

A pajzsmirigy rák genetikai hátterének és a preoperatív vizsgálatok megbízhatóságának elemzése

Doktori értekezés

Dr. Kiss András

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezetők: Dr. Lakatos Péter, DSc., egyetemi tanár
Dr. Kósa János, Ph.D., egyetemi kutató

Hivatalos bírálók: Dr. Huszty Gergely, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Dénes Judit, Ph.D., adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Reusz György, DSc., professor emeritus

Tagok: Dr. Halász Judit, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Müller Katalin, Ph.D., egyetemi oktató

Budapest
2026

1. BEVEZETÉS

I. A pajzsmirigyrákkal társuló szinkron/metakron rosszindulatú daganatok

Az elmúlt három évtizedben világszerte megháromszorozódott a pajzsmirigyrák előfordulása. Jelenleg ez a leggyakoribb endokrin rosszindulatú daganat, és a nyugati régióban a nők körében az ötödik leggyakoribb rosszindulatú daganat.

A differenciált pajzsmirigyrák és számos más daganattípus közötti szinkron vagy metakron összefüggés már régóta ismert. Ennek jelentősége abban rejlik, hogy a prognózist jelentősen befolyásolja a másodlagos primer daganatok kialakulása.

A második primer tumor/rosszindulatú daganat (SPM) olyan rosszindulatú daganat, amely egy szövettanilag vagy klonálisan eltérő rosszindulatú daganattól gyógyult betegben alakul ki. Lehet szinkron (<6 hónap) vagy aszinkron/metakron primer tumor (>6 hónap).

Az elsődleges pajzsmirigyrákot követő második primer rosszindulatú daganatok előfordulási gyakorisága kb. 15%, 19,9 éves medián utánkövetési időszak alatt. A pajzsmirigyrákos nőknél a második leggyakrabban előforduló primer daganatnak az emlőrák adódott.

Az elmúlt évtizedekben többször is megfigyelték, hogy az emlőrák és a differenciált pajzsmirigyrák együttes előfordulása gyakoribb, mint azt az átlag populációban várnánk. Ezen eredmények magyarázatára számos hipotézist vetettek fel, amelyek arra utalnak, hogy ez az összefüggés több tényezőre vezethető vissza. Ezek közé tartozik az indolens pajzsmirigyrákok egyre szenzitívebb és korábbi felismerése, az emlőrák kezelésére alkalmazott karcinogén terápiák (sugárterápia, kemoterápia, radiojódterápia), a fokozott diagnosztikai aktivitásból (pl. mammográfia) eredő sugárterhelés, hormonális tényezők, életmódbeli tényezők (dohányzás, alkohol, elhízás, cukorbetegség, mozgásszegény életmód) és ritka genetikai szindrómák, valamint az általános genetikai hajlam.

Ezeknek a rákfajtáknak (pajzsmirigy- és emlőrák) a közös genetikai háttere szintén lehetséges magyarázatot adhat a fenti összefüggésre. Az örökletes, monogénes tumor szindrómákról (pl. Cowden-szindróma vagy Cowden-szerű szindróma) már vannak ismereteink, de a metakron vagy szinkron emlő- és pajzsmirigyrák sporadikus eseteinek genetikai hátterét még nem vizsgálták.

II. MikroRNS-expressziós profil meghatározás papilláris pajzsmirigyrákban

A pajzsmirigy göbök citológiai vizsgálata során az esetek körülbelül 20–30%-ában fordul elő Bethesda III vagy IV besorolás, amelyek bizonytalan eredményeknek tekinthetők, amelyeknél a rosszindulatú daganat kockázata 10–30%, illetve 25–40% között mozog. Ezért ezekben az esetekben a klinikai döntéshozatalhoz további vizsgálatokra van szükség. Mindkét

kategóriában könnyen elérhető, minimálisan invazív diagnosztikai lehetőség a citológiai minta molekuláris vizsgálata, amely értékes információkat nyújthat. Ugyanakkor a citológiai minták mikroRNS-alapú diagnosztikája is ígéretes eredményeket mutat a diagnosztikai pontosság javításában.

A mikroRNS-ek (miRNS-ek) az RNS-ek egy különleges csoportját alkotják: ezek kicsi, nem kódoló RNS-ek, amelyek finomhangoló szabályozó szerepet töltenek be a génexpresszióban. A legújabb adatok arra utalnak, hogy számos rákos megbetegedésnek, köztük a pajzsmirigyráknak is közös jellemzője a rendellenes miRNS-expresszió. A miRNS mintázatnak papilláris pajzsmirigyrákban betöltött szerepét már korábban is vizsgálta az irodalom, azonban nagy elemszámú, részletes, átfogó kutatás még nem született a témában.

III. A pajzsmirigyrák preoperatív kivizsgálása

A differenciált pajzsmirigyrák egyre gyakoribb előfordulása ellenére a betegség halálozási aránya nem változik. Az új ultrahangos technikák széles körű alkalmazásából fakadó túldiagnosztizálás a „pajzsmirigyrák-járvány” egyik fő oka. A differenciált pajzsmirigyrák többnyire indolens lefolyása miatt a kezelésnek a lehető legkonzervatívabbnak, költséghatékonynak, ugyanakkor alaposnak és szövődmenymentesnek kell lennie.

A legvitatottabb kérdés a műtét előtt diagnosztizált, 1–4 cm átmérőjű, alacsony kockázatú differenciált pajzsmirigyrák (DTC) kezelési módja, amely a pajzsmirigyrákos esetek 49%-át teszi ki. Két fő kezelési megközelítés létezik: az elsődleges lobektómia vagy a teljes pajzsmirigy-eltávolítás. Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA) 2015-ös irányelvei az 1–4 cm átmérőjű, alacsony kockázatú DTC-k esetében a lobektómiát javasolják. Kutatásunk idején az ATA 2015-ös irányelve volt hatályban, ezért azt vettük alapul, azonban a legújabb, 2025-ös ATA-irányelv hasonlóan megengedő megközelítést javasol. A végső kockázati besorolás azonban a posztoperatív patológiai értékelésen alapul (pl. nyirokcsomó-áttét, érrendszeri invázió, pajzsmirigyen kívüli terjedés, multifokális betegség stb.), ezért a végső szövettani eredmény alapján bizonyos esetekben komplettáló pajzsmirigy-eltávolítás szükséges, amely a legnagyobb aggályt jelenti ezzel a megközelítéssel kapcsolatban. Az Európai Pajzsmirigy Társaság (ETA) irányelvei alacsonyabb küszöbértéket (1 cm vagy annál nagyobb tumorátmérő) javasolnak a teljes pajzsmirigy-eltávolításra, figyelembe véve számos egyéb szempontot, pl. a radiojód abláció és a thyreoglobulin alapú utánpótlás lehetőségét is.

Összességében az elsődleges műtéti megközelítés megválasztása rendkívül fontos, és jelentős következményekkel jár, ezért szükséges lenne összehasonlítani a 2015-ös ATA-, és az ETA-irányelveket és a valós gyakorlatot egy valós betegadatbázis felhasználásával.

A fentiek alapján három fő problémát azonosítottunk:

1. Megfigyeltük a pajzsmirigy- és emlőrák a vártnál gyakrabban fordul elő együtt, és célunk ezen összefüggés genetikai hátterének a feltárás.
2. A pajzsmirigy göbök citológiai vizsgálata során Bethesda III–IV kategóriáknál – amelyek az esetek mintegy 20–30%-át teszik ki –, a klinikai döntéshozatal továbbra is bizonytalan. Bár a citológiai mintákból történő DNS-alapú molekuláris vizsgálatok rendelkezésünkre állnak, a mikroRNS-expressziós mintázat meghatározása és annak felhasználása a gyakorlatban (a későbbiekben) további diagnosztikai segítséget jelenthet.
3. A pajzsmirigy- és emlőrák diagnózisának megállapítása után az optimális sebészeti beavatkozás továbbra is vitatott kérdés. Az reoperációk aránya viszonylag magas, és a jelenlegi klinikai irányelvek eltérő ajánlásokat tartalmaznak az első műtét kiterjesztését illetően.

2. CÉLKITŰZÉS

1. Megvizsgáltuk a pajzsmirigy- és emlőrák közös genetikai hátterének lehetőségét, mivel ezek a daganatok a vártnál gyakrabban fordulnak elő együtt, és a közös genetikai hátteret eddig még nem tanulmányozták.
2. A bizonytalan citológiai eredményű pajzsmirigy göbök esetében malignitás kiszűrésének megbízhatóságának növelése érdekében tanulmányunkban arra törekedtünk, hogy feltárjuk a korábban papilláris pajzsmirigy- és emlőrákkal diagnosztizált betegek tumoros és nem tumoros pajzsmirigy-szövetmintái közötti mikroRNS-expressziós mintázatbeli különbségeket.
3. Egy retrospektív kohorsz tanulmányban célul tűztük ki, hogy intézményünk valós betegadatai alapján megvizsgáljuk a már diagnosztizált rosszindulatú pajzsmirigy göbök műtét előtti kivizsgálásának megbízhatóságát, és összehasonlítsuk az ATA vagy az ETA irányelvek követésével elérhető eredmények közötti különbségeket.

3. MÓDSZEREK

I. Az emlő- és pajzsmirigy- és emlőrák közös genetikai hátterének vizsgálata

I.1 Betegpopuláció és vizsgálati környezet

Egy eset-kontroll vizsgálatban elemeztük 112 örökletes tumorszindrómákban szerepet játszó gén genetikai polimorfizmusait olyan betegek esetében, akiknél korábban emlőrákot, illetve emlő- és pajzsmirigy- és emlőrákot is diagnosztizáltak.

A betegeket egy 274 főből álló populációból választottuk ki, akik 2014 januárja és 2018 októbere között radiojód kezelésben részesültek intézményünkben. Ezek közül 21 személynél

diagnosztizáltak emlőrákot a pajzsmirigyrák diagnózisa előtt vagy után, végül ebből a 21 betegből 19-et tudtunk bevonni a vizsgálatba. A kontrollcsoport 15 olyan csak emlőrákos nőbetegből állt össze, akik legalább 12 évvel vizsgálat előtt részesültek emlőrák miatt kezelésben.

Olyan klinikai jellemzőket vizsgálunk, mint életkor a rák diagnózisakor, a daganat mérete, a szövettani típusa, stádium, grádus, a nyirokcsomó- és távoli áttétek jelenléte vagy hiánya, valamint a sebészeti, sugár-, kemoterápiás, hormonális és radiojód kezelések részletei.

I.2 Genetikai vizsgálat

Kutatásunkban új generációs exom szekvenálással vizsgáltuk az összes, örökletes tumor szindrómában szerepet játszó gén lókuszt. A vizsgált 112 gén végleges listáját a szakirodalmi adatok alapján állítottuk össze. A variánsok értelmezését azokra a kiválasztott génekre korlátoztuk, amelyekről ismert, hogy összefüggésbe hozhatók onkológiai betegségekkel. A variánsokat a gének emlőrákkal való összefüggése, valamint a variánsok rákkal való összefüggése (nincs/lehetséges/ismert) szerint osztályoztuk, a cikk írásakor a ClinVar adatbázisban rendelkezésre álló adatok alapján.

I.3 Statisztikai vizsgálat

A leíró adatokat a folytonos adatok esetében átlag $\pm$ szórás (SD) formában, a kategorikus változók esetében pedig gyakoriság (százalék) formában adtuk meg. A klinikai paraméterek csoportok közötti különbségeit a folytonos változók esetében kétmintás t-próbával, a kategorikus változók esetében pedig χ^2 -próbával vagy Fisher-féle egzakt próbával értékeltük. A statisztikai erő növelése érdekében a potenciálisan vagy ismerten onkogén összefüggéssel rendelkező variánsokat súlyozott és nem súlyozott pontszámok felhasználásával összevontuk. A súlyozott pontszámok kiszámításához a potenciális összefüggéssel rendelkező variánsokhoz képest kétszeres súlyt adtunk az ismert összefüggéssel rendelkező variánsoknak. Az elemzéseket az IBM SPSS Statistics for Windows 23.0 verzióval (IBM Corp. Released 2015 Armonk, New York, USA) végeztük.

II. MikroRNS profil meghatározás papilláris pajzsmirigyrákban

Egy átfogó molekuláris vizsgálatot végeztünk a papilláris pajzsmirigyrákhoz kapcsolódó specifikus mikroRNS-ek azonosítása céljából, a tumoros metszetek és az ellenoldali lebenyben található nem tumoros szövetek expressziós mintázatbeli különbségei révén. Értékeltek a korábban papilláris pajzsmirigyrákkal diagnosztizált betegek pajzsmirigy-szövetmintáinak (minden esetben egy tumoros és egy egészséges minta) miRNS profiljait, és a minták szekvenálási adatait 2656 féle humán miRNS alapján elemeztük. A miRNS profilt a betegek

klinikopatológiai változóival is összevetettük, azzal a céllal, hogy pontosabb preoperatív diagnosztikai megközelítést találjunk.

II.1 Vizsgálati populáció, mintagyűjtés és hisztopatológiai feldolgozás

Kiválasztottuk azoknak a betegeknek az anonimizált papilláris pajzsmirigyrák szövetmintáit, akik korábban intézményünkben diagnosztizáltak és/vagy kezeltek, valamint pajzsmirigyműtéten estek át. Összegyűjtöttük az anonimizált esetekhez és szövetblokkjaikhoz kapcsolódó klinikopatológiai paramétereket: életkor, nem, ATA (2015) rizikóbesorolás, TNM stádium és a tumor stádiuma az American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8. kiadása alapján. A tumoros és nem tumoros szövetmintákat formalinal fixált, paraffinba ágyazott blokkokból (FFPE) gyűjtöttük. Végül összesen 118 papilláris pajzsmirigyrákos beteghez tartozó tumor- és kontrollminta-párok kerültek be az értékelésbe.

II.2 Molekuláris feldolgozás (miRNS izoláció, minőség-ellenőrzés, miRNS mennyiség meghatározás, és szekvenálás)

A Zymo Quick RNA FFPE készletet használtuk a mikroRNS-ek izolálására az előkészített FFPE szöveti metszetekből. Ezt követően több lépcsős eljárással mikroRNS-könyvtárakat állítottunk elő a NEXTFLEX® Small RNA-Seq Kit v4 segítségével. A következő lépés a miRNS könyvtárak minőség-ellenőrzése volt, amely magában foglalta a DNS-koncentráció mérését a Quant-iT™ 1X HS dsDNA Assay Kit segítségével, valamint a fragmensek méretének értékelését a LabChip® GX Touch™ RNS-elemzővel. A könyvtárak összevonásához kiszámítottuk a moláris koncentrációkat a teljes koncentrációk és a fragmensek méretei alapján. Ezután egyenlő moláris mennyiségeket vontunk össze a könyvtárakból. A keverék koncentrációját ismét a Quant-iT™ 1X HS dsDNA Assay Kit segítségével mértük meg, majd 2 nM végső koncentrációra hígítottuk. Végül a szekvenálást egy NextSeq 2000 rendszeren végeztük el egy P3 (1 × 50 ciklus) készlet segítségével.

II.3 Adataelemzés bioinformatikai és statisztikai módszerekkel

Adatainkat logaritmikus értékekkel mutattuk be, az expressziós szintek esetében nevezetesen log₂ fold change értékben, a p-értékek esetében pedig -log₁₀P-vel. A szignifikáns expressziósváltozás küszöbértékeként a statisztikai szignifikancia meghatározásához legalább ±1-es log₂ fold change-t és 0,05 alatti p-értéket alkalmaztunk. A read countok statisztikai elemzését az R v4.2.1 programozási környezetben végeztük. A miRNS-ek expresszió-változását DESeq2 csomaggal számítottuk ki.

III. Sebészeti megközelítések és a műtét előtti kivizsgálás differenciált pajzsmirigyrák esetén

III.1 Betegpopuláció és vizsgálati környezet

Vizsgálatunkban egy retrospektív betegadatbázis-elemzést végeztünk. A vizsgálatba azokat a betegeket vontuk be, akiket 2014 januárja és 2018 októbere között differenciált pajzsmirigyrákkal utaltak be centrumunkba radiojód abláció céljából. A beválogatási kritériumok a következők voltak: differenciált pajzsmirigyrák szövettani diagnózisa, valamint a pajzsmirigy teljes vagy majdnem teljes eltávolítása (akár egy, akár több lépésben). A műtét előtti stádium meghatározása klinikai-radiológiai vizsgálatok alapján történt. Az elemzett betegadatok között szerepelt az életkor, a korábbi betegségek és a családi anamnézis (nyaki és mellkasi régiót ért sugárkezelés, pajzsmirigyrák egyenesági rokonoknál), a műtét előtti tumorjellemzők, a műtéti beavatkozás típusa, a műtéti komplikációk és a műtét utáni szövettani leletek. A műtét előtti tumorjellemzők a következők voltak: méret a képalkotó vizsgálatokon, multifokalitás és/vagy bilaterális tumor jelenléte, nyirokcsomó- és/vagy távoli áttétek, pajzsmirigyen kívüli terjedés, agresszív szövettani variáns a citológia alapján. A műtét utáni szövettani leletek a következőket tartalmazták: a pajzsmirigyrák típusa és altípusa, patológiai stádium, ér invázió, tok áttörés, pajzsmirigyen kívüli terjedés, a tumor inkomplett eltávolítására utaló jelek.

A./ Retrospektíven értékeltük az ATA (2015) és az ETA irányelveken alapuló sebészeti beavatkozásokkal elérhető különböző eredményeket, és ezeket összehasonlítottuk a saját gyakorlatunkkal.

B./ Összehasonlítottuk intézetünk gyakorlatát ATA és az ETA irányelveivel – ehhez azokat az eseteket elemeztük, amikor egy lépésben teljes pajzsmirigy-eltávolítás történt, annak ellenére, hogy az egyik vagy a másik társaság irányelvei a műtét előtti adatok alapján lobektómiát javasoltak volna. A rendelkezésre álló műtét utáni szövettani adatok alapján pedig értékeltük a hipotetikus lobektómia utáni komplettáló pajzsmirigy-eltávolítás szükségességét.

C./ Megvizsgáltuk a preoperatív kivizsgálás megbízhatóságát az optimális műtéti megközelítés előrejelzésében, a műtét utáni szövettani adatok tükrében. A műtét előtti ATA- vagy ETA-ajánlások és a szövettani eredmények alapján meghatározott helyes eljárás közötti konkordancia értékeléséhez a Cohen-kappa-értéket számítottuk ki. Megvizsgáltuk a műtét előtti ultrahangvizsgálat és a klinikai leletek alkalmazhatóságát az optimális műtéti stratégia előrejelzésében.

D./ Összehasonlítottuk a különböző típusú műtétek szövődményeinek előfordulási gyakoriságát.

III.2 Statisztikai módszerek

A folytonos változókra az átlag $\pm$ szórás, a diszkrét változókra pedig a gyakoriságok formájában adtuk meg az adatokat. A csoportok közötti kategorikus prediktorok és kimenetek esetén χ^2 -próbatétel és Fisher-féle egzakt próbatétel értékeltük. Egy vagy több független skálaváltozó jelenléte esetén (pl. a tumorátmérő prediktív értéke a műtéti kimenetelre) bináris logisztikus regressziót alkalmaztunk a megfelelő modell felépítéséhez. A 0,05-nél kisebb p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Az elemzéseket az IBM SPSS Statistics for Windows 23.0 verzióval (IBM Corp. Released 2015 Armonk, New York, USA) végeztük.

4. EREDMÉNYEK

I. Az emlő- és pajzsmirigyrák közös genetikai hátterének vizsgálata

A csak emlőrákos (BC) betegek életkora az emlőrák diagnózisának idején valamivel alacsonyabb volt, mint a szinkron/metakron kettőstumoros betegek csoportjában (47,7 év vs. 54,4 év, $p = 0,079$). Az összes többi vizsgált klinikai paraméter hasonló volt a BC és a BC-TC csoportokban (ahol a BC-TC csoport a szinkron/metakron emlő- és pajzsmirigyrákos betegeket jelenti).

A csak emlőrákos csoportban szignifikánsan kevesebb olyan SNP-t találtunk, amelyek potenciális vagy ismert összefüggésben állnak az emlőrákkal (átlagos különbség: $-0,58$, BCa 95% CI $[-1,09, -0,06]$, $t(27) = -2,30$, $p = 0,029$, $g = 0,74$ nem súlyozva; és átlagos különbség: $-0,36$, BCa 95% CI $[-0,70, -0,02]$, $t(27,26) = -2,17$, $p = 0,039$, $g = 0,70$ súlyozott pontszámok esetén).

A malignitással ismert genetikai kapcsolatot nem mutató SNP-k száma nominálisan magasabb volt a csak emlőrákos betegek csoportjában (átlagos különbség: $0,46$, BCa 95%-os konfidencia-intervallum $[-0,27, 1,20]$, $t(25,56) = 1,30$, $p = 0,206$, $g = 0,39$), míg a potenciálisan összefüggő vagy ismert összefüggést mutató SNP-k száma nominálisan alacsonyabb volt a csak emlőrákosok csoportjában (átlagos különbség: $-0,92$, BCa 95% CI $[-2,01, 0,17]$, $t(30,98) = -1,72$, $p = 0,096$, $g = 0,59$, illetve átlagos különbség $-0,27$, BCa 95% CI $[-0,63, 0,09]$, $t(31,37) = -1,55$, $p = 0,131$, $g = 0,51$, sorrendben).

Amikor a malignitással potenciálisan vagy bizonyítottan összefüggést mutató SNP-eket összevontuk a statisztikai erő növelése érdekében, mind a súlyozatlan (átlagos különbség $-1,19$, BCa 95% CI $[-2,27, -0,11]$, $t(31,88) = -2,24$, $p = 0,032$, $g = 0,76$), mind a súlyozott pontszámok alapján (átlagos különbség $-0,73$, BCa 95% CI $[-1,32, -0,14]$, $t(31,80) = -2,51$, $p = 0,017$, $g = 0,83$) szignifikánsan magasabb értékeket találtunk a kettőstumoros csoportban, mint a csak emlőrákos nők csoportjában.

II. MikroRNS profil meghatározás papilláris pajzsmirigyrákban

II.1 Betegpopuláció

A papilláris pajzsmirigyrákos betegek eredeti csoportjából 118 beteg felelt meg a felvételi kritériumoknak, így 236 minta (118 tumoros és 118 nem tumoros szövet) állt rendelkezésre a 2656 féle mikroRNS-expressziós mintázatának elemzéséhez.

II.2 Leíró értékelés

Összesen 30 egyedi miRNS-expressziójában találtunk szignifikáns eltérést: közülük 27 felül-expresszált (pl. miR-551b-3p, miR-146b-3p, miR-9983-3p, miR-221-3p, miR-222-3p és miR-375-3p) míg 3 közülük alul-expresszált (miR-206, miR-873-3p és miR-204-3p) papilláris pajzsmirigyrákban az egészséges pajzsmirigyszövethez képest.

II.3 A miRNS-expresszió és válogatott klinikopatológiai változók közötti összefüggések vizsgálata

A mikroRNS-expressziós adatok átfogó elemzése során összesen 352 szignifikáns ($p < 0,05$) mikroRNS-expressziós eltérést azonosítottunk a vizsgált klinikopatológiai változók – például életkor, nem, ATA rizikóbesorolás, valamint a TNM és az AJCC (8. kiadás) stádiumok – különböző állapotai között a vizsgálati kohorszban. A miRNS-expressziós eltéréseket és azok klinikopatológiai változókhoz való kapcsolódását mind a tumoros, mind a szomszédos egészséges kontrollszövetek esetében vizsgáltuk.

A 352 „miRNS-expresszió – változó állapota” közötti asszociáció közül 31 rendkívül erős volt, amelyek extrém log2 fold change értékeket mutattak, 10 felett vagy –10 alatt. Ezek közül az erősebb összefüggések közül érdemes kiemelni azokat a miRNS-eket, amelyek a legkifejezettebb kapcsolatot mutatták az ATA-kockázattal: miR-6880-5p (direkt, tumorban), miR-6753-5p (inverz, tumorban), miR-3648 (inverz, kontrollban) és miR-6862-3p (inverz, kontrollban); valamint azokat, amelyek a TNM-pontszámmal mutattak összefüggés: miR-6753-5p (inverz, tumorban), miR-6805-5 (inverz, kontrollban), miR-519c-3 (inverz, kontrollban) és miR-6862-3p (inverz, kontrollban). Megjegyzendő, hogy a papilláris pajzsmirigyrákkal szomszédos egészséges pajzsmirigyszövetben miR-6862-3p expressziójának csökkenése magasabb ATA rizikóval, TNM-pontszámmal és klinikai stádiummal is összefüggést mutatott.

III. Sebészeti megközelítések és a műtét előtti kivizsgálás differenciált pajzsmirigyrák esetén

A vizsgálatba 248 differenciált pajzsmirigyrákos beteget vontunk be, akik közül 76,4% nő, 23,6% pedig férfi volt.

A./ A végső 248 beteg közül az ATA-kritériumok szerint 152 (61,3%), az ETA-kritériumok szerint pedig 23 (9,3%) esetben lett volna javasolt a kezdeti lobektómia. A posztoperatív szövettani adatok alapján ezek a hipotetikus lobektómiák 94 (61,8%) és 15 (65,2%) esetben (ATA, illetve ETA) nem lettek volna elegendők, komplettáló pajzsmirigy-eltávolításhoz vezetve. A hipotetikus lobektómiák után az ismételt műtét leggyakoribb indikációi a korábban fel nem ismert nyirokcsomó-áttét, nem teljes sebészi reszekció, pajzsmirigyen kívüli vagy érrendszeri invázió, valamint kétoldali tumor lett volna. A kétoldali tumort később fedezték volna fel, így később ismételt műtetre lett volna szükség.

Azokban az esetekben, amikor az irányelvek a kezdeti teljes pajzsmirigy-eltávolítást javasolták volna, ez a döntés a 96 eset közül 81-ben (84,4%) (ATA) és a 225 eset közül 161-ben (71,6%) (ETA) lett volna indokolt. Más szavakkal, ezeknél a betegeknél a műtéti szövetszövetminták 84,4, illetve 71,6%-ában találtunk volna egy vagy több szövettani kockázati tényezőt.

Az ATA és az ETA irányelvei között statisztikailag szignifikáns különbség mutatkozott a kezdeti lobektómia javallatának gyakoriságát illetően. A későbbi reoperáció hipotetikus szükségessége azonban nem tűnt eltérőnek – habár a reoperációk abszolút száma jelentősen alacsonyabb volt ETA esetén (15 vs. 94 a 259 beteg közül).

Az ATA ajánlásaihoz képest gyakrabban végeztünk elsődleges teljes pajzsmirigy-eltávolítást (38,7% szemben 73,8%-kal). Az ETA azonban még több egylépcsős teljes pajzsmirigy-eltávolítást javasolt volna (90,7% szemben 73,8%-kal). A lobektómiákat eseteink többségében (91,2%) egy második műtét követte.

B./ Intézetünkben az ATA irányelv által lobektómiát javasolt 152 eset közül 110-ben primer teljes pajzsmirigy-eltávolítást végeztünk. A posztoperatív szövettani eredmények az esetek 60,0%-ában igazolták ennek a megközelítésnek a helyességét. Azon 66 betegünk körében, akiknél az ATA irányelv lobektómiát javasolt volna, mégis primer teljes pajzsmirigy-eltávolítás történt, a feltárt kockázati tényezők megoszlása a következő volt: 38 betegnél 1, míg 15, 10 és 3 betegnél rendre 2, 3, illetve 4 kockázati tényező volt jelen. Amennyiben ezeknél a betegeknél primer lobektómia történt volna, az utólagos reoperáció leggyakoribb oka a fel nem ismert nyirokcsomó-áttét lett volna (47,0%). Továbbá 110 esetből 12-ben (10,9%) egy ellenoldali daganat maradt volna észrevétlen.

Intézményünkben a 23 olyan eset közül 14-ben végeztünk teljes pajzsmirigy-eltávolítást, amelyekben az ETA-irányelv lobektómiát javasolt volna. Ezt a döntést az esetek felében a műtét utáni kockázati tényezők megállapítása is alátámasztotta.

C./ Összehasonlítottuk a preoperatív klinikai kivizsgálás (ultrahang és FNAB) pontosságát a posztoperatív szövettani eredmények előrejelzésében. Míg a specificitás és a pozitív prediktív

érték többnyire elfogadható volt (rendre 79,5–99,1%, illetve 44,4–100,0%), az érzékenység minden vizsgált területen alacsonynak bizonyult, beleértve a nyirokcsomó-áttétek előrejelzését (48,9%), az extrathyreoidális terjedés (5,9%) vagy a bilaterális daganat jelenlétének azonosítását (32,0%), valamint az agresszív tumortípusok felismerését (28%). A Cohen-féle kappa értéke 0,04 volt az ETA, és 0,20 az ATA kritériumok esetében. Ezek az értékek alacsony egyezést tükröznek a pre- és posztoperatív eredmények között, az ATA kritériumok mérsékelt fölényével.

Megvizsgáltuk a preoperatív klinikai paraméterek prediktív értékét a sebészi beavatkozás típusára azon esetek alcsoportjában, ahol intézetünkben primer teljes pajzsmirigy-eltávolítás történt annak ellenére, hogy az ATA irányelv kezdeti lobektómiát javasolt ($n = 110$). A vizsgált preoperatív paraméterek közül csak a tumor mérete mutatott szignifikáns pozitív hatást ($p = 0,001$), míg a beteg életkora közel szignifikáns negatív hatást ($p = 0,057$) a feltételezett teljes pajzsmirigy-eltávolítás szükségességére abban az esetben, ha az ATA irányelvet követtük volna. A modell illeszkedése közepes volt ($R^2 = 0,20$ (Nagelkerke)).

Logisztikus regresszióval vizsgáltuk a tumor méretének szerepét az egyes posztoperatív kockázati tényezők előrejelzésében, az összes beteg adatainak felhasználásával. A többszörös tesztelésre történő korrekciót követően a preoperatív tumorméret csak az érbetörés jelenlétével mutatott szignifikáns összefüggést. Ugyanakkor az elsődleges daganat mérete nem bizonyult szignifikáns prediktornak az ellenoldali tumor jelenlétére, az agresszív szövettani típusokra, az extrathyreoidális terjedésre vagy a fel nem ismert nyirokcsomó-áttétek előfordulására.

D./ A szövődmények aránya magasabb volt primer teljes pajzsmirigy-eltávolítás esetén (15,2%), mint lobektómia után (4,4%) ($p = 0,02$). Ezek közül a leggyakoribbak a hypocalcaemia és az átmeneti, egyoldali nervus laryngeus recurrens paresis voltak.

Az összesített szövődményarány hasonló volt azoknál a betegeknél, akiknél egy lépésben teljes pajzsmirigy-eltávolítás történt, illetve azoknál, akiknél lobektómiát követően komplettáló pajzsmirigy-eltávolításra került sor (18,8% vs. 19,5%, egzakt p -érték = 1,00).

5. KÖVETKEZTETÉSEK

A pajzsmirigy- és emlőrák közös genetikai hátterét vizsgáló tanulmányunkban azt találtuk, hogy a karcinogén SNP-k terhelése magasabb volt azoknál az egyéneknél, akiknél mindkét daganat előfordult, mint azoknál, akiknél csak emlőrák állt fenn. Ezt 112, ismert örökletes daganathajlamért felelős gén teljes exom szekvenálásán alapuló vizsgálattal igazoltuk. Nem találtunk különbséget a klinikopatológiai paraméterekben a csoportok között, ami arra utal, hogy az emlőrák diagnózisakor a két csoport hasonló megjelenést mutat. Bár vizsgálatunk nem

volt kellően nagy erejű ahhoz, hogy specifikus kockázati lókuszokat azonosítson a szinkron/metakrón daganatok kialakulására, eredményeink tovább erősítik a pajzsmirigy- és emlőrák együttes előfordulásának multigénes etiológiáját. Eredményeink rávilágítanak arra is, hogy további genetikai kutatásokra van szükség ezen a területen, amelyek jelenleg még hiányosak.

A papilláris pajzsmirigyrák-miRNS kölcsönhatásokat vizsgáló kutatásunk – amely a legnagyobb számú, papilláris pajzsmirigyrák mintákból és illesztett kontrollokból származó eredeti molekuláris adatot ($n = 118$ – 118), valamint a legrészletesebb miRNS-készletet ($n = 2656$) foglalja magában – meggyőző bizonyítékot szolgáltat arra, hogy a miRNS-expressziós mintázatok szignifikánsan eltérnek a pajzsmirigy daganatos és nem daganatos területein papilláris pajzsmirigyrák esetén. Ez hozzájárulhat a bizonytalan citológiájú pajzsmirigy göbök DNS-alapú molekuláris diagnosztikájának pontosságának javításához, valamint támogathatja a klinikai döntéshozatalt is. Az eredmények azt is jelzik, hogy az azonosított kulcsfontosságú miRNS-ek alapvető szerepet játszanak papilláris pajzsmirigyrák patogenezisében, és hozzájárulnak a különböző klinikopatológiai állapotok kialakulásához. Figyelemre méltó, hogy egyes miRNS-ek expressziós szintje és a betegség prognózisával összefüggő paraméterek (ATA kockázati besorolás, TNM stádium, klinikai stádium) közötti kapcsolat nemcsak a tumoros szövetben, hanem a hisztopatológiailag épnek tekintett, szomszédos szövetben is kimutatható.

Az esetek többségében a szignifikánsnak bizonyult miRNS-ek felül-expressziót mutattak a papilláris pajzsmirigyrákos szövetben, ugyanakkor néhányuk esetében szignifikánsan csökkent expresszió volt megfigyelhető. Eredményeink ígéretes alapot nyújtanak új diagnosztikus és terápiás stratégiák kidolgozásához papilláris pajzsmirigyrákos betegek számára, különösen a specifikus miRNS-ekhez kapcsolódó molekuláris útvonalak célzásán keresztül. Vizsgálatunk nemcsak a miRNS-expressziós mintázatok jelentőségét hangsúlyozza a pajzsmirigyrák kutatásában, hanem arra is rámutat, hogy ezek a kis, nem kódoló RNS-ek a jövőben hozzájárulhatnak a személyre szabott orvoslás fejlődéséhez. Emellett érdemes tovább vizsgálni a tanulmányban azonosított valamennyi, papilláris pajzsmirigyrákhoz köthető miRNS potenciálját mint szérumból kimutatható, liquid biopsziás tumormarkereket.

A preoperatív diagnosztizált alacsony kockázatú differenciált pajzsmirigyrák különböző sebészi megközelítéseinek kimenetelét vizsgálva megállapíthatjuk, hogy a teljes pajzsmirigy-eltávolítás elvégzése a lobektómia helyett – az ATA vagy ETA ajánlásának ellenére – betegeink többségében utólag indokoltnak bizonyult. Az is egyértelművé vált, hogy a jelenlegi preoperatív kritériumok nem alkalmasak a kezdeti műtét kiterjesztésének pontos

meghatározására, mivel posztoperatív eredményeink gyakran komplettáló pajzsmirigy-eltávolítást tesznek szükségessé. ETA szigorúbb kritériumokat alkalmaz a lobektómia javallatára, így a második műtét szükségessége valószínűleg ritkább, ugyanakkor ezzel arányosan több a feleslegesen elvégzett teljes pajzsmirigy-eltávolítás. A teljes pajzsmirigy-eltávolítás szükségességének előrejelzése csak egy aspektusa az ajánlásoknak, és ezt a változót az egyszerű értékelhetősége miatt választottuk. Nem célunk annak megállapítása, hogy az egyik irányelv felülmúlja-e a másikat, hanem inkább a preoperatív vizsgálatok általános megbízhatatlanságára kívánjuk felhívni a figyelmet. Mivel a reoperáció aránya várhatóan hasonló mind az ATA, mind az ETA irányelvek követése esetén, és jelenleg nem áll rendelkezésre megbízható prediktív paraméter a megfelelő műtéti típus meghatározására, a primer teljes pajzsmirigy-eltávolítás gyakoribb alkalmazása megfontolható mindaddig, amíg egy hatékony preoperatív kritériumrendszer nem kerül kidolgozásra.

Rövidítések jegyzéke: ATA (American Thyroid Association; Amerikai Pajzsmirigy Társaság), BC (Breast cancer; emlőrák), BCa 95% CI (Bias-corrected and accelerated 95% bootstrap confidence interval), ETA (European Thyroid Association; Európai Pajzsmirigy Társaság), FFPE block (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded block; formalinban fixált, paraffinba ágyazott blokk), FNAB (Fine needle aspiration biopsy; vékonytű aspirációs biopszia), SNP (Single-nucleotide polymorphism), TC (Thyroid cancer; pajzsmirigyrák)

6. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Disszertációhoz kapcsolódó közlemények:

- Bakos B, Kiss A, Árvai K, Szili B, Deák-Kocsis B, Tobiás B, Putz Z, Ármós R, Balla B, Kósa J, Dank M, Valkusz Z, Takács I, Tabák Á, Lakatos P. Co-occurrence of thyroid and breast cancer is associated with an increased oncogenic SNP burden. BMC Cancer. 2021 Jun 15;21(1):706.

IF: 4,638

- Kiss A, Szili B, Bakos B, Ármós R, Putz Z, Árvai K, Kocsis-Deák B, Tobiás B, Balla B, Pikó H, Dank M, Kósa JP, Takács I, Lakatos P. Comparison of surgical strategies in the treatment of low-risk differentiated thyroid cancer. BMC Endocr Disord. 2023 Jan 26;23(1):23.

IF: 2,8

- Armos R, Bojtor B, Papp M, Illyes I, Lengyel B, Kiss A, Szili B, Tobias B, Balla B, Piko H, Illes A, Putz Z, Kiss A, Toth E, Takacs I, Kosa JP, Lakatos P. MicroRNA Profiling in Papillary Thyroid Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024 Aug 29;25(17):9362.

IF: 4,9

Egyéb publikációk:

- Kiss A, Szili B, Bakos B, Tóbiás B, Balla B, Takács I, Lakatos P, Kósa J. A differenciált pajzsmirigyrák rizikója mint első és második primer tumor [Risk of differentiated thyroid cancer as the first and second primary tumor]. *Orv Hetil.* 2025 Feb 16;166(7):253-262. Hungarian.

IF: 0,9 (2024)

- Lengyel B, Armos R, Bojtor B, Kiss A, Tobias B, Piko H, Illes A, Horvath E, Putz Z, Takacs I, Kosa JP, Lakatos P. Vitamin D in Endocrine Disorders: A Broad Overview of Evidence in Musculoskeletal, Thyroid, Parathyroid, and Reproductive Disorders. *Pharmaceuticals (Basel).* 2025 Dec 26;19(1):54.

IF: 4,8 (2024)

- Bojtor B, Vaszilko M, Armos R, Tobias B, Podani J, Szentpeteri S, Balla B, Lengyel B, Piko H, Illes A, Kiss A, Putz Z, Takacs I, Kosa JP, Lakatos P. Analysis of SIRT1 Gene SNPs and Clinical Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Mol Sci.* 2024 Mar 25;25(7):3646.

IF: 4,9

- Stempler M, Bakos B, Solymosi T, Kiss A, Ármós RL, Szili B, Mészáros S, Tőke J, Szücs N, Reismann P, Péter P, Lakatos PA, Takács I. Analysis of factors influencing the dose of levothyroxine treatment in adequately controlled hypothyroid patients of different etiologies. *Heliyon.* 2024 Oct 19;10(20):e39639.

IF: 3,6

- Bakos B, Solymosi T, Szili B, Vincze Á, Mészáros S, Stempler M, Ármós R, Kiss A, Bakos A, Szücs N, Reismann P, Tőke J, Pusztai P, Lakatos P, Takács I. Psychological factors and obesity, not thyroid biomarkers, predict thyroid-dependent quality of life in treated hypothyroidism: a cross-sectional study. *BMC Endocr Disord.* 2025 May 26;25(1):136.

IF: 3,3 (2024)

- Bojtor, Bence; Balla, Bernadett; Vaszilkó, Mihály; Ármós, Richárd; Tóbiás, Bálint; Szentpéter, Szófia; Lengyel, Balázs; Pikó, Henriett; Illés, Anett; Putz, Zsuzsanna; Kiss,

András; Takács, István; Kósa, János; Lakatos, Péter. A gyógyszer indukálta állcsontnekrózis genetikai háttere. In: ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 2024. 31. évf. 4. sz., p. 72-78.

IF: 0

Σ IF: 29,838