharmada nyolc-kilenc éven belül meghal.

A multidiszciplináris kezelés évek óta fontos szerepet játszik az áttétes vagy recidiváló differenciált pajzsmirigy-rák kezelésében. Segítségével a disszeminált pajzsmirigy-rákos betegek egy része meggyógyítható, de még a nem véglegesen gyógyult esetekben is hosszú évekre szóló tünetmentesség érhető el. Helyi-regioná-

6. ÁBRA

A családszűrés és a korai műtét időzítése medullaris carcinomákban



lis kiújulás esetén 60%, távoli áttét kialakulását követően 25-40%-os a 10 éves túlélés (5, 12, 14, 43, 44).

A medullaris pajzsmirigy-rák sok tekintetben eltérnek a differenciált rákaktól. A parafollicularis C-sejtek nem vesznek fel izotópjódot, így ez nem alkalmas utánkövetésükre. A szérumszervokalcitonin – mint a medullaris carcinoma specifikus markere – alkalmas erre. A szérumszervokalcitonin-koncentráció mérése a posztoperatív monitorozás során megbízhatóan használható a recidívák és áttétek kimutatására.

A kalcitonin mellett a carcinoembryonalis antigén (CEA) szintén a medullaris carcinoma tumormarkere. A kevésbé jól differenciált vagy differenciálatlan tumorokban a C-sejtek elveszíthetik kalcitonintermelő képességüket és az emelkedett CEA-szint jelzi a daganat progresszióját, valamint a recidíva vagy metasztázis megjelenését.

Perzisztáló vagy ismét emelkedő szérumszervokalcitonin-szint leggyakrabban a teljes pajzsmirigykiirtást és a nyaki nyirokcsomó-dissectiót követő nyirokcsomó-recidíva miatt alakul ki. Sokszor igen nehéz eltávolítani a perzisztáló medullaris rák gócait vagy recidíváit, Tisell és Buhr erre ajánlja a szisztémás mikrosebészeti nyirokcsomó-dissectiót (4, 5, 12, 14).

Sok segítséget ad a posztoperatív recidívák kimutatásában a modern nukleáris medicina, közöttük is az FDG-PET/CT (18-F-fluoro-2-dezoxi-D-glükóz, pozitronemissziós és komputertomográfia). A módszer különösen alkalmas a medullaris rák recidíváinak, reziduális vagy kiújuló nyirokcsomó-áttéteinek korai kimutatására, lokalizálására, továbbá el tudja különíteni a műtési területben a tumoros recidívát az ott esetlegesen kialakuló hegszövetétől. Az FDG-PET/CT több tumoros gócot képes detektálni, mint a hagyományos képalkotó eljárások (47).

A medullaris pajzsmirigy-rák műtete után kerül sor a familiáris kórformák biokémiai és genetikai szűrésére. Az előbbi a basalis vagy pentagastrinnal stimulált szérumszervokalcitonin meghatározása, az utóbbi a RET proto-onkogén mutációjának kimutatása.

Minden új betegnél el kell végezni a phaeochromocytoma biokémiai szűrését is. RET-pozitív gyermekek esetében (MEN 2A, 609, 611, 618, 620, 630, 634 mutációk), ha nincs is klinikai jele a medullaris ráknak és normális a basalis/stimulált kalcitonin koncentrációja, öt éves korig el kell végezni a profilaktikus thyreoidectomiát (6. ábra).

Az „alacsony” rizikójú mutációkat (768, 790, 791, 804, 891) hordozók esetében nincs konszenzus a tekintetben, hogy hasonlóképpen elvégezzék-e a teljes thyreoidectomiát öt éves koruk előtt vagy a pentagastrin-tesztől függően várjanak 20 éves korukig (12, 13, 14).

Ha gyermekeknél abnormális szérunkalcitonin-szintet mérnek és a nyakon pajzsmirigygöb tapintható, a teljes pajzsmirigy el kell távolítani a centrális nyirokcsomókkal együtt. MEN 2B kimutatása esetén a gyermekeknél rögtön a diagnózis idején teljes thyreoidectomia végzendő kétoldali nyaki nyirokcsomó-dissectióval. A medullaris rák a MEN 2B esetén korán jelentkezik és különösen agresszív, ezért a műtétet egy éves kor után, amint lehet, el kell végezni. Ha a MEN 2A vagy MEN 2B medullaris rákjával szinkron egy-

vagy kétoldali phaeochromocytomát találtak, a thyreoidectomiákat előzze meg az adrenalis tumorok eltávolítása (13, 36). A korai műtéttel megelőzhetjük a medullaris rák kialakulását!

Ezeket a betegeket is egész életük során monitorozni kell kalcitoninmeghatározásokkal.

Összegzés

A pajzsmirigyrákok prognózisát a sebészeti beavatkozások minősége és szelektivitása alapvetően meghatározza. A magasan differenciált, a szerv határán túl nem terjedő tumorok esetében, radiojóddal kiegészítve a kezelést, bízhatunk a gyógyulásban. A medullaris rákok radikális műtete után is kitűnő a prognózis. Problémát a környezetét infiltráló, alacsonyan differenciált tumorok jelentenek, amelyek már interdiszciplináris kezelési eljárásokat – kemo-, radioterápia – igényelnek. Az anaplasticus tumoroknál nincs előrelépés. Az újabb, betegre szabott kezelési koncepció eredményességét a következő évek mutatják meg.

IRODALOM

- Péter F A gyermekkori pajzsmirigybetegségek előfordulása hazánkban. *Orvosi Hetilap* 2002;143:2867-73.
- Lukács GL, Szakáll Sz, Kozma I, Győry F, Balázs Gy. Veränderung der epidemiologischen Parameter von SD-Erkrankungen in Ostungarn zehn Jahre nach Tschernobyl. *Langenbecks Arch Chir Suppl II* 1997. p. 375-377.
- Gest Editorial. Why Thyroid Cancer. *Thyroid* 2005;15:303-4.
- Balázs Gy (szerk.). A pajzsmirigy és a mellékpajzsmirigy sebészete. Budapest: Medicina; 1989.
- Operationskurs Schilddrüse. Pathophysiologie und operative Technik. H N Buhr und B Mann (Hrsg.) Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1998.
- Chirurgie der Schilddrüse. In: Chirurgie. Das offizieller Organ der Österreichischen. *Chirurgischen Vereinigungen*. 3/2006.
- Lukács G. A jó és rosszindulatú strumák sebészi kezelése. In: Jakab F (szerk). Sebészeti útmutató. Budapest: Medition Kiadó Kft.; 2005. p. 181-8.
- Leitlinien der Therapie maligner Schilddrüsentumoren. Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. *Grundlagen der Chirurgie* 1996; Heft 3.
- Balázs Gy, Lukács G, Csáky G, Csécsey Gy. Endokrin sebészet. In: Gaál Cs (szerk). Sebészet. Budapest: Medicina Könyvkiadó Rt.; 2002. p. 866-909.
- Röher HD, Simon D, Goretzki PE. Guidelines in oncologic surgery: malignant thyroid tumors. *Langenbecks Arch Surg* 1997; (Suppl.II.):114-42.
- ACE/-AAES medical/surgical guidelines for clinical practice: management of thyroid carcinoma. American Assoc of Clinical Endocrinologists. American College of Endocrinology. *Endocr Pract* 2001;7:202-20.
- Schlumberger M, Pacini F (editors). Thyroid tumors. Paris: Editions Nucleon; 1999.
- Sungler P, Niederle B. Surgical treatment of thyroid carcinoma. *Eur Surg* 2006;38:41-4.
- Clark OH, Duh Q-Y (eds.). Endocrine surgery. WB Saunders; 1997.
- Machens A, Hinze R, Tomusch O, Dralle H. Pattern of nodal metastasis for primary and reoperative thyroid cancer. *World J Surg* 2002;26:22-8.
- Palazzo FF, Savio GR, Reeve TS, Sidhu SB, Sywak MS, Robinson B, et al. Lymphadenectomy for papillary thyroid cancer: Changes in practice over four decades. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:340-44.
- Dralle H, Gimm O. Lymphadenectomie beim Schilddrüsenkarzinom. *Chirurg* 1996;67:788-806.
- Scheumann GFW, Seeliger H, Musholt TJ, Gimm O, Wegener G, Dralle H, et al. Completion thyroidectomy in 131 patients with differentiated thyroid carcinoma. *Eur J Surg* 1996;162:677-84.
- Steurer M, Passler C, Denk DM, Schneider B, Mancusi G, Sickinger B, et al. Functional laryngeal results after thyroidectomy and extensive recurrent laryngeal nerve dissection without neuromonitoring – an analysis of more than 1000 nerves at risk. *Eur Surg* 2003;35:262-7.
- 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;24:971-5.
- Kupferman ME, Mandel SJ, DiDonato L, Wolf P, Randal R. Safety of completion thyroidectomy following unilateral lobectomy for well-differentiated thyroid cancer. *Laryngoscope* 2002;112:1209-12.
- Rothmund M, Zielke A. Der solitäre Schilddrüsenknoten – befundgerechte Operation. *Chirurg* 1991;62:162-8.
- Solymosi T, Tóth GyL, Gál I, Sajgó C, Szabolcs I. Influence of iodine intake on the diagnostic power of fine-needle aspiration cytology of the thyroid gland. *Thyroid* 2002;12:719-23.
- Abzahrani AS, Mandil MA, Chaudhary A, Ahmed M, Mohammed GE. Frequency and predictive factors of malignancy in residual thyroid tissue and cervical lymph nodes after partial thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Surgery* 2002;131:443-9.
- Mishra A, Mishra SK. Total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer: primary compared with completion thyroidectomy. *Eur J Surg* 2002;168:283-7.
- Pasięka JL, Thompson NW, McLeod MK, Burney RE, Macha M. The incidence of bilateral well-differentiated thyroid cancer found at completion thyroidectomy. *World J Surg* 1992;16:711-7.
- Tan MP, Agarwal G, Reeve TS, Barraclough BH, Delbridge LW. Impact of timing on completion thyroidectomy for thyroid cancer. *Brit J Surg* 2002;89:802-4.
- Mazzaferri EL. Management of solitary thyroid nodule. *New Engl J Med* 1993;328:553-9.
- McHenry CR, Rosen IB, Walfish PG, Bedard Y. Influence of fine-needle biopsy and frozen section examination on the management of thyroid cancer. *Am J Surg* 1993;166:353-6.
- Gibb GK, Pasięka JL. Assessing the need for frozen section: still a valuable tool in thyroid surgery. *Surgery* 1995;118:1005-10.
- Wong CKM, Wheeler MH. Thyroid nodules: rationale management. *World J Surg* 2000;24:934-41.
- Jonas J, Blaiçh S, Nagel A, Bahr R. Hemithyroidectomy on principle in cases of nuclear fine-needle biopsy and frozen section findings. *Zbl Chir* 2001;126:964-8.
- Leteutere E, Leroy X, Patton F, Wacreniev A, Carnaille B, Proye C. Why do frozen section have limited value in encapsulated or minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid. *Am J Clin Path* 2001;115:370-74.
- Pacini F, Cetani F, Miccoli P, Mancusi F, Ceccarelli C, Lippi F et al. Outcome of 309 patients with metastatic differentiated thyroid

- carcinoma treated with radioiodine. *World J Surg* 1994;18:600-04.
35. Tsang RW, Brierly JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gospodarowich MK, Sutcliffe SB. The effects of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. *Cancer* 1998;82:375-88.
 36. Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E. Updates of Endocrine Surgery. *Surg Clin North Am* 2004;Vol.84.
 37. Samaan NA, Schultz PN, Haynie TP, Ordonez NG. Pulmonary metastasis of differentiated thyroid carcinoma: treatment results in 101 patients. *J Clin Endocr Metab* 1985;65:376-80.
 38. Robbins RJ, Tuttle RM, Sonenberg M, Shaha A, Sharzf R, Robbins H, et al. Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2001;11:865-9.
 39. Toft A, Beckett G. Use of recombinant thyrotropin. *Th Lancet* 2001;359:1874-5.
 40. Vincze B, Sinkovics I, Keresztes S, Gergye M, Boér A, Remenár É, et al. Szérum thyreoglobulin és thyreoglobulin-ellenes antitest meghatározásának klinikai jelentősége pajzsmirigyákkal műtött betegek vizsgálata során. *Magyar Onkológia* 2004;48:27-34.
 41. De Groot LJ, Kaplan EL, McCormick M, Straus FH. Natural history, treatment and course of papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:414-24.
 42. Sanders LE, Cady B. Differentiated thyroid cancer. *Arch Surg* 1998;133:419-25.
 43. Lin J-D, Huang M-J, Juang J-H, Chao T-Ch, Huang B-X, Chen K-W et al. Factors related to the survival of papillary and follicular thyroid carcinoma patients with distant metastases. *Thyroid* 1999; 9:1227-35.
 44. Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Differentiated thyroid cancer presenting initially with distant metastasis. *Am J Surg* 1997;174: 474-6.
 45. Salvatori M, Rufini V, Reale F, Gajate AMS, Maussier ML, Revelli L, et al. Radio-guided surgery for lymph node recurrences of differentiated thyroid cancer. *World J Surg* 2003;27:770-75.
 46. Pittas AG, Adler M, Fazzari M, Tickov S, Rosai J, Larson SM, et al. Bone metastases from thyroid carcinoma: clinical characteristics and prognostic variables in one hundred forty-six patients. *Thyroid* 2000;10:261-8.
 47. Grünwald F, Källiche T, Feine U, Lietzenmayer R. Fluorine-18 fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in thyroid cancer: results of a multicentric study. *Eur J Nucl Med* 1999;2 6:1547-52.



RANGOS SZAKMAI ELISMERÉS MAGYAR KUTATÓKNAK ÉS EGÉSZSÉGÜGYI SZAKEMBEREKNEK

A Magyar Tudományos Akadémia akadémikusából álló szakmai zsűri értékelése alapján év végén ötödik alkalommal adták át a *sanofi-aventis Magyar Kutatási Díjat*, hatodik alkalommal a *sanofi-aventis Életműdíjat és Szakmai Díjakat*.

A Magyar Kutatási Díjat a fiatal magyar kutatónemzedéknek a kémia, a molekuláris biológia, a farmakológia és a gyógyszerészet területén elért jelentős tudományos eredményei elismerésére adományozzák. A díjat idén dr. Nyerges Miklós, a Budapesti Műszaki és Gazdaságtudományi Egyetem Szerves Kémia és Technológia Tanszéki Kutatócsoportja munkatársa kapta.

A sanofi-aventis Életműdíjat az egészségügyben dolgozók közösségének javaslata alapján olyan szakemberek kaphatják meg, akik országosan elismert, iskolát teremtő, gyakorlati és szervezőmunkát fejtenek ki. 2007-ben prof. dr. Édes István (Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum) kiemelkedő szakmai kutatómunkáját ismerték el.

A sanofi-aventis Szakmai Díjat a diabetológia, az onkológia területén, illetve az atherothrombosis vagy a hipertóniával kapcsolatosan előremutató kutatásokat végző, 45 évnél fiatalabb pályázók nyerhetik el tudományos dolgozatukkal, megjelenés előtt álló publikációjukkal. Idén két szakembert díjaztak: Jost Norbert László (Szegedi Tudományegyetem) kutatásai a szívritmuszavarok jobb megértéséhez, a ritmuszavarokat kezelő gyógyszerek teszteléséhez nyújtanak óriási segítséget. Döme Balázs (Országos Korányi Tbc- és Pulmonológiai Intézet) a nem kissejtes tüdőrák kialakulása és bizonyos egyéb csontvelő-eredetű sejtek megjelenésével és számával kapcsolatos kutatásairól megjelent cikkeivel nyert.

Egészségügyi kezdeményezés kategóriában Szakmai Díjjal a szűrővizsgálatok elvégzésében, feldolgozása terén elért eredményeket ismerik el. Borsos Ildikó, a hódmezővásárhelyi kórház gyermekszakápolója, győztes pályázatában kiskorú, túlsúlyos, hypertóniás gyermekek vizsgálatával foglalkozik, munkája középpontjába a táplálkozás és a betegség kialakulása közti kapcsolatot állította.