

Incidentálisan felfedezett ektópiás szövetmaradványok előfordulása a nyaki VI. (centrális) régióban – Esetsorozat ismertetése, retrospektív feldolgozás és irodalmi áttekintés

LÉVAY BERNADETT¹, PÉTER ILONA², FRÖHLICH GEORGINA^{3,5}, KOLTAI PÁL¹, IVÁDY GABRIELLA², JÁRAY BALÁZS⁶, POGÁNY PÉTER⁶, SZŐKE JÁNOS^{2,4}, TÓTH ERIKA^{2,4}, UDVARHELYI NÓRA², OBERNA FERENC¹

Országos Onkológiai Intézet, ¹Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, ²Daganatpatológiai Központ, ³Sugárterápiás Központ, ⁴Nemzeti Tumorbiológiai Laboratórium; ⁵Eötvös Loránd Tudományegyetem, Természettudományi Kar, ⁶Medserv Kft., Budapest

Levelezési cím:

Dr. Lévy Bernadett, Országos Onkológiai Intézet, Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központ, 1122 Budapest, Ráth György utca 7-9., e-mail: drlevayb@hotmail.com, tel.: +36-30/525-5623

Közlésre érkezett:

2024. január 21.

Elfogadva:

2024. április 22.

A thymusz az embrionális korban a III. kopoltyútasakból fejlődik, a nyakon a VI-os (centrális) régió területén vándorolva eljut a mediasztinumba. Eközben leszakadhatnak apró szövetrészek. A populáció 20–40%-ánál fordulhat elő ektópiás thymuszmaradvány. Tanulmányunk célja a nyaki VI. régióban előforduló ektópiás szövetmaradványok gyakoriságának megismerése volt pajzsmirigybetegek miatt operált esetekben, retrospektív vizsgálattal. Intézetünkben 2018. január 1. és 2020. szeptember 1. között pajzsmirigylézió miatt operált betegek közül 84 esetében elemeztük a centrális régiót. A betegek korát, nemét, a pajzsmirigy-eltávolítások szövettani típusát, az alapbetegség pTNM-stádiumát és a klinikai stádiumot alapul véve statisztikai elemzést végeztünk. A centrális régióban 28 betegnél volt azonosítható embrionális eredetű szövetmaradvány. Az ektópiás szövetmaradványok gyakrabban az I. klinikai stádiumú pajzsmirigyrák miatt kezelt betegeknél jelentkeztek, a korról, nemről, a pajzsmirigy-eltávolítás biológiai természetével, dignitásával nem találtunk szignifikáns összefüggést. Tanulmányunkban a centrális régió területén előforduló embrionális eredetű szövetmaradványok klinikopatológiai jelentőségére hívjuk fel a figyelmet. *Magy Onkol* 68:177-190, 2024

Kulcsszavak: pajzsmirigyrák, centrális disszekció, ektópiás szövetmaradvány

The thymus derives from the third branchial pouch, which migrates to the mediastinum through the central region of the neck. During the migration, particles split off and develop separately. The prevalence of ectopic thymus is 20–40%. The purpose of this retrospective case series study was to investigate the prevalence of embryological tissue remnants in the central region, in patients treated for thyroid lesions. Between January 1 2018 and September 1 2020, 84 patients who underwent central neck dissection were selected. Clinicopathological data as age, gender, histopathological result and TNM stage were analyzed. Ectopic tissue in the central neck region was discovered in 28 cases. The prevalence of ectopic lesions showed increase in Stage I thyroid carcinomas. There was no significant correlation with patients' age, gender, or with the stage. We emphasize the clinicopathological role of ectopic tissues, which can occur in the central region of the neck.

*Lévy B, Péter I, Fröhlich G, Koltai P, Ivády G, Járay B, Pogány P, Szőke J, Tóth E, Udvarhelyi N, Oberna F. Incidentally discovered ectopic tissue in the central neck region (level VI) of the neck – A case series, retrospective analysis and literature review. *Magy Onkol* 68:177-190, 2024*

Keywords: thyroid cancer, lymph node dissection, ectopic residual tissues

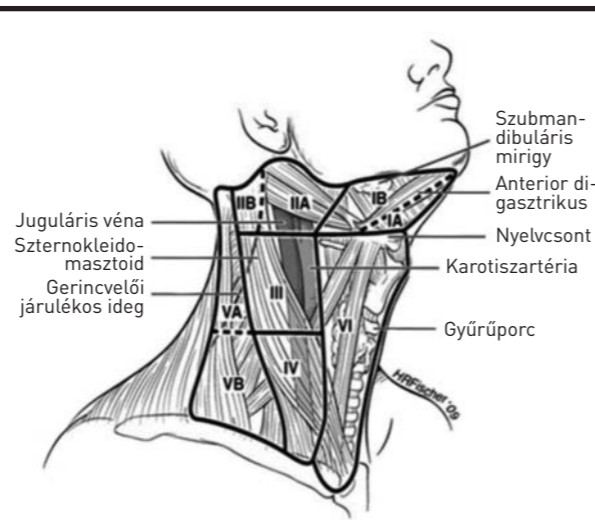
BEVEZETÉS

A pajzsmirigy kóros állapota napjainkban a lakosság közel 6%-át érinti. A pajzsmirigyben előforduló daganatok többsége folliculushámából kiinduló, jól differenciált karcinóma. Nőknél az előfordulás aránya 3-szor magasabb, mint férfiaknál. A betegség okozta halálozási arányok jóval alacsonyabbak: nőknél 0,5/100 000, férfiaknál 0,3/100 000 lakos. A pajzsmirigyrák miatti halálozás 2022-ben – a becslések szerint – mindkét nemből, összesen, világszerte 44 000 volt (1). A hazai adatok is ezzel megegyező tendenciát mutatnak (2).

A pajzsmirigyben a primer daganatok alapvetően háromféle osztályozásból indulhatnak ki, ezek a folliculushámsejt, a C-sejt vagy parafolliculáris hámsejt, valamint a mezenhimális sejt prekursorsejtje. A daganatok egymástól eltérő biológiai viselkedése és sokféle szövettani megjelenése a klinikus és a patológus számára egyaránt kihívás (3, 4).

A pajzsmirigyrák miatt kezelt betegek hazai ellátásáról az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégiumának gondozásában a közelmúltban kiadott *Egészségügyi szakmai irányelv* ad eligazítást (2). A különböző típusú és klinikai stádiumú pajzsmirigy-karcinómában szenvedő betegek ellátása egyéni elbírálást igényelhet, a betegek kezelési tervének kialakítása az onkoteam-megbeszéléseken multidiszciplináris elvek szerint történik (2, 3, 5–9).

A betegség előrehaladott klinikai stádiumában az áttétes nyaki nyirokcsomók eltávolítása is indokolt (10). A nyaki VI. (más néven középső, centrális) régió kiterjedése a konszenzusban leírt definíciónak megfelelően a nyelvcsonttól a jugulumig terjed, oldalról a nyaki nagyerek határolják. Ezen régióban egyéb szervek is találhatóak, sebészeti szempontból ezek közül lényegesek a légcső, a nyelőcső, a gége és az alsó és felső idegek, a mellékpajzsmirigy és a gége. A régióban további kisebb egységek különülnek el: a jobb, illetve bal oldali paratraheális, pretraheális, prelaringeális, peritireoideális régió (1. ábra). Az esetek nagy részében ezen régióban található az alsó mellékpajzsmirigyek, amelyek ellátó ere az arteria thyroidea inferior apró ága. Az ATA 2015-



1. ÁBRA. A nyaki régiók bemutatása (I–VI. szint). Sematikus ábra. (Forrás: American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Cancer. The American Thyroid Association Guidelines. Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer, 2015)

ben megjelent, valamint az NCCN és az ESMO legutóbb kiadott irányelveit figyelembe véve a differenciált pajzsmirigyrákok esetén a centrális nyaki nyirokcsomó-régió profilaktikus, azaz megelőző célú eltávolítása nem ajánlott (5–7, 10). Az egyetlen kivétel a medulláris karcinóma, ilyenkor javasolt a régió elektív disszekciója. A hazai ajánlás szerint csak FNAB-vel igazolt áttét esetében van szükség a centrális nyirokcsomó-régió disszekciójára, de a külföldi irányelvek legnagyobb része már a képalkotókon észlelt kóros méretű/szerkezetű nyirokcsomó jelenlétét is a disszekció műtéti indikációjának tekinti (2).

A szakirodalomból ismert, hogy a nyakon a VI. (centrális) régióban végrehajtott műtéti beavatkozások során a sebészeti preparátumok szövettani feldolgozásakor az esetek 20–40%-ában embrionális szövetmaradványok feltárására kerülhet sor, amelyek az egyedfejlődés során a szervek vándorlási útjában maradnak fenn. Leggyakrabban a thymus, de a mellékpajzsmirigy és a pajzsmirigy maradványairól is találunk esetbemutatókat és klinikopatológiai összefoglalókat (11–17).

Tanulmányunkban a pajzsmirigy-eltávolítások miatt kezelt betegek vizsgálatakor szerzett tapasztalatainkról számolunk be, különös tekintettel a nyaki VI. (centrális) régióban talált, incidentálisan felfedezett szövetmaradványokra, azok sokféleségét, gyakoriságát mutatjuk be, és az eredményekből levonható klinikopatológiai tanulságokat az irodalmi adatokkal összevetve ismertetjük.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegek

Az intézetünkben 2018. január 1. és 2020. szeptember 1. között pajzsmirigylézió miatt operált betegek közül 84 esetet

választottunk ki, akiknél a nyaki VI. (centrális) régiót érintő beavatkozás is történt. 83 beteget pajzsmirigyrák és egy beteget recidiváló hipertireózis miatt operáltunk meg. A pajzsmirigyrákban szenvedő 83 betegnél a kor, nem, a műtét típusa, a tumor mérete, a tumorgóc(ok) lokalizációja, a nyirokcsomó-átvételt megléte/hiánya, a pTNM szerinti besorolás és a klinikai stádium vonatkozásában összehasonlító klinikopatológiai analízist végeztünk. A kapott adatokat összevetettük a nyaki VI. (centrális) régióban fellelt, embrionális eredetű szövetmaradványok jellemzőivel, és azok klinikopatológiai jelentőségét vizsgáltuk. A pajzsmirigyrákban szenvedő 83 beteg közül a pN0 stádiumúak esetében az onkoterápiás bizottság obszervációt javasolt. A nyaki VI. (centrális) nyirokcsomó-régióban történt blokkdisszekciót követően 65 beteg további kezelése a pajzsmirigyrák pTNM-besorolásának, illetve klinikai stádiumának megfelelően, intézetünk nukleáris medicina osztályán folytatódott. A pT3 stádiumban lévő PTC, valamint onkociter karcinóma, anaplasztikus karcinóma és MTC miatt kezelt betegek esetében irradiáció és/vagy kemoterápia elvégzésére került sor.

A műtét utáni hormonszint-beállítást a posztoperatív 4–6. héten esedékes laborvizsgálat eredményének függvényében végeztük. A centrális régió műtete során a mellékpajzsmirigyek és a nervus laryngeus recurrens sérülése a leggyakoribb szövődemény. A nervus laryngeus recurrens sérülései közül 7 átmeneti volt (8,33%), 2 esetben (2,38%) egyoldali végleges bénulást észleltünk. 1 esetben volt végleges kétoldali bénulás, amely a daganat kiterjedése miatt egy oldalon már a műtét előtt detektálható volt. Ennek megoldására laterofixációt alkalmaztunk. A műtétet követően ellenőriztük a szérumszintet, illetve TSH-szintet is.

Patológiai feldolgozás

Pajzsmirigy

A pajzsmirigy prognosztikai patológiai lelete rögzített elvárásainak megfelelően végeztük el a műtéti preparátumok szövettani feldolgozását (2, 5, 18). A műtéti preparátumokból a szokásos, formalinban történő fixálást követően indítva, a paraffinba ágyazott szöveti blokkokból 4–5 mikron vastag metszeteket készítettünk, és azokat hematoxin-eozinnal festettük. A kórszövettani leletben feltüntetjük a műtéti beavatkozás típusát, megjelöltük a primer tumor(ok) lokalizációját, megadtuk a tumor(ok) méretét, a daganat szövettani típusát. A daganatok szövettani besorolásakor a WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs szövettani klasszifikáció 2017-ben megjelent 4. és a 2022-ben megjelent 5. kiadás előírásai szerint jártunk el (19, 20). Eseteink újraértékelésekor a WHO 5. kiadásában leírtaknak megfelelően a pajzsmirigydaganatok újszerű nomenklatúráját alkalmaztuk, a Hürthle-sejtes karcinóma helyett az onkociter/onkociter sejt karcinóma elnevezést használtuk (20). A ritkán előforduló pajzsmirigy-karcinómák differenciáldiagnosztizálásakor az immunfenotípus jellemzéséhez a rendelkezésre álló szakirodalomban fellelhető diagnosztikai algoritmusmintákat alkalmaztuk (21, 22). A medulláris karcinómák esetében figyelembe vettük a szakmai

ajánlás low-grade/high-grade osztályozását, ami a daganatokban jelen lévő mitotikus aktivitás és a nekrotikus góccok értékelésén alapul (20, 23). A leletben rögzítettük a sebészeti szél állapotát, az ép sebészeti szél méretét, nyilatkoztunk a vérerinvázióról és nyirokér-invázióról, valamint a daganat pajzsmirigyen kívüli terjedéséről. Leírtuk az opcionális paramétereket, úgymint a perineurális terjedést, mitotikus aktivitást. A daganat körül a pajzsmirigy állományában látható egyéb szövettani eltéréseket is azonosítottuk.

Nyaki nyirokcsomó-régiók

A műtét során eltávolított, külön sorszámmal jelzett nyirokcsomó-régiókból az összes elkülöníthető nyirokcsomót feldolgoztuk. A makroszkópos leírásban feltüntetjük a nyirokcsomók számát és nagyságát. A nyaki VI. (centrális) régióhoz tartozó pretraheális, paratraheális, prelaringeális és peritireoideális régiókból származó vizsgálati anyagot teljes egészében feldolgoztuk. A fénymikroszkópos értékeléskor a leletben a nyaki nyirokcsomó-régiókra lebontva külön megadtuk a vizsgált nyirokcsomók és azokon belül az áttétes nyirokcsomók számát, a legnagyobb áttét átmérőjét, és kitértünk a daganat nyirokcsomón túli terjedésére is. Az egyéb, nem nyirokcsomónak minősülő szövetek között találtunk ektópiás thymusmaradványokat, mellékpajzsmirigyeket és apró pajzsmirigyszövet-részleteket. A daganatok pajzsmirigyben mérhető kiterjedését, a nyaki nyirokcsomók érintettségét és a távoli áttéteket értékeltük, a pTNM-besoroláshoz és a klinikai stádium meghatározásához a UICC 2017-ben megjelent 8. kiadásában található előírásokat követtük (24).

Immunhisztokémia

A szöveti antigének kimutatása Ventana BenchMark ultra-automata immunfestő géppel (Roche Diagnostics International Ltd., Rotkreuz, Switzerland) torma-peroxidáz indirekt immunhisztokémiai módszerrel történt. Az ismeretlen kiindulású nyaki léziók differenciáldiagnosztizálása és fenotípusos jellegzetességeinek megismerése céljából immunhisztokémiai vizsgálatokat végeztünk. Az immunhisztokémiai reakciók esetében a pozitív eredmény megállapításakor a vizsgált metszetben fellelhető belső kontrollt értékeltük, vagy annak hiányában a vizsgált antitestnek megfelelő pozitív kontrollszövetet használtunk. A negatív kontrollhoz a primer antitest helyett a másodlagos ellenanyagot megfelelő normál szérummal kezeltük a metszeteket.

Statistikai analízis

A valószínűségi változók normalitását Shapiro–Wilk-tesztel vizsgáltuk (Statistica 12.5, StatSoft, Tulsa, OK, USA). A pre- és posztoperatív szérumszintek Wilcoxon-féle párosított próbával hasonlítottuk össze. A nyaki VI. régióban kialakuló ektópiás szövetmaradvány előfordulásának összehasonlítását a nemek között Fisher-féle egzakt teszttel, míg a korral való összefüggését Mann–Whitney-féle U-tesztel vizsgáltuk. Az ektópiás szövetmaradványok előfordulására vonatkozóan

1. TÁBLÁZAT. A pajzsmirigy rosszindulatú daganata miatt kezelt betegek klinikopatológiai jellemzői

Paraméterek		Esetszám	(%)	Összes (100%)
Kor	<55 év	65	[78,3%]	83 (100%)
	≥55 év	18	[21,7%]	
Nem	Férfi	29	[34,9%]	83 (100%)
	Nő	54	[65,1%]	
Műtét típusa	Teljes pajzsmirigy-eltávolítás	83	[100%]	83 (100%)
Tumor mérete	<10 mm	15	[18,3%]	82 (100%)
	≥10 mm	67	[81,7%]	
Tumorgóc	Egy góc	33	[40,24%]	82 (100%)
	Több góc	49	[59,76%]	
A nyaki VI. (centrális) régióban nyirokcsomóáttét	Jelen van	77	[92,7%]	83 (100%)
	Nincs jelen	6	[7,3%]	
pT-stádium	pT0	1	[1,2%]	83 (100%)
	pT1	40	[48,2%]	
	pT2	30	[36,1%]	
	pT3	12	[14,5%]	
pN-stádium	pN0	6	[7,2%]	83 (100%)
	pN1a	17	[20,5%]	
	pN1b	60	[72,3%]	
TNM-stádium	I	62	[74,7%]	83 (100%)
	II	12	[14,4%]	
	III	1	[1,2%]	
	IVa	8	[9,7%]	

a szövettani jellemzőik, a pajzsmirigyléziók típusa, a klinikai stádium és a tumorlokalizáció függvényében logisztikus regressziót használtunk.

EREDMÉNYEK

Betegek

A betegek korát a centrális régió eltávolításának időpontjában adtuk meg. Az átlagéletkor 42,3 [16–83] év, férfiaknál 43,5 [20–83] év, nők esetében 42,9 [16–72] év volt. A 84 operált beteg nemek szerinti megoszlása 30 (35,7%) férfi és 54 (64,3%) nő volt. A 83 pajzsmirigyrákos beteg adatait az 1. táblázat mutatja.

Patológiai feldolgozás

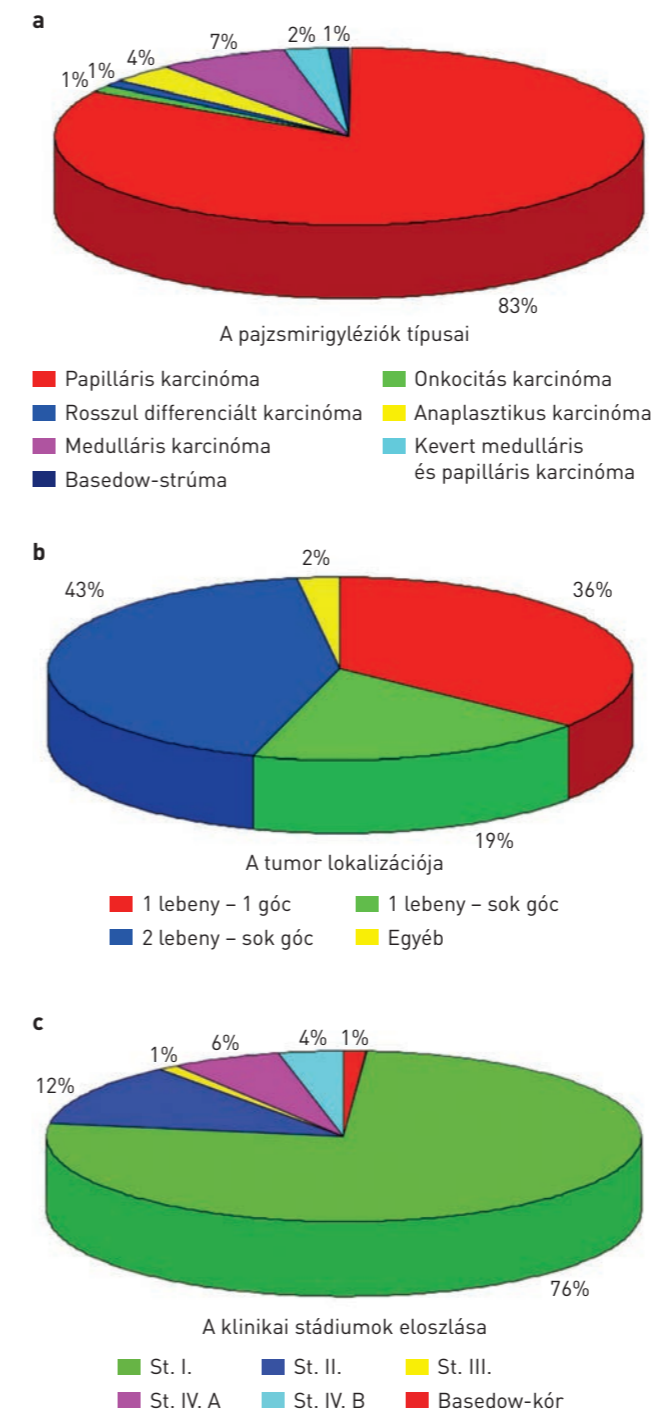
Pajzsmirigy

A 83 rosszindulatú pajzsmirigyléziót tipizáltuk, meghatároztuk a pajzsmirigyen belüli lokalizációját és a klinikai stádiumát (2. ábra). Az elsődleges pajzsmirigy-karcinóma 49 (59%) esetben multifokális megjelenést mutatott. Az átlagos tumorméret

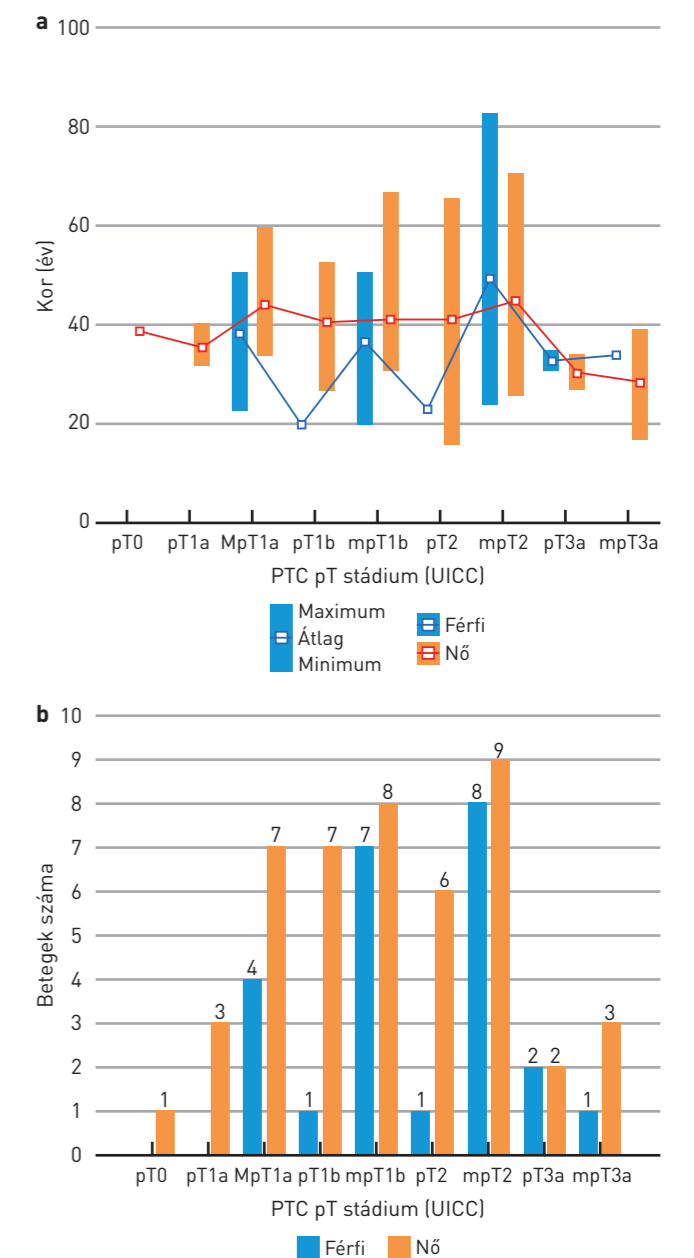
19,4 [1,2–90] mm volt. PTC 83,3%-ban, 70 [24 férfi + 46 nő] esetben volt diagnosztizálható. A szövettani besoroláskor jelentős részük klasszikus típusú PTC volt. Onkociter differenciálódás jeleit egy esetben figyeltük meg. A PTC altípusai közül a Warthin-like variáns kettő esetben fordult elő. Rosszul differenciált, részben kribriiform, részben hengerhámsejtes differenciálódás jeleit mutató, agresszív kórlefordulású PTC-t egy esetben diagnosztizáltunk (3. ábra).

PTC mikrokarcinóma diagnózist 15 betegnél állítottunk fel. A pajzsmirigyen belül a PTC 47 (67%) esetben multifokális megjelenésű volt, ami a szakirodalomban leírt adatokkal jó egyezést mutatott. A szövettani vizsgálatok során a nyaki nyirokcsomó-disszekció időpontjában a betegek 18,57%-ánál a PTC pN1a, míg 74,3%-nál pN1b stádiumba volt sorolható. Többgócú, pT3a stádiumú PTC egy 34 éves férfi és három nőbeteg esetében fordult elő, ez utóbbiaknál is az átlagéletkor viszonylag alacsony, 28,66 év volt. Külön említést érdemel, hogy egy 39 éves nőbeteg esetében a műtétilag eltávolított

pajzsmirigy teljes szövettani feldolgozását követően sem találtunk PTC-t a pajzsmirigyben, a pajzsmirigy melletti nyaki ektópiás cisztában és a közeli nyaki nyirokcsomóban azonban



2. ÁBRA. Az Országos Onkológiai Intézet Fej-nyaki Daganatok Multidiszciplináris Központjában 2018. január 1. és 2020. szeptember 1. között pajzsmirigylézió miatt operált 84 beteg adatainak a léziók a) szövettani, b) lokalizáció és c) klinikai stádium szerinti eloszlása



3. ÁBRA. Papilláris karcinóma miatt kezelt betegek megoszlása a kor/nem, egy- vagy többgócú megjelenés és a pT/pN besorolás 70 eset adatai alapján; a) kor, b) betegek száma (PTC: papilláris pajzsmirigyrák, m: multifokális)

PTC áttéte volt jelen, így az esetet a napi gyakorlatban ritkán előforduló pT0pN1a stádiumba soroltuk. Ductus thyreoglossus maradvány talaján PTC egy betegnél alakult ki, onkociter karcinóma kettő (2,4%), anaplasztikus karcinóma három (3,6%) esetben fordult elő. Klasszikus low-grade MTC hat (7,2%) esetben fordult elő. Kevert típusú MTC és PTC kettő (2,4%) esetben volt diagnosztizálható.

2. TÁBLÁZAT. Incidentális embrionális szövetmaradványok a nyaki VI. nyirokrégió területén, pajzsmirigylézió miatt operált 84 beteg közül 28 beteg műtéti anyagában

Beteg	Kor (év)	Nem	Primer tumor			pTNM-státusz	Ektópiás tímusz		Ektópiás tímusz		Ektópiás mellékpajzsmirigy		Ektópiás pajzsmirigy-reziduum		Egyéb
			Lokalizáció	Méret (mm)	Szöveti diagnózis		Lokalizáció	Méret (mm)	Szöveti diagnózis	Lokalizáció	Méret (mm)	Lokalizáció	Méret (mm)	Lokalizáció	
1	29	férfi	0	0	Basedow-strúma	pT0 pN0	centrális régió	13×10	korai involúció	0	0	0	0		
2	39	nő			PTC nyaki										
			0	0	Ektópiás cisztában	pT0 pN1a	centrális régió								
							bal oldal	3×2	korai involúció						
							jobb oldal	3×2	korai involúció						
							centrális régió	30×18	korai involúció	0	0	0	0		
3	49	nő	1 (1 góc)	6	PTC	pT1a									
						pN1a	0	0	0	paratraheális	3 x 3	0	0		
4	43	nő	1 (1 góc)	19	PTC		centrális régió								
							bal oldal	18×10							
							jobb oldal	15×8	korai involúció	paratraheális	4 x 3	0	0		
5	27	nő	1 (1 góc)	12	PTC	pT1b pN1b	centrális régió	15×8	korai involúció	0	0	0	0		
6	28	nő	1 (1 góc)	18	PTC	pT1b pN1b	centrális régió	25×15	korai involúció	paratraheális	4 x 1,5	0	0		
7	53	nő	1 (1 góc)	18	PTC	pT1b pN1b	centrális régió	13×10	involúció	0	0	0	0		
8	77	férfi	1 (1 góc)	24	MTC	pT2 pN0	centrális régió	18×13	involúció	paratraheális	4 x 3	0	0		
9	23	férfi	1 (1 góc)	32	PTC	pT2 pN1a	0	0	0	paratraheális	4 x 2,5	0	0		
10	54	nő	1 (1 góc)	35	MTC	pT2 pN1b	pajzsmirigy		pajzsmirigy						
11	47	nő	1 (1 góc)	29	PTC	pT2 pN1a	centrális régió	5×5	limfocita depléció ektópiás tímusz	0	0	0	0		
12	44	férfi	2 (mf)	6	PTC	p(m) T1a	centrális régió	15×15	involúció	paratraheális	6 x 4	0	0		
13	51	nő	2 (mf)	8	PTC + MTC	p(m) T1a	centrális régió	4×8	involúció	0	0	0	0	exitusz	
						pN1b		4×13	involúció						
14	56	nő	2 (mf)	5	PTC + H.s.	p(m) T1a	pajzsmirigy mellett	10×5	korai involúció	paratraheális	2,2 x 1,5	0	0		
						pN1b	centrális régió	17×12	korai involúció						
15	37	nő	2 (mf)	5	PTC	p(m) T1a									
						pN1b	centrális régió	25×15	korai involúció	0	0	0	0		
16	51	férfi	1 (mf)	6	PTC	p(m) T1a	centrális régió	17×10	involúció	paratraheális	8 x 4	0	0		
17	67	nő	2 (mf)	16	PTC	p(m)T1b	centrális régió	8×7 involúció	0	0	0	0	0		
						pN0									
18	44	férfi	2 (mf)	14	PTC	p(m)T1b									
						pN1b	centrális régió	20×13	korai involúció	0	0	0	0		
19	20	férfi	1 (mf)	12	PTC	p(m)T1b									
						pN1b	centrális régió	13×10	korai involúció	0	0	0	0		
20	41	férfi	2 (mf)	15	PTC	p(m)T1b									
						pN1b	0	0	0	paratraheális	2 x 1	0	0		

2. TÁBLÁZAT (folytatás). Incidentális embrionális szövetmaradványok a nyaki VI. nyirokrégió területén, pajzsmirigylézió miatt operált 84 beteg közül 28 beteg műtéti anyagában

Beteg	Kor (év)	Nem	Primer tumor			pTNM-státusz	Ektópiás tímusz	Ektópiás tímusz		Ektópiás mellékpajzsmirigy		Ektópiás pajzsmirigy-reziduum		Egyéb
			Lokalizáció	Méret (mm)	Szövettani diagnózis			Lokalizáció	Méret (mm)	Szövettani diagnózis	Lokalizáció	Méret (mm)	Lokalizáció	
21	38	nő	2 (mf)	17	PTC	p(m)T1b								
						pN1b	centrális régió	15x12	korai involúció	0	0	0	0	
22	39	férfi	1 (mf)	18	PTC	p(m) T1b	0	0	0	paratraheális	1 x 0,5	0	0	
						pN1b								
23	48	nő	1 (mf)	21	PTC	p(m) T2	centrális régió	10x5	involúció					
						pN1a			0	0	0	0	0	
24	44	nő	2 (mf)	21	PTC	p(m)T2	0	0	0	paratraheális	5 x 4	0	0	
						pN1b								
25	27	nő	1 (mf)	38	PTC	p(m)pT2								
						pN1b	0	0	0	paratraheális	5x2	paratraheális	5x5	
26	34	férfi	2 (mf)	48	PTC	p(m) pT3a								
						pN1b	0	0	0	0	paratraheális	5x5		
27	39	nő	1 (mf)	48	PTC	p(m) pT3a	0	0	0	paratraheális	6 x 4	0	0	
						pN1b								
28	17	nő	2 (mf)	45	PTC	p(m) pT3a								
						pN1b	centrális régió	9x4	korai involúció	0	0	0	0	

Az elsődleges daganat lokalizációja a pajzsmirigyben: m [multifokális] többgócú; 1 [1 góc]: egy lebenyben egy góc, 1 [mf]: egy lebenyben több góc; 2 [mf]: mindkét lebenyben sok góc. PTC: papilláris pajzsmirigyrák, MTC: medulláris pajzsmirigyrák

A nyaki VI. (centrális) régióból eltávolított szövetek

NYAKI NYIROKCSOMÓ-RÉGIÓK

A nyaki VI. (centrális) régióban 80 esetben a paratraheális, 3 esetben a peritireoideális és 1 esetben a prelaringeális tájékban történt a műtéti beavatkozás. A 83 pajzsmirigyrák miatt kezelt beteg közül hat esetben a nyaki VI. (centrális) régióban a műtéti preparátumban nyirokcsomóáttét nem volt azonosítható. 77 esetben került sor nyirokcsomó-eltávolításra, a 383 vizsgált nyirokcsomó közül 232-ben volt jelen áttéti tumor. A nyirokcsomók átlagos száma egy esetre lebontva 5 darab volt, ezek közül átlagosan 3 nyirokcsomóban volt jelen áttéti tumor. A nyirokcsomókban a legnagyobb áttéti daganat átlagos átmérője 11 mm (1,5–34 mm) volt.

NYAKI EKTÓPIÁS EMBRIONÁLIS SZÖVETMARADVÁNYOK

A centrális régióban a műtéti preparátumok részletes szövettani feldolgozásakor incidentális embrionális eredetű szövetmaradványt 28 (33,3%) beteg preparátumában azonosítottunk (2. táblázat). A nyaki VI. (centrális) régióban talált ektópiás szövetmaradványok eloszlását és szövettani típusát is elkülönítettük, illetve a klinikai stádiummal való összefüggését is vizsgáltuk (4.

ábra). Egyik betegünknel a peritireoideális régióban elhelyezkedő, korai involúció jeleit mutató tímuszmaradvány recidiváló hipertireozishoz társult. A szövettani feldolgozás során ektópiás tímuszmaradvány 19 betegnél fordult elő a nyaki VI. (centrális) régióban, az elsődleges pajzsmirigyrák miatt operált 83 beteg közül. Az egyik betegnél recidiváló MTC miatt történt a műtéti beavatkozás, akinél az ektópiás tímuszmaradvány a pajzsmirigyágyban foglalt helyet. Fénymikroszkópos vizsgálatkor az ektópiás tímuszmaradványok háromféle szöveti típusba voltak sorolhatók: 1) 11 esetben, a betegek viszonylag fiatal korával egyezően, korai involúció jeleit mutató, a normális tímuszra emlékeztető szöveti képet figyelhetünk meg, számos változatos nagyságú Hassal-test volt jelen (kiegészítő 1. ábra). Egy esetben a Hassal-testek jelentős része tisztikusan átalakult, másik esetben a Hassal-testekben apró meszes göcök tűntek szembe. A betegek átlagéletkora a férfiak esetében 31 [20–44] év, nőknél 35,6 [17–56] év volt. 2) 7 betegnél a normális involúciós tímusznak megfelelő szöveti kép volt látható, ahol élesen körülhatárolt zsírszövetben a csillagos égre emlékeztető, apró limfoid göcök voltak jelen, és Hassal-test kis számban fordult elő (kiegészítő 2. ábra). Itt az átlagéletkor férfiak esetében

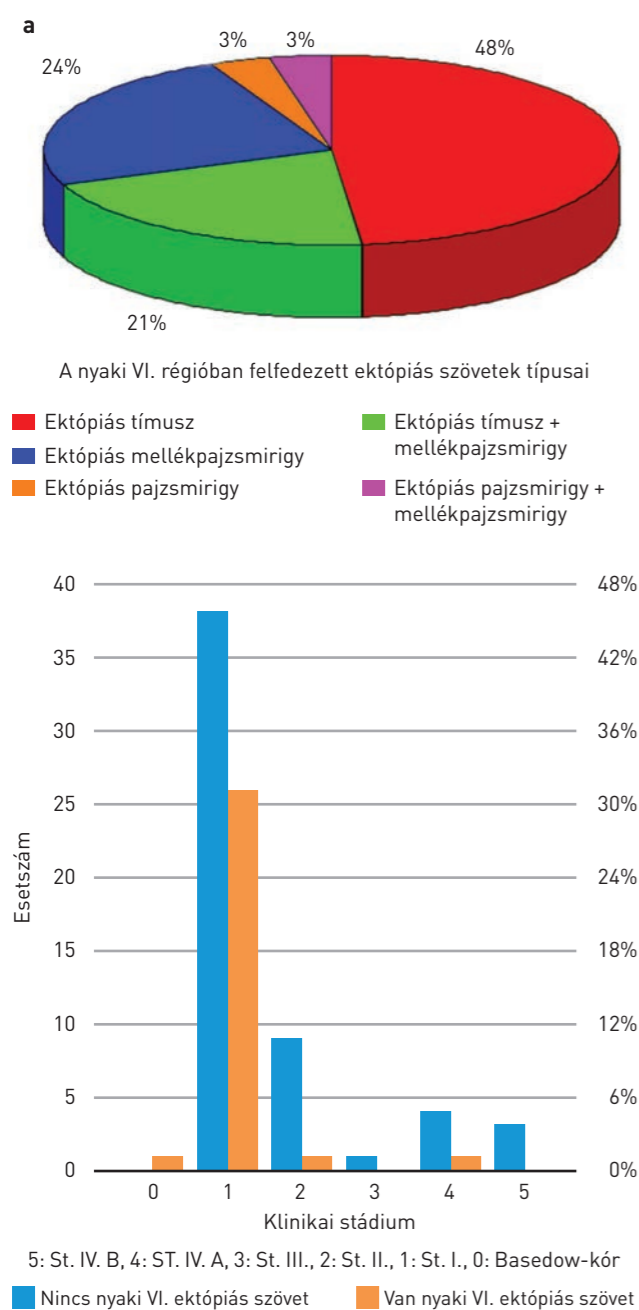
57,33 [51–77] év, nőknél 54,75 [48–67] év volt. 3) Egy esetben limfocitadepléciós ektópiás tímuszmaradvány volt diagnosztizálható (lásd: Esetismertetés).

Ektópiás mellékpajzsmirigy 14 betegnél (16,6%) találtunk. Közülük 7 beteg esetében az ektópiás mellékpajzsmirigy és az ektópiás tímusz szimultán fordult elő. Egy esetben a mellékpajzsmirigy közvetlenül ektópiás tímuszba ágyazódva komplexet képezett (kiegészítő 3. ábra). Két esetben (2,38%) 5 mm átmérőjű, körülírt, ép folliculusokból felépülő ektópiás pajzsmirigyszövet volt azonosítható. Az egyik esetben az ektópiás mellékpajzsmirigy és az apró ektópiás pajzsmirigyszövet egységet képezve, szorosan egymás mellett helyezkedett el (kiegészítő 4. ábra). Az immunhisztokémiai vizsgálatkor a mellékpajzsmirigyben a hámsejtek citoplazmájában a parathormon és a kromogranin-A pozitív reakciót adott, míg a pajzsmirigyszövetben a tireoglobulin mutatott pozitív festődést.

Esetismertetés

84 beteget magában foglaló esetsorozatunkból röviden ismertetjük egy beteg kórtörténetét, akinél irodalmi ritkaságnak számító, limfocitadepléciós ektópiás tímusz okozott klinikai

és patológiai differenciáldiagnosztikai nehézséget. A 47 éves nőbeteg kórelőzményében a korábban külső intézetben operált és szövettani vizsgálattal igazolt, nyaki nyirokcsomóba áttétet adó PTC szerepel. Kontrollvizsgálatkor a kórelőzmény ismeretében felmerült nála a PTC újabb nyirokcsomóba adott áttétének gyanúja. Intézetünkben a centrális régió nyirokcsomóinak eltávolítása történt. Az 5 mm átmérőjű preparátum fénymikroszkópos vizsgálatkor, az átnézeti képben körülírt, erekkel tagolt zsírszövetbe ágyazva elszórtan apró, kis sejt góccok foglaltak helyet (kiegészítő 5. ábra). Erősebb nagyításkor epiteliális sejtek rajzolódtak ki, amelyek szolid fészkekben és szorosan egymás mellett elhelyezkedve, kissé megnyúlt kötegekben vagy perivaszkulárisan rendeződtek. A sejtmagok kerekdedek, részben oválisan enyhén megnyúltak voltak, a PTC-re jellemző nukleáris atívia jelei nem voltak láthatók. Hassal-testek nyomokban tűntek szembe. A feltételezett szövettani diagnózis nyaki limfocitadepléciós ektópiás tímuszmaradvány volt. Az alap immunhisztokémiai festéskor az epiteliális sejtekben a tímusz epiteliális sejteire emlékeztető pozitív festődést találtunk a sejtek citoplazmájában a citokeratin-5, citokeratin-7, citokeratin-14, citokeratin-19, pan-citokeratin (CK/



4. ÁBRA. Az incidentálisan felfedezett nyaki ektópiás szövetmaradványok eloszlása a szövetek típusa (a) és a klinikai stádium (b) szerint

AE1/AE3) kimutatásakor. A sejtek membránjában, a HBME-1 és fokálisan a CD5 antigén elleni reakciók során, valamint a sejtmagban a p40 és p63 antigének kimutatásakor pozitív reakció volt látható (kiegészítő 6., 7. ábra). A PAX8, a TTF-1 és a pajzsmirigy-specifikus TG negatív eredményt adott, így a pajzsmirigy follikuláris hámsejt eredete kizárható volt. A kalcitonin és a PTH szintén nem volt kimutatható, ami a C-sejt- és

a mellékpajzsmirigy-eredet ellen szólt. Az elszórta jelen lévő limfoid sejtek között a CD3+ és CD5+ T-sejtek domináltak. A PTC-áttét differenciáldiagnosztikailag felmerült gyanúját kizárta a kis számban fellelhető Hassal-test és az alap-immunhisztokémiai reakciók eredménye, ami egyúttal a ritkán előforduló nyaki limfocitadepléciós ektópiás tímica maradvány szövettani diagnózisát támasztotta alá (kiegészítő 6. ábra).

Klinikai stádium

A pajzsmirigybetegségben szenvedő 84 beteg pTNM-stádium szerinti besorolásához a UICC 2017-ben megjelent 8. kiadásának előírásait követtük (2.c ábra). Az egy- és többgócú papilláris karcinóma megjelenését a pajzsmirigyben 70 esetben figyelhettük meg, illetve vizsgáltuk a kor és a nem függvényében a pT-stádium szerinti eloszlást (3. ábra). A szövettani vizsgálatkor igazolt nyaki ektópiás tímica maradványok, mellékpajzsmirigyek és pajzsmirigyek előfordulását és az elsődleges pajzsmirigyléziók klinikai stádiumával való összefüggésüket is elemeztük (4. ábra).

További analízis

Esetsorozatunkban a műtét előtt és a műtétet követően végzett szérumbizsgálatok során, a Ca kivételével az ellenőrzött szérumbizsgálatok statisztikai analízisekor nem találtunk szignifikáns különbséget. Az átlagos TSH-szint 2,31 (0,02–13,05) mU/L és 4,93 (0,01–100,0) mU/L, referenciatartomány: 0,30–3,60 mU/L, $p=0,5117$, az FT4 pedig 15,79 (10,05–42,71) pmol/L és 19,93 (7,79–101,0) pmol/L, referenciatartomány: 10,30–21,90 pmol/L, $p=0,0718$ volt a műtét előtt, illetve azt követően. A pre- és posztoperatív szérum-Ca értéke átlagosan 2,42 (2,09–2,63) mmol/L és 2,12 (1,38–2,54) mmol/L volt, referenciatartomány: 2,15–2,65 mmol/L, amely eltérés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult ($p<0,001$), azonban klinikai relevanciája nincs, hiszen az érték gyakorlatilag a referenciatartományban maradt.

A nyaki VI. (centrális) régióban kialakuló ektópiás szövetmaradvány előfordulása a nemek között nem mutatott szignifikáns különbséget, a vizsgált 54 nőbeteg közül 18, a 30 férfi beteg közül pedig 10 esetében találtunk szövetmaradványt ($p=0,5301$). A vizsgált betegek életkora medián 41 (16–83) év volt, és a kor sem mutatott összefüggést az ektópiás szövetmaradvány előfordulásával ($p=0,4483$).

A szövettan, a pajzsmirigyléziók típusa, a klinikai stádium és a tumorlokalizáció azonban mind szignifikáns összefüggést mutatott az ektópiás szövetmaradványok előfordulására vonatkozóan ($p<0,001$ mindegyik esetben). Szövetmaradvány leggyakrabban pT1b pN1b stádiumban, szövettan szerint a papilláris és medulláris karcinómák esetén, illetve leggyakrabban I-es klinikai stádiumban, mindkét lebeny érintettsége és multifokális esetén fordult elő.

MEGBESZÉLÉS

Intézetünk évtizedek óta részt vesz a pajzsmirigy-daganatos betegek multidiszciplináris ellátásában. A betegek kezelése a megújuló nemzetközi és hazai előírásokat követve, a leg-

újabb diagnosztikai és kezelési elvek szerint történik. A multidiszciplináris orvosi ellátás része az ultrahangvezérelt finomtű-aspirációs citológiai vizsgálat, amivel a pajzsmirigyben kialakult mikrokarcinómák is felismerhetők. Az elsődleges, mikroszkopikus méretű, sokgócú pajzsmirigy-karcinómás esetek egy része azonban az UH által vezérelt biopszia során rejtve maradhat (25). Ez a diagnosztikai eljárás az anamnézist követő fizikális vizsgálat, a laborvizsgálatok, hormonmeghatározás, képalkotó vizsgálatok (CT, MRI, szcintigráfia, UH) mellett egyszerűen kivitelezhető és biztonságos beavatkozás (26). Az egységes klinikai szemlélet kialakításában a Bethesda-féle klasszifikáció, az új nomenklátúra bevezetése nyújt segítséget (27–29). A differenciált pajzsmirigyrák diagnosztikai és kezelési elveit az ATA 2015-ben megjelent, szakmai irányelveket összefoglaló kiadványa tartalmazza, ezt követi az Emberi Erőforrások Minisztériuma Egészségügyi Szakmai Kollégium gondozásában kiadott *Egészségügyi szakmai irányelv*, amely „A differenciált pajzsmirigyrák diagnosztikája és kezelése” címmel az Egészségügyi Közlönyben jelent meg (2, 5). A follikulushámól kiinduló, jól differenciált és anaplasztikus karcinóma, valamint a C-sejtekből származó MTC diagnosztizálását és kezelési elveit is magába foglalja az NCCN és az ESMO legújabb irányelveinek kiadványa (6, 7).

A közelmúltban a nyaki ektópiás/aberráns szövetmaradványok kialakulását, klinikopatológiai jelentőségét ismertető esettanulmányok sora jelent meg, amelyekben a szerzők felhívják a figyelmet a váratlanul felfedezett, embrionális eredetű szövetek képződésére és finomtű-biopsziás vizsgálata során tapasztalható diagnosztikai nehézségekre és a betegek további kezelését befolyásoló tényezőkre (13–16, 31).

Intézetünkben 2018. január 1. és 2020. szeptember 1. között pajzsmirigylézió miatt operált betegek közül 84 beteg klinikopatológiai jellemzőinek retrospektív vizsgálatát végeztük el. 83 esetben előrehaladott pajzsmirigyrák miatt került sor a betegek felvételére, akiknél az elsődleges pajzsmirigyrákok között a leggyakrabban, 83,3%-ban a PTC fordult elő, és a daganatok multifokális megjelenése – a korábbi hazai és nemzetközi tapasztalatokhoz hasonlóan – igen magas, 59% volt (23, 26).

Az esetek közel egyharmadában, 28 esetben, a nyaki VI. (centrális) régióban incidentális, embrionális eredetű ektópiás szövetmaradványt találtunk, ezek között a szövettani vizsgálatok során ektópiás tímica maradvány 20 esetben (23,80%), ektópiás mellékpajzsmirigy 14 esetben (16,6%) és medián ektópiás/aberráns pajzsmirigyszövet 2 esetben (2,38%) volt diagnosztizálható.

Anyagunkban a leggyakoribb ektópiás szövet a nyakon a tímica maradvány volt. A tímica két lebenye az egyedfejlődés során a III. kopoltyútasakból indul ki, és hosszú vándorlás során jut el végső helyére, a mediasztinumba, ahol a celluláris immunválasz koordinálásának központi feladatát látja el (36–38). A tímica magzati fejlődésekor a nyakon a VI. (centrális) régióban az emberek 20–40%-ánál apró szövetmaradványok szakadhatnak le és ott növekednek tovább (11). Általában rejtve

maradnak, csak kóros megnagyobbodás és/vagy műtét esetén a műtét preparátum gondos szövettani feldolgozásakor, vagy boncolás során fedezik fel őket (12, 30, 36–38).

A nyaki VI. (centrális) régióban finomtűvel végzett aspirációs citológiai vizsgálat során, a pajzsmirigy-műtéteket megelőzően, kicsi az esélye az ektópiás tímica vagy mellékpajzsmirigy, vagy akár a pajzsmirigyszövet felismerésének. A szakirodalomban elsősorban csecsemőkorban felfedezett ektópiás tímica esetekről számolnak be (31, 32). Időskorban felfedezett esetről kis számban található közlemény (33). A citológiai kenetek a normális tímica szövetet megfelelően. A háttér limfoid populációból áll, viszonylag elszórta, epitelioid megjelenésű sejtek kis számban figyelhetők meg. Ezek halvány, széles citoplazmájúak, de laphám irányú differenciációt ritkán mutatnak. Kevés esetben reprezentáltak a tímica jelenlétére utaló Hassal-testek is a kenetekben. A tímica maradvány ritkán előforduló formája a nyakon a limfocitadepléciós ektópiás tímica reziduum, amelyre a tímica eredetű epitelioid sejtek szaporulata a jellemző (34). A szövettani vizsgálatkor felmerülhet a pajzsmirigyrák nyirokcsomóba adott áttétének gyanúja, ha a kórelőzményben primer PTC szerepel, amint azt 47 éves nőbetegünkönél magunk is tapasztaltuk (35). Differenciáldiagnosztikai szempontból fontos megjegyezni, hogy a Hassal-testek jelenléte és az alap-immunhisztokémiai reakciók eredménye segíti a pontos szövettani diagnózist (34, 36).

A pajzsmirigyben kialakult PTC ritkán áttétet adhat a nyaki ektópiás tímica szövetbe is, ami tovább nehezíti a pontos diagnózis felállítását (35). Ilyenkor a rutin szövettani vizsgálatot kiegészítő immunhisztokémiai vizsgálatok sora, a gondosan tisztázott algoritmus alkalmazása segíti a kórkép végleges tisztázását (21, 30, 34, 36, 37).

Az ektópiás tímica maradványok biológiai jelentőségét jelzi, hogy a myasthenia gravisban szenvedő betegeknek a timektómiát követő periódusban a vártnál kedvezőtlenebbül gyógyuló esetekben a betegek több mint felénél a kevésbé sikeres műtét beavatkozások háttérében ektópiás tímica maradvány volt azonosítható (39).

A mellékpajzsmirigy, a tímicahoz hasonlóan, a fejlődés korai szakaszában a rendellenes migráció során több ponton elakadhat a nyaki VI. (centrális) régió területén (13, 14).

A mellékpajzsmirigyek a PTH-t termelik, amely a szervezet kalcium- és foszfátanyagcseréjében, a vér Ca-szintje, illetve a csontosodási folyamatok szabályozásában vesz részt.

A perzisztáló hiperparatireózis ektópiás mellékpajzsmirigy jelenlétére utal, amire gondolni kell mind a képi diagnosztikai, mind a sebészi beavatkozások kapcsán. Az alsó mellékpajzsmirigyek a harmadik garattasak származékai, míg a negyedik garattasakból felső mellékpajzsmirigyek fejlődnek. A négy mellékpajzsmirigy a pajzsmirigy lebenyei mögött vagy mellett helyezkedik el. Ritkán ötödik tag is jelen lehet, ami a mediasztinumban szabadon vagy a tímica bázisán helyezkedik el (38). Tattera és munkatársai 26 vizsgálat anyagát metaanalízissel elemezték, amelynek

során a vizsgált személyekre lebontva a mellékpajzsmirigyek számát és lokalizációját mérték fel. Az eredmények azt mutatták, hogy a 7005 beteg 23 519 mellékpajzsmirigyét analizálva a páciensek 81,4%-a négy mellékpajzsmiriggyel rendelkezett, a népesség 15,9%-ánál a mellékpajzsmirigy ektópiás helyeken, ezeken belül 11,6%-ban a nyaki régiókban és 4,3%-ban a mediasztinumban volt azonosítható [13]. 84 betegünknel a nyaki VI. (centrális) régióban 14 beteg esetében (16,6%) fordult elő ektópiás mellékpajzsmirigy. A mellékpajzsmirigyhez hét esetben ektópiás tímusz társult. A mellékpajzsmirigy-tímusz komplex esetében a III. kopoltyútasakból kiinduló, de továbbra is közösen vándorló egységet lehet feltételezni. Parilla és munkatársa nyaki tímuszreziduumba ágyazódott ektópiás pajzsmirigyszövet mikroszkópos képi anyagát mutatják be [40].

Magunk 27 éves nő esetében felismert incidentális ektópiás pajzsmirigy és mellékpajzsmirigy komplexet ismertetünk, amely feltehetően a IV. kopoltyútasakból kiinduló és a nyakon fennmaradó ektópiás szövetmaradványnak felel meg [38].

A pajzsmirigy a magzati fejlődés során a 4. héten kezd kialakulni. Három telepéből, egy – a foramen caecum területén jelen lévő – mediális és kettő laterális telepből indul ki. Ez utóbbi kettő a IV-V. garattasakban kialakult kétoldali ultimobranhiális test, amely a pajzsmirigyszövetek egy részének és a parafollikuláris vagy C-sejteknek a származási helye [41–44]. A pajzsmirigy mindhárom telepén endodermális hámproliferáció jelenik meg. A primitív garat nyelvgökö alatti endodermális része megvastagodik, majd a telep kettéágazik, és a garatból előtt mint kétlebenyes divertikulum halad lefelé. Vándorlása során a ductus thyreoglossus szűk csatornája kapcsolja a pajzsmirigyet a nyelvhöz. Lefelé vándorolva elhalad a nyelvcsont és a gége porcai és a trahea előtt, majd a hetedik héten a pajzsporc alatt a 2. és az 5. traheaporckorongok előtt foglalja el végleges helyét. A két oldalsó lebenyt isztmusz köti össze. A laterális telepek a 4–7. héten indulnak fejlődésnek, migrációjuk az 5–7. héten folytatódik, és a pajzsmiriggyel végbemenő fúzió a 7. héten következik be. A parafollikuláris vagy C-sejtek termelik a kalcitonint, és ezekből a sejtekből indul ki az MTC, amely a pajzsmirigy-karcinómák 5–8%-át teszi ki [17, 23, 38, 43, 44].

A kevert típusú parafollikuláris vagy C-sejt-eredetű MTC és a follikuláris hám-eredetű PTC a pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak kevesebb mint 1%-a, az esetek egy részében szinkron vagy kollíziós típusú elváltozás [41]. A PTC komponens itt mint mikrokarcinóma van jelen, amint azt egy esetben magunk is tapasztaltuk. A PTC-mikrokarcinóma a populációban a leggyakoribb elsődleges pajzsmirigyrák, ezért másokkal egyetértve, esetünk értékelésekor a szinkron vagy kollíziós típusú kevert MTC és PTC előfordulására, a kétféle sejtől kiinduló karcinóma véletlen egybeesésére gondolhatunk [41, 42].

A ductus thyreoglossus felső része az egyedfejlődés során rendszerint felszívódik. A pajzsmirigy az embriogenezis során a harmadik hónap végén kezd működni, megjelennek

a follikulusok, amelyekben hámsejtek termelik a kolloidot, a pajzsmirigyhormonok forrását. Az embrionális korban a 4. héttől elinduló és a harmadik hónap végéig befejeződő folyamathoz a normális pajzsmirigy kialakulásáért, migrációjáért, fejlődéséért többek között a TTF1/NKX2-1, FOXE1, PAX8 és HHEX gének egyidejű jelenléte, együttes hatása szükséges, és a mezodermből származó növekedési faktorok segítik a progenitorsejtek növekedését és fennmaradását [15, 16, 44]. A szerv vándorlásakor, fejlődéskor bekövetkezett rendellenességek kialakulásáért feltehetőleg génmutáció tehető felelőssé [15].

A nyakon a pajzsmirigyfejlődés rendellenességei közé sorolható az ektópiás pajzsmirigy, ekkor a mirigy az embrionális vándorlás útvonalán megreked, és nem jut el a helyére [16]. A valódi „aberráns/ektópiás pajzsmirigy” széles értelemben véve magába foglalja mindazt a pajzsmirigyszövetet, amely a normális pajzsmirigy-től távol eső helyen található és semmilyen kapcsolata nincs az ortotopikus normális miriggyel [17, 45]. A ductus thyreoglossus ritkán nem szívódik fel, cisztákat képez, amelyek bárhol megjelenhetnek a mirigy vándorlásának útvonalán mentén, mindig a középvonalban vagy annak közelében található. Közel 50%-uk a nyelvcsont alatt vagy közvetlen szomszédságában van jelen. Előfordulhatnak a nyelvgökö eredésénél vagy a pajzsporc közelében is. Ductus thyreoglossus reziduum talaján kiinduló PTC az irodalmi források szerint az esetek <1–3,2%-ában várható [46–48]. Anyagunkban egy esetben találtunk FNAB-vel igazolt ductus thyreoglossus maradványból kiindult PTC-t.

A nyakon a VI. (centrális) régióban az ép pajzsmirigy-től különálló aberráns/ektópiás pajzsmirigyszövet mikroszkopikus méretű is lehet [17]. Anyagunkban 5 mm átmérőjű elváltozásokat találtunk. A nyakról, ha elsőként kerül el-távolításra a műtéti preparátum, szövettani vizsgálatokor differenciáldiagnosztikailag az ismeretlen kiindulású, jól differenciált follikuláris hám-eredetű karcinóma áttétjétől kell elkülöníteni [16, 17, 38]. A nyaki nyirokcsomóban jelen lévő inklúziós pajzsmirigyszövetről számos, egymásnak ellentmondó vélemény jelent meg az irodalomban. Sokan megkérdőjelezik a létezését. Elsősorban a follikuláris pajzsmirigy-karcinóma vagy PTC follikuláris variánsa áttétjének tekintik. A primer pajzsmirigyrák kizárását követően az aberráns/ektópiás és az inklúziós pajzsmirigyszövet eredetének tisztázására a nukleáris TTF-1, PAX8 és a citoplazmatikus pajzsmirigyszövet-specifikus antigén, a TG immunhisztokémiai kimutatása segíthet [49].

Ektópiás pajzsmirigyszövet ritkán teratómák része is lehet. A klinikai gyakorlatban előfordulhat, hogy a PTC miatt radioaktív jódizotóppal kezelt betegeknél az ektópiás pajzsmirigyszövet is felveheti a radioaktív jódizotópot, emiatt a PTC-áttét gyanúját keltheti. A kezelés hatásosságának ellenőrzésekor a teljestest-szcintigráfia során az eredmény értékelésekor, a centrális régióban pozitív eredmény esetén differenciáldiagnosztikailag ektópiás pajzsmirigyszövet előfordulására is lehet számítani [16].

Vizsgálataink során a statisztikai számítások eredményei nem mutattak szignifikáns összefüggést az ektópiás szövetmaradványok előfordulása, a kor/nem, a pajzsmirigy-elváltozás biológiai viselkedése, a daganatok kiterjedése és pTNM-stádiuma között. Az ektópiás szövetmaradványok gyakoribb előfordulása a klinikai I. stádium vonatkozásában gyenge korrelációt mutatott.

KÖVETKEZTETÉS

Tanulmányunk pajzsmirigyfényképezéssel kezelt 84 beteg klinikai és patológiai adatai összehasonlító, retrospektív vizsgálatának eredményeit tartalmazza. A kutatás célja az embrionális fejlődés során a nyak középvonalában, a centrális régióban leszakadt és ott tovább növekedő ektópiás szövetmaradványok feltárása volt. Az incidentálisan felfedezett nyaki ektópiás tímusz, mellékpajzsmirigy és ritkán előforduló pajzsmirigy-szövet kialakulásának, epidemiológiai és immunfenotípusos jellemzőinek bemutatására került sor. Megállapítható, hogy a pajzsmirigy prognosztikai patológiai lelete rögzített elvárásainak megfelelő, gondos szövettani feldolgozás az alapfeltétele annak, hogy a pajzsmirigyben kialakult egy- és többgócú, elsődleges rosszindulatú daganatok és ezeken túlmenően az embrionális eredetű nyaki ektópiás szövetmaradványok teljes számban feldolgozásra kerüljenek. Ez a korrekt szövettani diagnózist szolgálja, és a betegek további kezeléséhez nyújt támpontot. Az incidentálisan felfedezett ektópiás szövetmaradványok klinikai jelentőségét példázza, hogy 1) myasthenia gravisban szenvedő betegek esetében a timektómiát követően ektópiás tímuszmaradvány lehet

a kevésbé sikeres gyógyulás hátterében; 2) perzisztáló vagy recidiváló hiperparatireózis fennállását számfelletti, ektópiás mellékpajzsmirigy magyarázhatja; 3) a pajzsmirigyrákban szenvedő betegek esetében, a szcintigráfiai vizsgálat során, a nyaki VI. (centrális) régióban jelen lévő ektópiás pajzsmirigy várhatóan felveszi a radioaktív jódot, emiatt a pajzsmirigyrák áttétének gyanúját keltheti.

A betegek kórtörténeti adatainak ismerete, a megfelelő képalkotó vizsgálatok indikálása és az eredmények pontos interpretálása segít a centrális régióban rejtőző, embrionális eredetű szövetmaradványok felismerésében, a felesleges diagnosztikai és terápiás beavatkozások elkerülése érdekében.

Köszönetnyilvánítás

Segítő együttműködésükért köszönet illeti Prof. Dr. Bak Mihályt, a Daganatpatológiai Központ Citopatológiai Osztály főorvosát és Dr. Ladányi Andrást, a Tumorbiológiai Laboratórium vezetőjét tanácsadásukért, a kézirat szakmai véleményezéséért; Dr. Melegh Zsombor főorvost az angol szakfordításban nyújtott segítségéért; Nadas Orsolya és Pirmann Tamás informatikus könyvtárosokat az irodalomkutatásban nyújtott segítségükért; Balázs Gáborné és Békné Kapral Emese szakasszisztenseket a szövettani feldolgozásban és az immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségükért, Kónya Miklós fényképezőmestert a fénymikroszkópos felvételek elkészítéséért; Werly Zsuzsanna és Sós Jánosné titkárnőket a kézirat és a táblázatok word dokumentumként történő előkészítésében nyújtott segítségükért.

IRODALOM

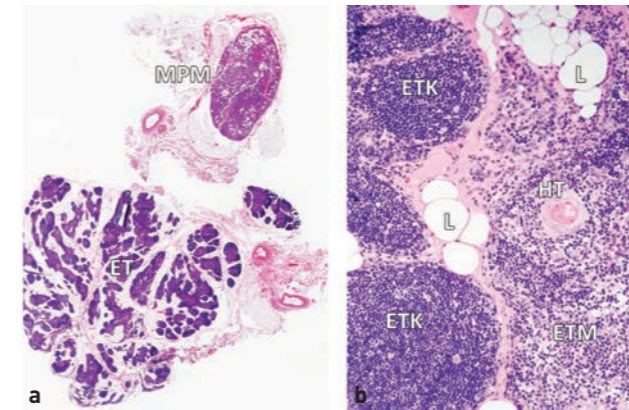
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 71:209–249, 2020
- Egészségügyi szakmai irányelv. A differenciált pajzsmirigyrák diagnosztikája és kezelése. Emberi Erőforrások Minisztériuma. Egészségügyi Szakmai Kollégium. *Egészségügyi Közlöny* 2021/24:1–75, 2021
- Mazzaferri EL, Harmer C, Mallick UK, et al. Practical management of thyroid cancer. A multidisciplinary approach. Springer-Verlag London Limited, 2006
- Rosai J. Thyroid gland. In: *Surgical Pathology*. Ed. Rosai J, 10th edition, volume I, chapter 9. Elsevier, Mosby, 2011, pp. 488–491; 533–535
- Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26:1–133, 2016
- Haddad RI, Bischoff L, Ball D. Thyroid carcinoma. Version 2 2022. NCCN Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 20:925–951, 2022
- Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 30:1856–1883, 2019
- Boér A, Péter I, Sinkovics I, et al. Pajzsmirigydaganatok. In: *Az onkológia alapjai*, Egyetemi tankönyv, második, javított, bővített kiadás. Szerk. Káslér M. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2018, pp. 1213–1228
- Lakatos P, Takács I. Pajzsmirigybetegségek az orvosi gyakorlatban. SpringMed Kiadó, Budapest, 2017

- Carty SE, Cooper DS, Doherty GM, et al. Consensus statement on the terminology and classification of central neck dissection for thyroid cancer. The American Thyroid Association Surgery Working Group with participation from the American Association of Endocrine Surgeons, American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery, and American Head and Neck Society. *Thyroid* 19:1153–1158, 2009
- Ritchie AC. *Boyd's Textbook of Pathology*, 9th edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1991
- Bale M, Sotelo-Avila C. Maldevelopment of the thymus: 34 necropsy and 10 surgical cases, including 7 thymuses medial to the mandible. *Pediatr Pathol* 13:181–190, 1993
- Taterra D, Wong LM, Vikse J, et al. The prevalence and anatomy of parathyroid glands: a meta-analysis with implications for parathyroid surgery. *Langenbecks Arch Surg* 404:63–70, 2019
- Noussios G. Ectopic parathyroid glands and their anatomical, clinical and surgical implications. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 120:604–610, 2012
- De Felice M, Di Lauro RR. Thyroid development and its disorders: genetics and molecular mechanisms. *Endocr Rev* 25:722–746, 2004
- Noussios G, Anagnostis P, Goulis DG, et al. Ectopic thyroid tissue: anatomical, clinical, and surgical implications of a rare entity. *Eur J Endocrinol* 65:375–382, 2011
- Biddinger PW. Embryology and developmental lesions. In: *Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid*. Ed. Nikiforov YE, Biddinger PW, Thompson LDR. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2009, Chapter 2, pp. 11–28
- Metz O, Seethala RR, Asa SL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinoma of the thyroid gland. *College of American Pathologists (CAP)* 2019

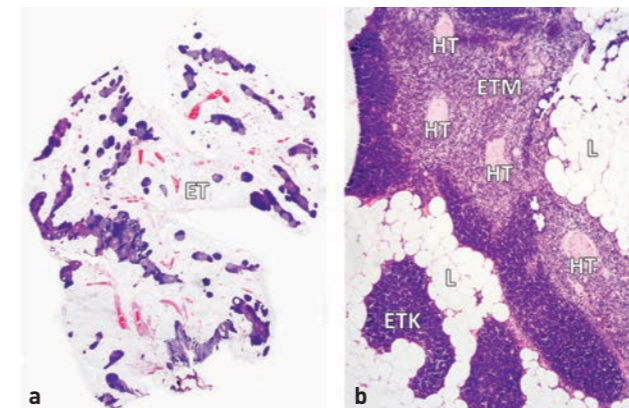
19. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J. World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of endocrine organs (4th ed.). IARC Press, Lyon, 2017
20. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol* 33:27–63, 2022
21. Ramieri MT, Gallo E, Marino M. Immunohistochemistry of normal thymus. In: *Atlas of Thymic Pathology*. Ed. Jain D, Bishop JA, Wick MR. Springer Nature Singapore Pte. Ltd., 2020, pp. 11–21
22. Cameselle-Teijeiro JM, Eloy C, Sobrinho-Simous M. Pitfalls in challenging thyroid tumors: Emphases on differential diagnosis and ancillary biomarkers. *Endocr Pathol* 31:197–217, 2020
23. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, et al. Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. *Mod Pathol* 33:1690–1701, 2022
24. Brierly JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Chr. UICC TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. Wiley Blackwell, John Wiley & Sons Ltd., UK, 2017
25. Meilinger-Dobra M, Remenár É, Fröhlich G, et al. Pajzsmirigy-mikrokarcinómás esetünk retrospektív áttekintése a 2001–2010 közötti időszakban. *Magy Onkol* 62:153–158, 2018
26. Bongiovanni M, Trimboli P, Rossi ED, et al. Diagnosis of endocrine disease: High-yield thyroid fine-needle aspiration cytology: an update focused on ancillary techniques improving its accuracy. *Eur J Endocrinol* 174:R53–R63, 2016
27. Cibas ES, Ali SZ. The 2017 Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. *J Am Soc Cytopathol* 6:217–222, 2017
28. Bak M, Péter I, Nyári T, et al. Pajzsmirigy-göbök vékonytű-aspirációs vizsgálata. A Bethesda-rendszer (2006) minőségbiztosítása. *Orv Hetil* 156:1661–1666, 2015
29. Járay B. Vékonytű-biopszia. In: *Pajzsmirigybetegségek az orvosi gyakorlatban*. Szerk. Lakatos P, Takács I. SpringMed Kiadó, Budapest, 2017, pp. 51–58
30. Varga I, Galfiova P, Jablonska-Mestanova V, et al. Some aspects of early development of the thymus: embryological basis for ectopic thymus and thyropharyngeal duct cyst. *Rev Arg Anat Clin* 3:22–33, 2011
31. Prabhu AV, Kale HA Bransletter BF 4th. Residual cervical thymus: A normal CT finding that may be present throughout patients' lives. *AJNR Am J Neuroradiol* 36:1525–1528, 2015
32. Escobar FA, Pantanowitz L, Picarsic JL, et al. Cytomorphology and sonographic features of ectopic thymic tissue diagnosed in paediatric FNA biopsies. *Cytopathology* 29:241–246, 2018
33. Ravikanth R. Ectopic cervical thymus in an adult: A rare presentation. *J Med Ultrasound* 30:45–46, 2022

34. Talmon GA, Lewis JE. Lymphocyte-depleted thymic remnants. A potential diagnostic pitfall in the evaluation of central neck dissections. *Am J Clin Pathol* 132:707–712, 2009
35. Mushtaque M, Naqash SH, Malik AA, et al. Papillary carcinoma thyroid with metastasis to ectopic cervical thymus. *World J Surg Oncol* 9:22, 2011
36. Marx A. The normal thymus. In: *Atlas of Thymic Pathology*. Ed. Jain D, Bishop JA, Wick MR. Springer Nature Singapore Pte. Ltd., 2020, pp. 1–10
37. Bódi IH, Minkó K, Prodán Zs, et al. A thymus szerkezete a XXI. század elején. *Orv Hetil* 161:163–171, 2019
38. A fej-nyaki terület szervei. In: *Langman orvosi embriológia*. 13. kiadás. Szerk. Sadler TW. Medicina Könyvkiadó, Budapest, 2018, 17. fejezet, pp. 315–342
39. Li F, Tao Y, Bauer G, et al. Unraveling the role of ectopic thymic tissue in patients undergoing thymectomy for myasthenia gravis. *J Thorac Dis* 11:4039–4048, 2019
40. Parilla M, Cipriani N. Cervical remnant thymus and intermixed ectopic thyroid tissue TTF-1. ASH Image Bank, Category: Lymph Node and Spleen: Reactive/infectious # 00062250, American Society of Hematology
41. Volante M, Hunt JL, Komminoth P, et al. Mixed medullary and follicular thyroid carcinoma. In: *World Health Organization (WHO) Classification of Tumours of Endocrine Organs*. Ed. Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, et al. 4th ed. WHO International Agency for Research on Cancer (IARC) Lyon, 2017, pp. 114–116
42. Thomas A, Mittal N, Rane SU, et al. Papillary and medullary thyroid carcinomas presenting as collision tumors: a case series of 21 cases at a tertiary care cancer center. *Head Neck Pathol* 15:1137–1146, 2021
43. Fagman H, Nilsson M. Morphogenetics of early thyroid development. *J Mol Endocrinol* 46:R33–R42, 2011
44. Nilsson M, Williams D. On the origin of cells and derivation of thyroid cancer: C cell story revisited. *Eur Thyroid J* 5:79–93, 2016
45. Bychkov A. Ectopic thyroid tissue. <https://www.pathologyoutlines.com/topic/thyroidheterotopic.html>
46. LiVolsi VA, Perzin KH, Savetsky L. Carcinoma arising in median ectopic thyroid (including thyroglossal duct tissue). *Cancer* 4:1303–1315, 1974
47. Iftikhar H, Ikram M, Nathan KR, et al. Papillary thyroid carcinoma within thyroglossal duct cyst: case series and literature review. *Int Arch Otolaryngol* 22:253–255, 2018
48. Thompson LDR, Herrera HB, Lau SK. A clinicopathologic series of 685 thyroglossal duct remnant cysts. *Head Neck Pathol* 10:465–474, 2016
49. Triantafyllou A, Williams DM, Angelos P, et al. Incidental findings of thyroid tissue in cervical lymph nodes: old controversy not yet resolved? *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273:2867–2875, 2016

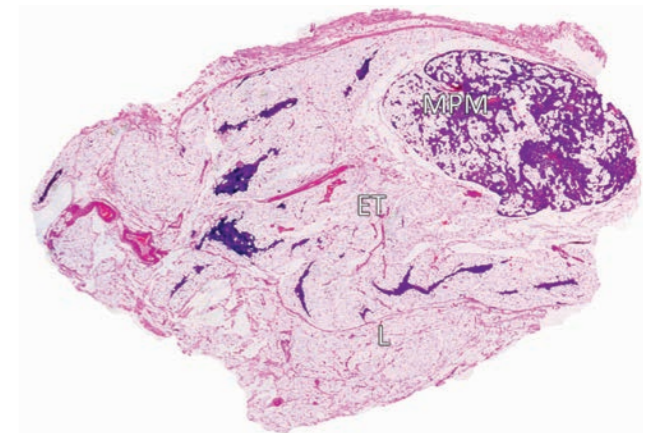
Kiegészítő ábrák



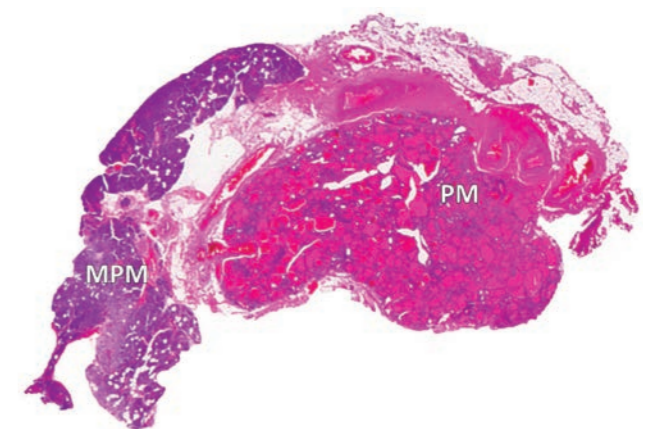
KIEGÉSZÍTŐ 1. ÁBRA. a) korai involúció jeleit mutató ektópiás timuszreziduum és mellette zsírszövetbe ágyazott mellékpajzsmirigy átnézeti szöveti képe (hematoxilin-eozin festés, 5x-ös nagyítás). b) Erősebb nagyítással nyaki ektópiás timuszreziduum részletének fénymikroszkópos képe (ETK: ektópiás timusz kortikális állomány, ETM: ektópiás timusz medulláris állomány, HT: Hassal-test, L: zsírsajt). Hematoxilin-eozin festés, 100x-os nagyítás. 2. táblázat, 14. eset



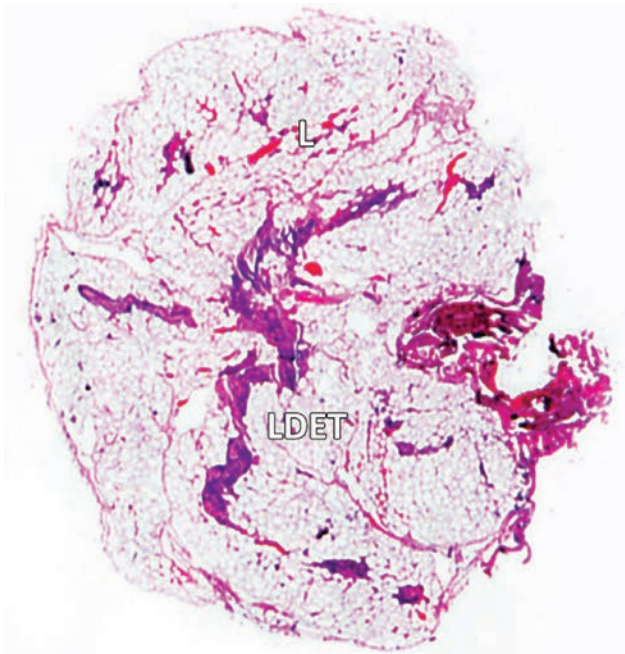
KIEGÉSZÍTŐ 2. ÁBRA. a) Zsírszövet-szaporulat jeleit mutató ektópiás timuszmaradvány átnézeti szöveti képe (hematoxilin-eozin festés, 5x-ös nagyítás). b) Nyaki ektópiás timuszreziduum részletének erősebb nagyítású fénymikroszkópos képe (ETK: ektópiás timusz kortikális állomány, ETM: ektópiás timusz medulláris állomány, HT: Hassal-test, L: zsírsajt). Hematoxilin-eozin festés, 100x-os nagyítás. 2. táblázat, 12. eset



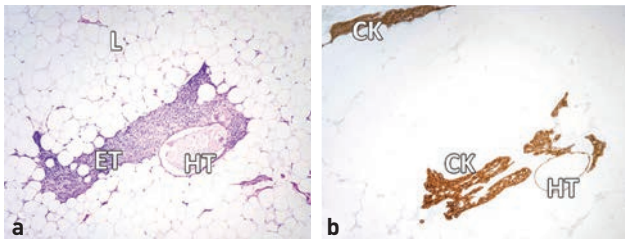
KIEGÉSZÍTŐ 3. ÁBRA. Nyaki involúció jeleit mutató ektópiás timuszreziduum és mellékpajzsmirigy komplex átnézeti szöveti képe (ET: ektópiás timusz, MPM: mellékpajzsmirigy, L: zsírsajt). Hematoxilin-eozin festés, 5x-ös nagyítás. 2. táblázat, 16. eset



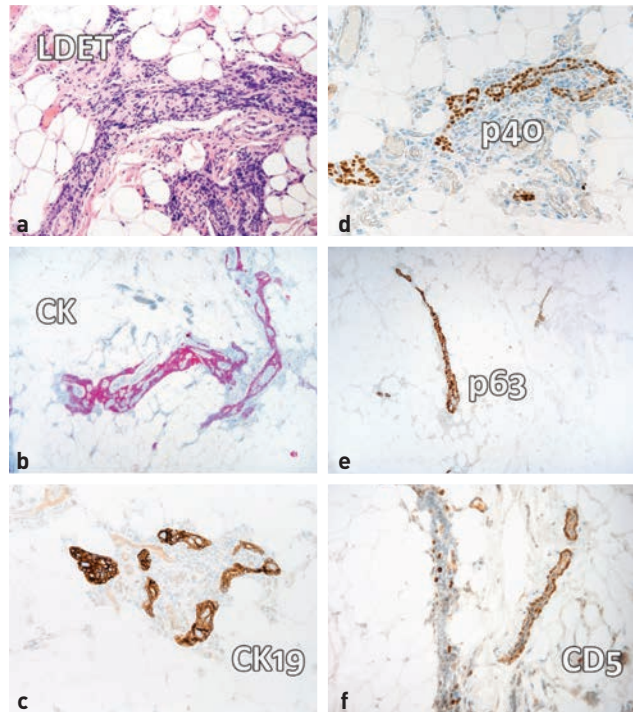
KIEGÉSZÍTŐ 4. ÁBRA. Nyaki ektópiás mellékpajzsmirigy és pajzsmirigy komplex átnézeti szöveti képe (MPM: mellékpajzsmirigy, PM: pajzsmirigy). Hematoxilin-eozin festés, 5x-ös nagyítás. 2. táblázat, 25. eset



KIEGÉSZÍTŐ 5. ÁBRA. Involúció jeleit mutató nyaki limfocitadeplációs ektópiás thímuszreziduum átnézeti szöveti képe (LDET: limfocitadeplációs ektópiás thímusz, L: zsírszövet). Hematoxilin-eozin festés, 5x-ös nagyítás. 2. táblázat, 11. eset



KIEGÉSZÍTŐ 6. ÁBRA. Limfocitadeplációs ektópiás thímuszreziduum fénymikroszkópos képe. Erősebb nagyításkor zsírszövetbe ágyazva noduláris megjelenésű, szolid, enyhén megnyúlt epitelioid sejtek szaporulata látható (LDET: limfocitadeplációs ektópiás thímusz, HT: Hassal-test, CK: citokeratin). CK immunhisztokémiai festés, hematoxilin magfestés, 100x-os nagyítás. 2. táblázat, 11. eset



KIEGÉSZÍTŐ 7. ÁBRA. Limfocitadeplációs ektópiás thímuszreziduum fénymikroszkópos képe, más látótér. Zsírszövetbe ágyazva itt is noduláris elrendezésű, szolid, enyhén megnyúlt epitelioid sejtek szaporulata látható (LDET: limfocitadeplációs ektópiás thímusz). a) Hematoxilin-eozin festés, b) a citoplazmában a pan-citokeratin pozitív reakcióját szaporulata látható (LDET: limfocitadeplációs ektópiás thímusz), c) citoplazmatikus CK19, d) nukleáris p40, e) p63 és f) CD5, a barna szín a pozitív festődést jelzi (immunhisztokémiai festés, hematoxilin magfestés, 100x-os nagyítás). 2. táblázat, 11. eset