

Új utak a pajzsmirigy-rák sebészeti és onkológiai kezelésében

Doktori tézisek

Dr. Lévay Bernadett

Semmelweis Egyetem
Patológiai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dohán Orsolya, PhD
egyetemi docens

Opponensek: Dr. Dános Kornél PhD , egyetemi adjunktus
Dr. Doleviczényi Zoltán PhD, adjunktus

Komplex vizsgabizottság elnöke: Dr. Domján Gyula PhD, egyetemi tanár

Bírálóbizottság tagjai: Dr. Szíjártó Attila PhD, egyetemi tanár
Dr. Mészáros Szilvia PhD, főorvos
Dr. Kovács Gábor PhD, főorvos

Budapest
2024

I. Pajzsmirigy-rák sebészi kezelése Heg nélküli pajzsmirigy műtéttel (TOETVA) szerzett tapasztalataink

Nyaki áttétet adó papilláris pajzsmirigy-rák sebészi kezelésének eredményei – 5 éves anyagunk feldolgozása

II. A NIS szerepe a jóindulatú elváltozásokban az emberi szervezetben

III. PD-L1 és NIS együttes expressziójának vizsgálata nyaki áttétet adó papilláris pajzsmirigy karcinómában

I. Pajzsmirigy-rák sebészi kezelése

1. Bevezetés

1.1 A pajzsmirigy sebészete különösen fontos részét képezi a fej-nyaki régióban végzett műtéti beavatkozásoknak, egyrészt a jóindulatú elváltozások nagy száma, másrészt a pajzsmirigy daganatok világszerte növekvő incidenciája miatt. A pajzsmirigy sebészetben az 5-10 cm-es nyaki metszés, amely kiváló feltárást és biztonságos műtéti feltételeket biztosít, azonban mára az endoszkópos technika fejlődésével számos műtéti behatolás okoz kisebb heget. A keloidképződés, mely nem ritka a nyaki régióban, a páciensek életminőségét rontja. A látható heg nélküli technikát végül a természetes testnyíláson keresztül végzett műtétek eredményezték. A transzorális beavatkozások közül a szájtornácon (vestibulum oris) keresztül történő behatolás bizonyult a legoptimálisabb műtéti eljárásnak, melyet hazánkban egyedülállóan mi végzünk.

1.2. A rosszindulatú pajzsmirigy elváltozások incidenciája 2014-2018-as adatokat tekintve 22,8/100.000 a nők, míg 8/100.000 a férfiak esetében. A papilláris pajzsmirigy-rák a leggyakoribb pajzsmirigy-daganat, mely a rosszindulatú pajzsmirigy elváltozások 75%-át, a differenciált rákok 90%-át teszik ki. A kezelt esetek prognózisa kiváló, a 10 éves túlélés 90% feletti. Annak ellenére, hogy lassú növekedési tendenciát mutat, a kihívást mégis a lokoregionális recidívák kezelése jelenti. Ezért döntő fontosságú és a teljes kezelés meghatározója a műtét. Klinikailag detektálható nyirokcsomó metasztázis az esetek 15-30%-ában fordul elő. A nyirokcsomó disszekciónak az ATA (2015), NCCN 2019-es irányelveinek megfelelően kizárólag terápiás, azaz pozitív citológia vagy biopszia után van helye.

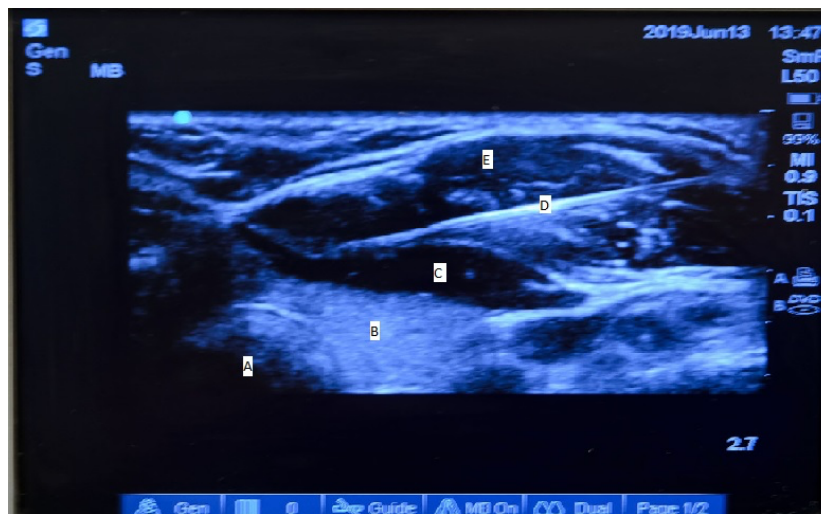
2. Célkitűzés

Az Országos Onkológiai Intézet Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központja országos szinten vezető szerepet tölt be a pajzsmirigy-rák sebészi kezelésében. A hagyományos nyitott

műtét mellett 2018-tól bevezetésre került az endoszkópos pajzsmirigyműtét, melyet azóta kizárólag mi végzünk. 2013-2018 közt intézetünkben nyaki áttétet adó papilláris karcinóma miatt kezelt betegeink sebészi kezelésének eredményeit ismertetjük.

3. Beteganyag és módszerek

3.1 Az OOI FNYS osztályában 2018-2023 között 13 betegnél (11 nő, 2 férfi) végeztünk pajzsmirigy műtétet szájon keresztüli behatolásból, endoszkópos technikával. A műtéti technikát ismertetjük: antibiotikus profilaxisban (amoxicillin-clavulansav 1,2 g iv.) lokális dezinficiálást követően (Clorhexidin 0,2%) nasotrachealis intubációt követően narkózisban végezzük. A beteg a műtőasztalon fejét extenzióban tartva fektetjük, válla alatt felfújható kiemeléssel. A vestibulum orisban 2%-os lidocain adrenalin infiltrációt követően a középvonalban a frenulum felett az ajak belső felszínén egy 10mm-es, az első kisörlő magasságában két 5mm-es metszést ejtünk. A középső metszésen át Veres-tűvel a subplatysmalis rétegben hydrodissectiot végzünk kb. 30-50 ml folyadékkal (1 mg adrenalin 500ml fiziológias sóoldattal hígítva). (1. ábra)



1. ábra. A: trachea, B: pajzsmirigy, C: local anestheticum, D: tű, E: m. SCM

A disszekció alsó határa a jugulum, két oldalt a musculus sternocleidomastoideus. A teret speciálisan erre a célra kifejlesztett 40 cm hosszú, 8 mm vastag kör átmérőjű, végén kb. babnyi megvastagított résszel rendelkező fém eszközzel disszekáljuk. A 10 mm-es trokár helyét peannal tágítjuk, majd a mandibula felett a subplatysmalis rétegbe jutunk. Ezután behelyezzük a 10 mm-es műanyag trokárt, melyen át a 0 vagy 30 fokos optikát vezetjük be, amely az endoszkópos toronyhoz csatlakozik. A trokárra csatlakoztatjuk a CO2 insufflatort, a nyomást 6 Hgmm-re állítjuk. Szem ellenőrzés mellett a 2 oldalsó műanyag segédtrókár kerül a subplatysmalis rétegbe. (2. ábra)



2. ábra

A hasi endoszkópos sebészetben használatos eszközöket alkalmazzuk. Hook segítségével a műtési területen a szalagokat oldjuk. Az isthmust lepreparáljuk a tracheáról, majd megfogva a felső pólus érkepleit hozzuk látótérbe, nagy energiájú égető és vágó endoszkópos eszköz segítségével ezeket ellátjuk. Identifikáljuk a mellékpajzsmirigyeket és a n. recurrens is. A lebenyt tompa preparálással az ágyából kifejtjük, az a. thyroidea inferiort szintén ultrahangos készülékkel égetjük és vágjuk át. A lebenyt endobag-be helyezve a középső trokárral együtt vesszük ki.

3.2 Az OOI FNYSO-ban 2013-2018 között 130 nyaki nyirokcsomó áttétet adó papilláris karcinómás beteget kezeltünk. A műtét feltétele a preoperatív ultrahang és a FNAB (fine needle aspiration biopsy) által vagy intraoperatív fagyasztással igazolt nyaki áttét volt. A teljes pajzsmirigy eltávolítása mellett centrális nyaki disszekció vagy centrális és laterális nyaki disszekció történt. A műtét előtti laborvizsgálatokban FT3, FT4, TSH, valamint nagy felbontású nyaki ultrahang vizsgálat szerepelt. Pre- és posztoperatív gégészeti vizsgálattal minden beteg esetében ellenőriztük a hangszalagok mozgását. A műtési szövödményeket, mint átmeneti vagy végleges hangszalag-bénulás, átmeneti vagy végleges hypoparathyreosist is vizsgáltuk (hypocalcaemia: $< 2,1$; normál érték: $2,15-2,65$ mmol/l). Véglegesnek számít, amennyiben 6 hónapon túl sem normalizálódik az érték. A kontroll labor vizsgálatok FT3, FT4, Tg, TgAb és TSH meghatározást tartalmaztak. A betegek hormonszubsztitúcióját

levotiroxin (LT₄) (1,8ug/kg) adásával végeztük a Magyar Endokrinológiai és Anyagcsere Társaság (MEAT) ajánlása alapján.

3.3.Követés

A betegek utánkövetése 6 havonta nyaki UH és szérum Tg, TgAb, TSH, FT₄ szint ellenőrzéssel történt. A medián követés 47 hónap (0-196 hónap) volt.

3.4.Műtétek

A műtétek során teljes pajzsmirigy eltávolítást és centrális vagy centrális és laterális nyirokcsomó disszekciót végeztünk. Minden műtét során a n. recurrens azonosítására, valamint a műtéti területen levő mellékpajzsmirigyek megkímélésére törekedtünk. Amennyiben a mellékpajzsmirigy (ek) eltávolításra kerültek, akkor azokat a műtét végén apró (kb. 1 mm-es) szeletekre vágva fiziológiás sóoldatba keverve a m. Sternocleidomastoideus (m. SCM) izomba implantáltuk/injektáltuk. A centrális nyaki disszekció során a prelaryngeális, pretracheális valamint mindkét oldali paratracheális nyirokcsomók eltávolítására törekedtünk. Szérum kalcium szint ellenőrzése az 1. posztoperatív napon történt, hypocalcaemia esetén calcium illetve D-vitamin pótlást indítottunk. Minden beteg részesült radiojód terápiában, melyet műtét után 8-10 héten belül kezdtek el. Célja, hogy a maradék pajzsmirigy állományt, valamint a kisebb daganatos reziduális gócot eliminálja, csökkentve a recidíva kialakulását. Kezelés előtt 3-4 héttel a betegek hormonszubsztitúcióját felfüggesztettük, vagy TSH stimulációra Recombinant Human Thyrotropin (rhTSH, Thyrogen) injekciót kaptak. A posztterápiás teljes test képalkotó vizsgálatot a kezelés után 4-7 nappal végezték.

3.5. Statisztikai analízis

Mann-Whitney U tesztet használtunk a tok-, nyirok- és érinvázió, Hashimoto státusz, nyirokcsomó disszekció, valamint a kor, tumorméret és áttétes nyirokcsomók között levő összefüggések vizsgálatára. Log-rank teszttel vizsgáltuk a teljes túlélést a tok-, nyirok-, érinvázió, Hashimoto státusz, nyirokcsomó disszekció, kor, szövettan és oldaliság függvényében. Cox-regresszióval elemeztük a tumorméret, az áttétes és nem áttétes nyirokcsomók száma és kor hatását a teljes túlélésre (Statistica 12.5, StatSoft, Tulsa, OK, USA).

4.Eredmények

4.1 Az endoszkópos beavatkozást követően a szövettani vizsgálat 3 esetben papilláris karcinómát, 6 esetben follicularis adenomát, 2 esetben kolloid göböt, 2 esetben cisztát véleményezett. A daganatok eltávolítása 1 esetben isthmectomiával, 12 esetben lobectomiával történt. (1. Táblázat)

1.Táblázat

	kor	nem	göb méret asp.cyt.	Opus	műtéti idő	műtét	n. recurrens sérülés /hypocalcaemia /egyéb szövődmény
1	49 év	nő	29mm adenoma folliculare	Lobectomia l.d.	142 min	TOETVA	0
2	70 év	nő	34mm colloid göb	Lobectomia l.d.	110 min	TOETVA	0
3	41 év	nő	28mm Adenoma folliculare	Lobectomia l.s.	120 min	TOETVA	0
4	42 év	ffi	15mm Papill.cc	Lobectomia ld.	180 min	TOETVA	0
5	43 év	nő	9mm Papill. cc	isthmectomia	120 min	TOETVA	0
6	56 év	nő	8mm Papill.cc	Lobectomia l.d.	210 min	TOETVA	0
7	48 év	ffi	15mm papill.cc	Lobectomia l.d.	140 min	TOETVA	0
8	52 év	nő	Hürthle sejtes adenoma	Lobectomia l. d	123 min	TOETVA	Seroma punctio
9	35 év	nő	cysta	Lobectomia l.d.	117 min	TOETVA	0
10	53 év	nő	30 x 36 mm cysta	Lobectomia l.d.	60 min	TOETVA	0

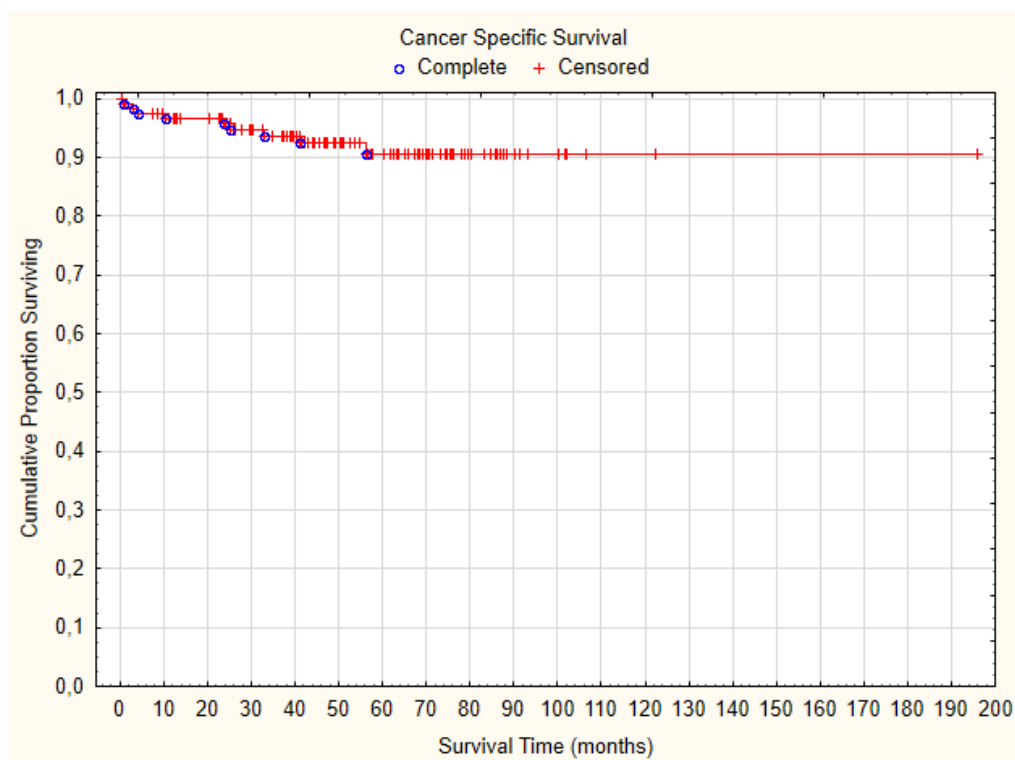
11	40 év	nő	30x25mm follic npl	lobectomy l. d	120 min	TOETVA	0
12	54 év	nő	Follic adenoma 20mm	Lobect l.d.	87 min	TOETVA	0
13	44 év	nő	Follic. Adenoma	Lobect ld	107 min	TOETVA	0

4.2 2013. január és 2018. december között 130 nyirokcsomó áttétet adó papilláris pajzsmirigy rákos beteg került műtétre (85 nő és 45 férfi). Átlag életkoruk 47,6 év (19-90 év) volt. 43 beteg esetében thyreoidectomy és centrális nyaki disszekció, míg 87 betegnél centrális és laterális nyaki disszekció is történt. Átlagosan eltávolított nyirokcsomók száma 13 db (1-48) volt. Nem vettük külön a csak centrális és a centrális és laterális régiók együttes disszekciója során eltávolított nyirokcsomók számát. Átmeneti (6 hónapon belül normalizálódó) hypocalcemia 30 betegnél, permanens hypocalcemia 4 betegnél fordult elő. Átmeneti n. recurrens bénulás 12, permanens bénulás 3 esetben történt. Érbetörés és tokinvázió 75 betegnél (57,7%), nyirokérinvázió 63 betegnél (48,5%), Hashimoto thyroiditis 51 betegnél (39,2%) fordult elő. Mikrokarcinóma 43 esetben igazolódott (33%). Sebészi intervenciót igénylő nyirokfolyás 3, n. accessorius sérülése 1 esetben fordult elő. A követett beteganyagunkban 3 beteget hunyt el egyéb betegség miatt, egyik esetben primer tüdőtumor, a két másik esetben kardiális ok miatt. 9 beteg lokális recidíva és kiterjedt nyaki és mediastinalis disszemináció miatt hunyt el. Összehasonlítottuk a tok-, nyirokér-, érinváziót a tumor mérettel, a metasztatikus nyirokcsomók számával, illetve a betegek életkorával. Idősebb betegek esetében gyakoribb volt a nyirokér-, illetve érinvázió. Az eltávolított nyirokcsomók átlagosan 48%-a volt áttétes (tartomány: 4-100%). Ez csak a tumormérettel mutatott szignifikáns korrelációt: $p=0,0212$, $R=0,2018$, a korrallal nem találtunk összefüggést ($p=0,2406$) (Spearman-féle rangkorreláció). Az oldaliság ($p=0,4857$), multiplicitás ($p=0,1913$), valamint a tokinvázió ($p=0,4579$), érinvázió ($p=0,7072$) és nyirokér-invázió ($p=0,6504$), a Hashimoto-státusz ($p=0,9811$) és a nem ($p=0,3413$) sem jelezte előre az áttétes nyirokcsomók relatív számát (Mann-Whitney U-teszt). A tok-, az ér-, és nyirokérinvázió összefüggést mutatott a tumor méretével, a metasztatikus nyirokcsomók számával, valamint az idősebb korrallal. A Hashimoto thyroiditis nagyobb tumormérettel korrelál. Idősebb korban az ér-, és nyirokérinvázió gyakrabban fordult elő, mint a fiatalabb korosztályban. (2.Táblázat)

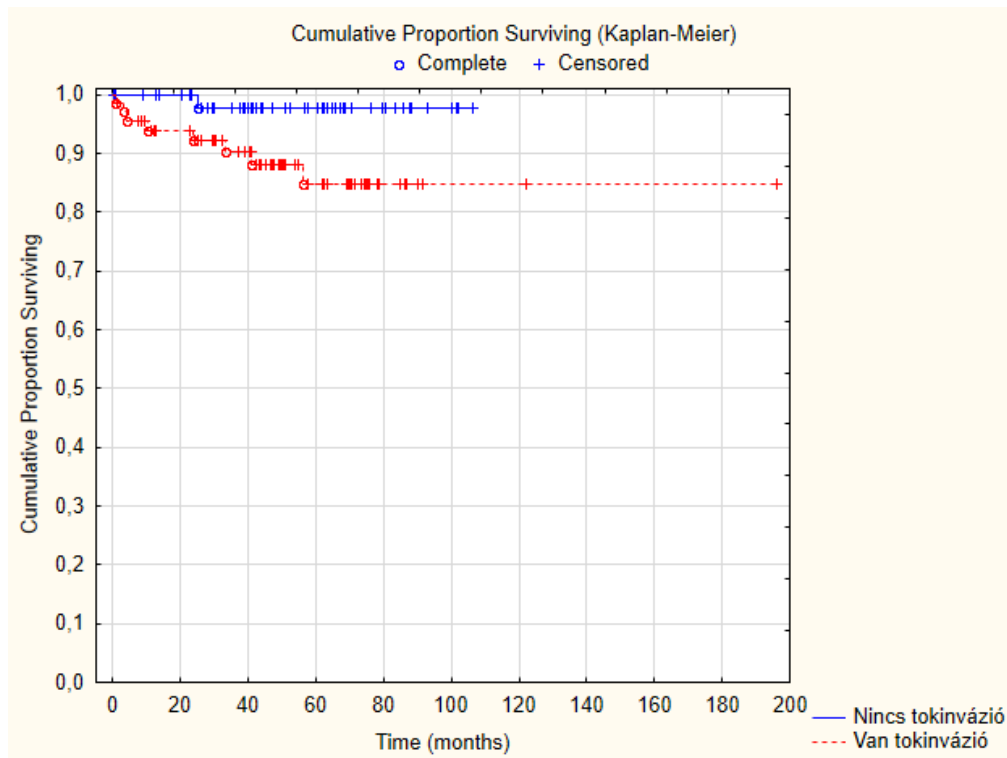
2. Táblázat:

A tumorméret, az áttétes nyirokcsomók száma és a kor hatása a tok-, nyirokér- és érinvázóra és a Hashimoto-thyreoiditis státuszra.

p-érték (Mann-Whitney U-test)	Tokinvázio	Nyirokérinvázio	Érinvázio	Hashimoto thyreoiditis
Tumor méret	<0,001	<0,001	<0,001	0,0242
Metasztatikus nyirokcsomók száma	0,0151	0,0162	0,0133	0,5614
Kor	0,0206	<0,001	<0,001	<0,001

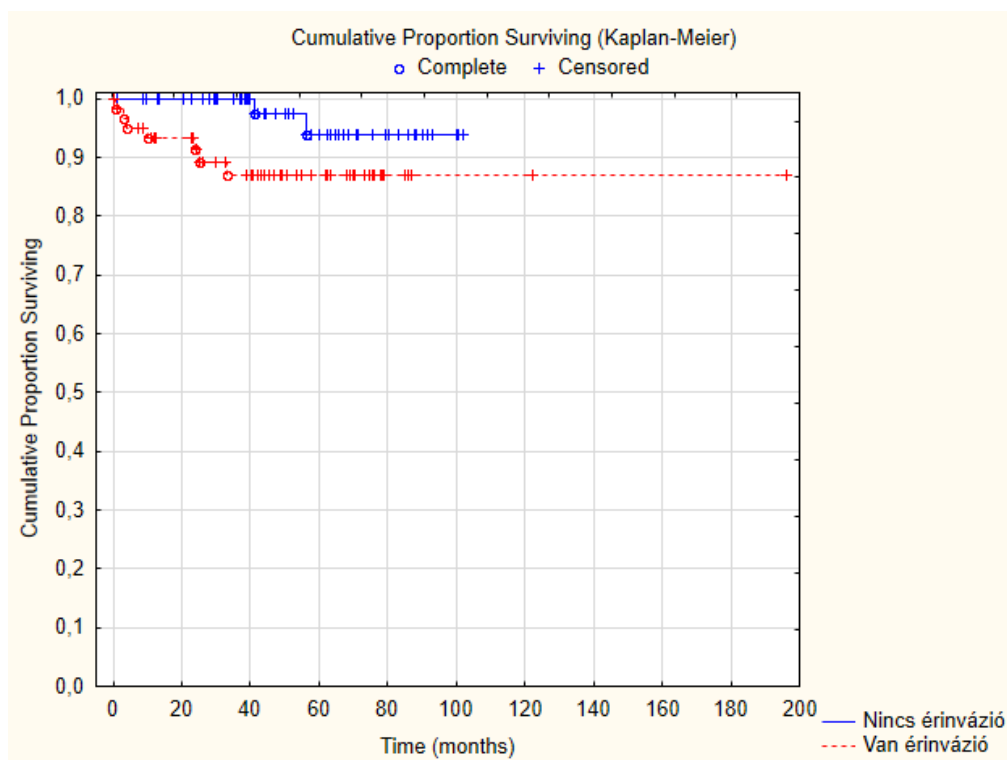


3. ábra A daganatspecifikus túlélés 91,5%



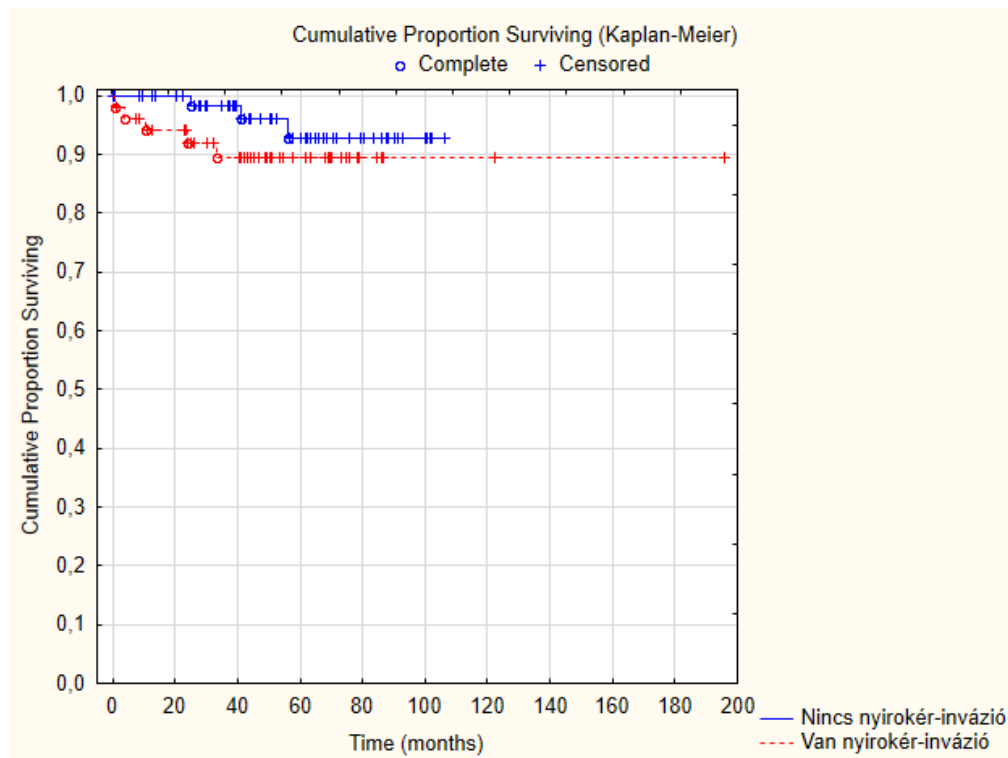
4. ábra:

Teljes túlélés tokinvázió nélküli és tokot áttörő tumorok esetén. A tokinvázióval nem diagnosztizált betegek daganat-specifikus túlélése szignifikánsan jobb volt a tokinvázióval rendelkezőkénél ($p=0,0368$) (Log-Rank teszt).



5. ábra:

Teljes túlélés érinvázio nélküli és az ereket áttörő tumorok esetén. Az érinvázio tekintetében nem találtunk összefüggést ($p=0,07$).



6. Ábra: Teljes túlélés nyirokér-invázio nélküli és a nyirokereket áttörő tumorok esetén.

Nyirokér invázio esetén nem találtunk összefüggést ($p=0,25$).

5. Megbeszélés

5.1. A nyakon végzett pajzsmirigy műtétek hegének komplikációja, valamint a sebészi invazivitás csökkentésére való törekvés vezetett egyre újabb műtéti technikák kifejlesztéséhez. Az új műtéti eljárás azon pajzsmirigysebészetben és endoszkópos technikai sajátosságokban jártas kollégáknak ajánlott, akik hisznek az endoszkópos szemléletben, és el tudják hártani az akut intraoperatív szövődeményeket.

5.2. A pajzsmirigyrák a leggyakoribb endokrin daganatos megbetegedés, a protokoll szerint elsődlegesen sebészileg kezelendő. FNAB vagy intraoperatív fagyasztásos vizsgálat igazolja a nyirokcsomó érintettséget, mely befolyásolja a műtéti tervet.

Az ATA irányelvek magas kockázatú differenciált pajzsmirigyrákos betegek esetében javasolja a profilaktikus centrális nyirokcsomók disszekcióját, így a T3, T4 tumorméret, illetve a laterális nyirokcsomórégiókban előforduló igazolt áttét esetében. Ezeket figyelembe

véve centrális nyaki disszekciót kizárólag nagy tapasztalattal rendelkező sebész végezze a szövődmények minimalizálása érdekében.

6. Következtetés

6.1. Az ismertetett új technika az elmúlt évtizedekben egyre nagyobb népszerűségnek örvendő endoszkópos beavatkozások egyike, mely gyakorlott kézben hegmentes, a nyitott műtétekhez hasonlóan alacsony szövődmény rátájú megoldás a megfelelően szelektált beteganyagon. A TOETVA-t nagy számban végző centrumokban az átlagos műtéti idő rövidül: lobectomia esetén 76 perc, total thyreoidectomia esetében 124 perc.

Hazánkban egyedül az Országos Onkológiai Intézetben végezzük ezt a módszert, melyeket kiválasztott beteganyagon, megfelelő indikációval, az onkológiai elveket szem előtt tartva egyre nagyobb számban kívánunk alkalmazni.

6.2. A jól differenciált pajzsmirigyrák gyakori, de jó prognózisú betegség, melynek felfedezésében az UH diagnosztikának kiemelkedő fontossága van, illetve a sebészi beavatkozás döntő szerepet kap a terápiás algoritmusban. Beteganyagunkban a posztoperatív szövődményráta a nemzetközi adatokkal összevetve is alacsonynak mondható.

Relatív kisméretű daganat, vagyis a microcarcinoma 43 esetben (33%) adott nyaki áttétet. Az eltávolított nyirokcsomó blokkoknak 48%-a volt áttétes, mely csak a tumormérettel mutatott szignifikáns korrelációt. A pajzsmirigydaganatok kezelése a multidiszciplinaritás miatt elsősorban centrumokban végzendő.

II. A NIS szerepe a jód disztribúcióban az emberi szervezetben PD-L1

1. Bevezetés

A papilláris karcinómás betegek a műtéti kezelést követően radiojód terápiában részesülnek. A jód alapvető alkotóeleme a pajzsmirigy hormonoknak, fontos a fejlődésben, az intrauterin szakaszban. Az aktív jód transzportot a pajzsmirigy epitheliális sejtjeiben a Na^+/I^- symporter (NIS) szabályozza. A radiojódot a pajzsmirigy betegségek kapcsán 1940 óta alkalmazzák (1,2), de a NIS -t először 1996-ban klónozták a Nancy Carrasco vezette laboratóriumban. A NIS egy plazma membrán glikoprotein, mely a Na intracellularis transzportját irányítja az elektrokémiai gradiensnek megfelelően a jód szimultán transzlokációjával az elektrokémiai gradiens ellen. Két Na^+ transzportoz egy I^- tartozik. A NIS és a Na^+/K^+ ATPáz is a pajzsmirigy folliculáris sejtjeinek basolaterális felszínén található, a vérárammal szemben. A pajzsmirigy rák NIS-mediálta radiojód terápia a legrégebben használt molekuláris célpontú terápia. A radiojód terápia több, mint 60 éves sikeres kezelési modalitás, ami a maradék pajzsmirigy rák sejtet, áttéket pusztítja. A NIS jelenléte a pajzsmirigy sejtekben biztosítja arra, hogy a beadott radiojód szelektíven ezekben a sejtekben halmozódik fel. Az epitheliális sejtekben a NIS polarizált expressziója a jód vertikális transepithelialis transzportját idézi elő. Minden sejt szintjén a NIS expressziója polarizált a basolaterális plazmamembránra lokalizálva, kivéve az enterocytákat, ahol az apikális membránon vannak. A vékonybél enterocytáinak apikális NIS expresszióját ezidáig csak rágszálókban vizsgálták. Ismert, hogy a papilláris karcinóma standard terápia a műtét radiojód kezeléssel kiegészítve, TSH szuppresszió mellett. A jód refrakter metasztatikus rák kezelése a radiojód terápia ellenére kihívást jelent, és új kezelési modalitások is felmerülnek ilyen esetekben.

2. Célkitűzés

A radiojód emberi testben történő disztribúcióját vizsgáltuk teljes test SPECT-tel (single photon emission computer tomography) NIS immunhistokémiával a radiojódot halmozó humán szövetekben.

3. Anyagok és módszerek

Immunhistokémia

Az immunhistokémiai vizsgálatok a papilláris karcinóma miatt thyreidectomián átesett betegeink paraffin blokkjain végeztük. HNIS polarizált expresszióját vizsgáltuk a I^- -felvevő

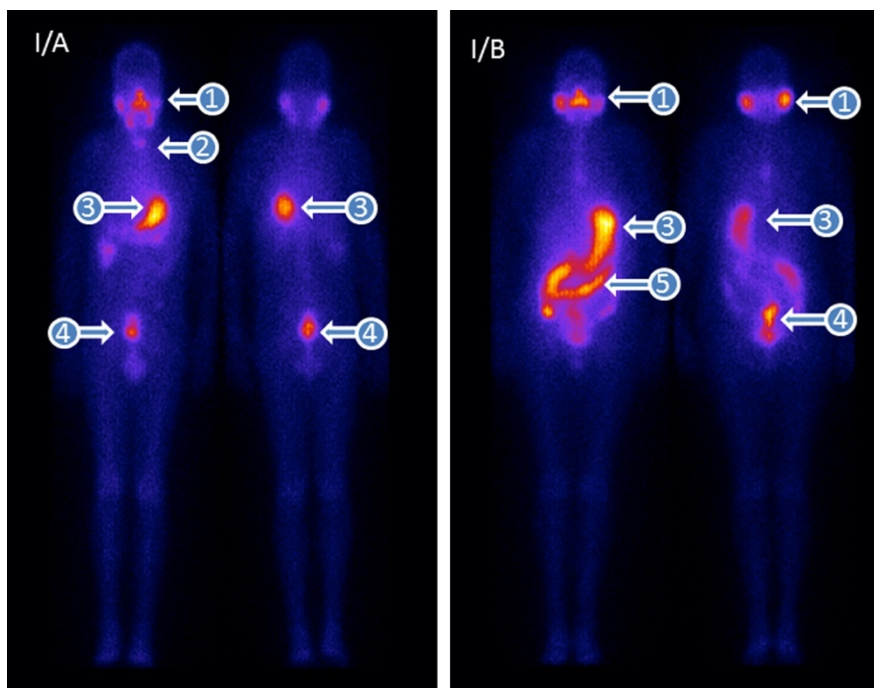
szövetekben immunohistokémiai vizsgálattal a I-felvevő szövetek paraffin blokkjaiból (pajzsmirigy, nyálmirigy, gyomor, vékonybél). Radiojód disztribúciót a I-131 beadása után teljes test szkennel vizsgáltuk. (7. ábra)

Erre a célra nagy energiájú kollimátort használtunk (450 keV) 12 cm/min szkennelő sebességgel és 364 keV \pm 15% ablak beállítással. Előlről és hátulról is készült felvétel. A számláló beállítása $t < 60$ min-re volt kalibrálva. 86 beteg mintáiban PD-L1 és NIS együttes festését végeztük.

4. Eredmények

A teljes test scan alkalmas a radiojód disztribúció kimutatására, mely bizonyítja, hogy a NIS mediálja a jód transzportot a gyomorba és a nyálmirigyekbe, majd a gyomornedvben történő diffundálását, továbbjutva a duodenum lumenébe, felszívódik a NIS segítségével a vékonybélben. Nem volt radiojód a vékonybél távolabbi szakaszán, sem a vastagbélben. Amennyiben marad valamennyi pajzsmirigyszövet a műtét után vissza, akkor abban is megtalálható, majd a vesével választódik ki glomerulus filtráció után.

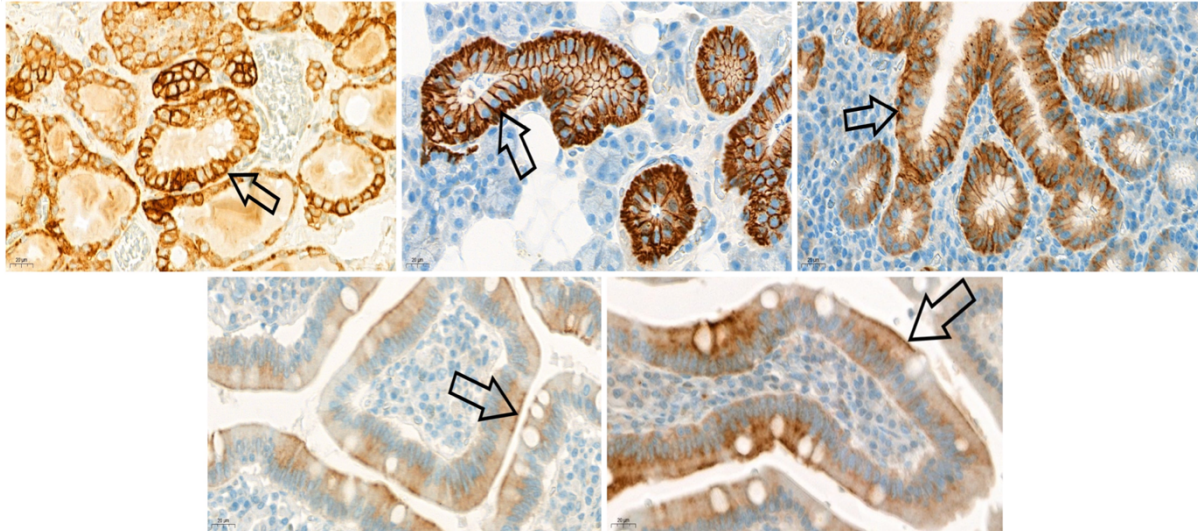
Elsőként sikerült a NIS apikális expresszióját igazolnunk humán duodenum entocytákban.



7. ábra

A poszterápiás kép: I-131 disztribúció papilláris karcinóma miatt thyreoidectomián átesett beteg esetében. A felvétel I-131 beadása után 72 órával készült.

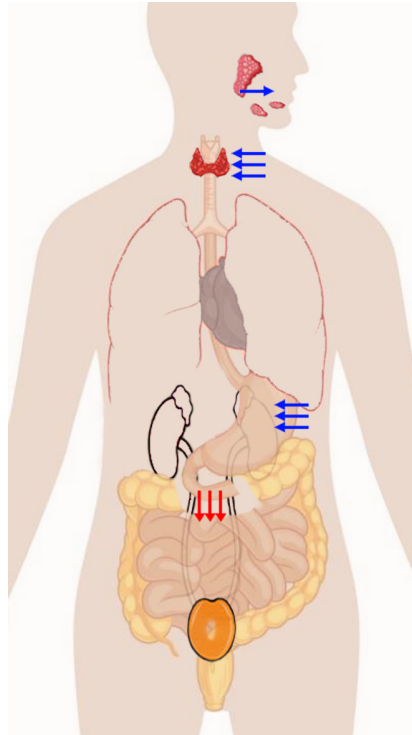
(1): nyálmirigy: jód a nyálban, (2) pajzsmirigy maradék: jód a pajzsmirigy remnantban, (3) gyomor: jód a gyomornedvben (4) jód, mint anion kiszűrődik a glomerulusokon és a húgyhólyagban gyűlik össze a vizeletben, (6) a gyomorból a gyomornedv a vékonybélbe kerül, ahol a lumenből a véráramba kerül.



8. ábra

Fekete nyíl: NIS a basolateralis membránon a pajzsmirigy follicularis epitheliumban (fent bal), a nyálmirigy acinusaiban (fent középen), a gyomor mucosa sejtekben (fent jobb oldalon) Apikális membrán festés a duodenum villusaiban, amelyek felelősek a jód abszorpcióért (alul balra: keresztmetszet, alul jobbra: hosszmetzeti kép) (NIS immunhisztokémia, 40x nagyítás)

A radiojód disztribúció jól korrelál a NIS polarizált expressziójával: apikálisan expresszált NIS felelős a jód abszorpciójáért a vékonybélből. A gyomorban és a nyálmirigyben a jód a lumenben szekretálódik a NIS basolaterális expressziójával, majd a vékonybélből felszívódik és a véráramba kerül az apikális NIS segítségével.



9. ábra Jód metabolizmus sematikus ábrája

Kék nyíl: NIS basolaterális expressziója epithel sejtekben, jód nyálba kerülése, gyomornedvbe és a pajzsmirigy sejtekbe, ahol kovalensen köt a thyreoglobulin thyrosyl részéhez. Piros nyíl: apikálisan expresszált NIS a duodenum mucosa epithel sejtjeiben, ahol a NIS a jódot a vékonybélnedvből a véráramba juttatja.

5. Megbeszélés

Vizsgáltuk immunhisztokémiai vizsgálattal humán szövetben NIS polarizált expressziójával a radiojód disztribúciót a jódfelvevő szövetekben. A mintáink a duodenum enterocytaiból apikális NIS expressziót mutattak, ami nem volt jelen a vékonybél más szakaszában.

6. Következtetés

A NIS, mind a szövet specifikus expressziója, valamint a polarizált expresszió meghatározza az emberi test jód disztribúcióját. Anionként a felszívódott jód a vesén át kiválasztódik, és a vizelettel kiürül. A NIS az első theranosztikus molekula, amely mind a terápiában, mind a diagnózis felállításában szerepet játszik. A jód béltraktusban levő keringését manipulálva a radiojód szint optimalizálható a NIS mediált célzott radioterápiában és a képalkotásban.

III. PD-L1 és NIS együttes expressziójának vizsgálata nyaki áttétet adó papillaris pajzsmirigy karcinómában

1. Bevezetés

Programmed cell death-1 (PD-1) egy immun ellenőrzőpont molekula, ligandjához kötődve (PD-L1) a CD8+ T sejtek effektor funkcióját csökkenti. A PD-L1 a ráksejteken expresszálódik, a CD8+ T sejtek felszínén kötődik a PD1 -hez, mely a T sejtek anergiás állapotához és apoptózishoz vezet. Az autoimmunitás megelőzésében ez egy fiziológias válasz, de krónikus gyulladás vagy rák esetében ez egy patológias válasz. Ismert hogy agresszívebb, dedifferenciáltabb daganatokban a PD-L1 expressziója emelkedett, ezzel szemben a NIS expressziója csökkent, hiányzik.

2. Célkitűzés

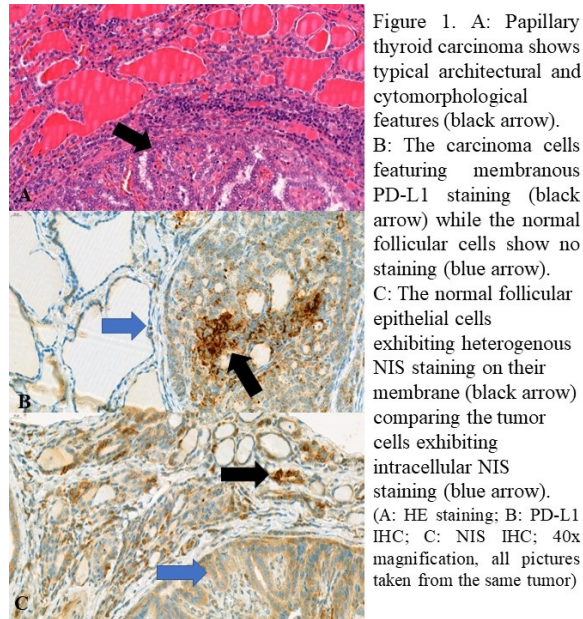
Munkacsoportunk elsőként vizsgálta NIS és PD-L1 együttes expresszióját 2013-2018 közt intézetünkben kezelt nyaki áttétet adó papillaris pajzsmirigy rák miatt thyreoidectomián átesett betegekben. Vizsgálatunkban arra kerestük a választ, hogy van-e összefüggés a daganatmintákban a NIS és PD-L1 jelenléte között. Amennyiben valamilyen korreláció mutatkozna, ez esetben anti-PDL1 antitestek esetleg befolyásolni képesek a daganatsejtek NIS expresszióját.

3. Anyagok és módszerek

2013-2018 közt intézetünkben nyaki áttétet adó papillaris pajzsmirigy miatt kezelt beteganyagban vizsgáltuk a PD-L1 és NIS együttes expresszióját.

4. Eredmények

86 vizsgált mintából 64 esetben több mint 50 %-os PD-L1 expressziót tudtunk kimutatni, míg NIS expressziót 49 mintában. 45 esetben citoplazmatikus, 8 esetben plazmamembrán expresszió igazolódott. A PD-L1 és NIS együttes expresszióját illetően korreláció nem tudtunk igazolni.



10. ábra

Papilláris karcinóma tipikus képe (HE festés)

Daganatsejtek tipikus PD-L1 festődése (fekete nyíl), normál folliculus sejt nem mutat festődést (kék nyíl).

Normál folliculus sejtet heterogén NIS festődést mutatnak a membránon (fekete nyíl), míg a daganatsejtek intracellularis NIS festődést mutatnak (kék nyíl)

(40x nagyítás)

5. Megbeszélés

Nem találtunk korrelációt nyirokcsomó áttétes PTC daganatokban NIS és PD-L1 expresszió között. Ebből arra következtethetünk, hogy a PD-L1 intrinsic jelátvitelével vélhetően nincs befolyással a NIS expresszióra, plazmamembrán targetálásra.

6. Következtetés

Először történt NIS és PD-L1 együttes expressziója nyaki áttétet adó papilláris carcinoma mintákban. Összefüggést azonban nem sikerült igazolnunk. Sejthető, hogy a metasztatikus differenciált pajzsmirigyrákok esetében az emelkedett PD-L1 jelenlét a NIS funkcionális expressziójának hiányát, vagy csökkenését idézi elő, így a radiojód felvételének helyreállítása előidézhető PD-L1 inhibitor terápiával.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Lévay B, Lantos A, Sinkovics I, Slezák A, Tóth E, Dohán O. The master role of polarized NIS expression in regulating iodine metabolism in the human body. Arch Endocrinol Metab. 2023 Mar 10;67(2):256-261. doi: 10.20945/2359-3997000000583. PMID: 36913678; PMCID: PMC10689030 (**IF 2,03**)
2. Lévay B, Tóth E, Péter I, Kiss A, Fröhlich G, Dohán O, Boér A, Oberna F. Nyaki áttétet adó papilláris pajzsmirigyrák sebészi kezelésének eredményei – 5 éves anyagunk feldolgozása [Results of surgical treatment of papillary thyroid cancer with lymph node metastasis - review of our data in a 5-year period]. Orv Hetil. 2024 Jan 21;165(3):83-88. Hungarian. doi: 10.1556/650.2024.32960. PMID: 38245878 (**IF 0,6**)
3. Lévay B, Oberna F. Heg nélküli pajzsmirigyműtét - a TOETVA mint új eljárás a hazai pajzsmirigysebészetben [Thyroid surgery without scars – TOETVA as a new surgical procedure of the thyroid]. Orv Hetil. 2020 Oct 11;161(41):1764-1768. Hungarian. doi: 10.1556/650.2020.31850. PMID: 33040046 (**IF 0,5**)
4. Polgár Cs, Oláh A, Bedros J. R et al Lévay B. Az Emberi Erőforrások Minisztériuma egészségügyi szakmai irányelv a differenciált pajzsmirigyák diagnosztikája és kezelése. Egészségügyi közlöny. 71: 24pp.2643-2716. 2021

Lektorált folyóiratban megjelent társszerzős közlemények

1. Lévay B, Kiss A, Oberna F, Slezák A, Tóth E. A pajzsmirigy primer laphámcarcinómája [Primary squamous cell carcinoma of the thyroid gland]. Orv Hetil. 2023 Oct 1;164(39):1556-1559. Hungarian. doi: 10.1556/650.2023.32858. PMID: 37778012 (**IF 0,6**)
2. Thyroid Gland Paraganglioma-report of a case and review of literature
Nhung A N, I Peter, B, Lévay, J Andi, Cs Polgár, Z Takácsi-Nagy
Int J Clin Exp Med 2017,10(12),16703-16708 (**IF 1,21**)
3. Szalai M, Lévay B, Szirmai A, Papp I, Prémusz V, Bódis J: Clinical Study to Assess the Efficacy of Belly Dancing As a Tool for Rehabilitation in Female Patients with Malignancies, European Journal of Oncology Nursing XXX (2014) 1-6 (**IF 1,697**)

4. Agócs L, Lévay B, Kocsis A, Szabó Gy, Gamal E M, Rojkó L, Sándor J, Wéber Gy: The treatment of Aspergillus empyema using open thoraco-myoplasty with the preservation of the lung function, Magyar Sebészet 2013;66(5):274-276.
5. Szabó Gy, Gamal E M, Sándor J, Ferencz A, Lévay B, Csukás D, Dankó T, Wéber Gy: The mechanism of adhesion formation and the possibilities of modeling - A preliminary study, Magyar Sebészet 2013;66(5):263-269.
6. Szijártó A, Lévay B, Kupcsulik P: Unusual consequences of "incomplete" laparoscopic cholecystectomy, European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2013 (IF 2,198)
7. Agócs L, Lévay B, Boér A, Elek J: Pedicled supraclavicular osteocutan island flap for tracheostoma closure, Magyar Sebészet 2012;65(6):426-429.
8. Kocsis A, Agócs L, Kostic S, Török K, Molnár M, Lévay B, Tóth F, Vadász P, Rényi-Vámos F: Unique surgical procedure for young male patient in Grade II. Chondrosarcoma after resection of the manubrium, Magyar Sebészet 2012;65(6):430-432.
9. Kocsis A, Agócs L, Kostic S, Lévay B, Török K, Rényi-Vámos F: Bilateral thoracoscopic sympathectomy in treatment of palmar and axillary hyperhidrosis - a summary of 22 cases. A role for one day surgery in thoracic surgery?, Magyar Sebészet 2012;65(5):380-382.
10. Vajda A, Lévay B: Pilomatrix carcinoma with a lymph node metastasis - first Hungarian publication of a rare case, LAM (Lege Artis Medicinae) 2012;22(1):41-44.
11. Kocsis A, Markóczy Z, Agócs L, Molnár M, Fillinger J, Lévay B, Vadász P: Pleuropulmonary involvement of Pseudomyxoma Peritonei - A case report and review, Magyar Sebészet, 2012;65(1):24-26.
12. Agócs L, Kocsis A, Tamás R., Lévay B, Csekeő A: Successful chest-wall reconstruction after resection of a chondrosarcoma using muscle-flap and PTFE mesh-repair, LAM (Lege Artis Medicinae) 2010;20(5):328-330.
13. Lóderer Z, Kovács I, Bognár G, Bulyovszky I, Győri S, Kovács Gy, Lévay B, Tamás R: Reconstruction of soft tissue defect in the gluteal region, Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai sebészet 2009
14. Ondrejka: Emergency in Surgery 2008, Translator: Lévay Bernadett
15. Vajda A, Tamás R, Lévay B: Sister Mary Joseph nodule, LAM (Lege Artis Medicinae) - 2009;19(1):66.

16. Vajda A, Lévay B, Tamás R, Baló-Banga JM: Sister Mary Joseph's Nodule, JDDG Suppl.2. 2007. (Band 5.)
17. Tamás R, Lévay B, Szelezcky M, Gamal M: Surgical procedure of huge, ptotic gynecomastia, LAM (Lege Artis Medicinæ) 2008;18(4):321.
18. Lévay B, Szelezcky M, Tamás R, Gamal M: Epithelial cyst of the spleen combined with haemangioma, LAM (Lege Artis Medicinæ) 2006;16(10):860-862.
19. Vereczkey A, Kabdebo O, Szeberényi Zs, Fülöp I, Csepegő Gy, Nagy Gy, Szelezcky M, Lévay B: Lasers in the surgical management of endometriosis, Review in Gynaecological Practice 5. (2005) 23-31.