

Genetikai tényezők vizsgálata a pajzsmirigy-rák kialakulásában

Doktori tézisek

Dr. Halászlaki Csaba

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Programvezető: Dr. Lakatos Péter, az MTA doktora, egyetemi tanár
Témavezető: Dr. Takács István, Ph.D., egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Reismann Péter, Ph.D., egyetemi tanársegéd,
Dr. Lócsei Zoltán, Ph.D., osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Tóth Miklós, az MTA doktora, egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kovács László, Ph.D., c. egyetemi docens,
Dr. Szücs Nikolette, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2015

1. Bevezetés

Az utóbbi évtizedben igen nagy figyelem terelődött a pajzsmirigy rosszindulatú betegségeire, mert az évente diagnosztizált új esetek száma igen jelentősen megnőtt. Ennek a legfőbb oka az lehet, hogy a modern rutindiagnosztika egyre kifinomultabb módszereket alkalmaz és ezek könnyebben hozzáférhetőek. Okok keresendők abban is, hogy a gyakoriság földrajzi különbségeket mutat. A csernobili nukleáris katasztrófa után napjainkban a fukushimai atomkatasztrófa ugyancsak a pajzsmirigydaganatokra irányította a figyelmet. Tekintettel a differenciált pajzsmirigy-tumorerősségére, illetve arra, hogy ezeknek a száma emelkedik, nagyon fontos a pajzsmirigy-rákok ismerete a gyakorló orvos számára a korai felismerés érdekében.

A molekuláris genetika egyre növekvő térnyerésének is köszönhető, hogy rohamosan gyarapodnak az ismereteink a pajzsmirigydaganatok kialakulásának a molekuláris szintű megértésében. Az utóbbi évtizedben zajló forradalom a molekuláris biológia terén segíti a daganatok gyógyítását. A modern orvostudományt is érinti az a tény, hogy a humán genom teljes szekvenciájának megismerésével egy új korszak kezdődött, a „post-genomiális” korszak, amelyre jellemző a nagyléptékű adatáramlás, a genetikai információ értelmezése és az új tudományos technológiák elterjedése. Előtérbe került a bioinformatika, melynek köszönhetően a kutatók korábban nem is sejtett összefüggésekre bukkanhatnak, és már nem a feltételezett gyanús géneket vizsgálják, hanem azokat, amelyek egy egészséges és egy beteg sejt genetikai profiljában eltérést mutatnak.

Napjainkban a legmegbízhatóbb vizsgálati eszköz a pajzsmirigy-göbök differenciáldiagnózisában a vékonytű-biopszia, de a minták 10-40%-ában nem lehet egyértelműen igazolni a fennálló malignitást. Ennek orvoslásában egyre nagyobb szerepet kap a genetikai mutációk kutatása.

Bármilyen alaposan is végezzük a preoperatív besorolást, lesznek esetek, amikor utólag derül ki, hogy a beavatkozás feleslegesen radikális volt, vagy éppen ellenkezőleg komplettáló műtétre lesz szükség.

2. Célkitűzések

A molekuláris genetika ma már sok kórkép esetében nélkülözhetetlen diagnosztikai eszköz. Az elmúlt évtizedben sikerült olyan mutációkat felderíteni, amelyek előfordulása gyakoribb egyes pajzsmirigydaganatokban. Munkánk során célul tűztük ki, hogy hazai mintákban jóindulatú pajzsmirigygöbökben több gént és génátrendeződést, mint lehetséges klinikai markereket azonosítsunk. A pajzsmirigyrák kialakulásában fontosnak gondolt genetikai tényezők vizsgálatával növelni kívántuk a diagnosztikus pontosságot. Emellett a génmutációk jelenléte jóindulatú göbökben előrevetítheti a rosszindulatú átalakulás lehetőségét, hozzájárulva annak eldöntéséhez, hogy melyik „hideg” göb műtéti eltávolítására van feltétlenül szükség. Nagy esetszámú, prospektív magyarországi vizsgálatunk során az alábbi szempontokra helyeztük a hangsúlyt:

1. Szomatikus BRAF génmutáció vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben, valamint a BRAF mutáció és a klinikai kimenetel kapcsolatának elemzése.
2. Szomatikus RAS géncsalád (HRAS, NRAS, KRAS) mutációinak vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben, valamint a RAS mutáció és a klinikai kimenetel kapcsolatának elemzése.
3. Szomatikus RET/PTC génátrendeződés vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben, valamint a RET/PTC átrendeződés és a klinikai kimenetel kapcsolatának elemzése.
4. Szomatikus PAX8/PPAR- γ génátrendeződés vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben, valamint a PAX8/PPAR- γ átrendeződés és a klinikai kimenetel kapcsolatának elemzése.
5. Több éves betegkövetés alapján a genetikai eltérések diagnosztikus eszközként való alkalmazásának biostatistikai elemzése.

3. Módszerek

3.1 Vizsgált betegek

A jelen tanulmányban 824 pajzsmirigygöb vizsgálatát végeztük el. A betegek az ország minden tájáról érkeztek a Semmelweis Egyetem I. számú Belgyógyászati Klinika, I. számú Sebészeti Klinika és II. számú Patológiai Intézet közös Aspirációs Citológia Szakrendelésére. Innen kerültek kiválasztásra azok a betegek, akik fizikális vizsgálat, laboratóriumi teszt és képalkotó vizsgálatok (ultrahang, szcintigráfia és CT) alapján a pajzsmirigy göbös megbetegedésében szenvedtek. A diagnózis felállítása minden esetben az érvényben lévő szakmai protokollok szerint, a klinikai tünetek, képalkotó vizsgálatok és hormonvizsgálatok eredményeinek birtokában történt.

A betegek pajzsmirigy „hideg” göbeiből vékonytű-biopsziával nyertük a vizsgálati mintákat. Az aspirációs citológia vizsgálatkor 779 (611 nő és 168 férfi, átlagéletkor $54,7 \pm 15,3$) „hideg göb” jóindulatúnak bizonyult, amit alátámasztott két, egymástól független, tapasztalt patológus szakorvos véleménye.

A citológiai vizsgálattal malignitást vagy kétes eredményt mutató göböket az I. Sebészeti Klinikán eltávolítottuk. Nem diagnosztikus értékű vagy nem elfogadható leletek esetében újabb vizsgálatra került sor a beválasztás előtt, vagy az érintett beteg nem került a vizsgálatba.

A vizsgálatot az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága hagyta jóvá (ETT-TUKEB 1160-0/2010-1018EKU). A vizsgálatba való beválasztás előtt valamennyi beteg részletes írásos és szóbeli tájékoztatásban részesült, majd írásos beleegyezésüket adták a részvételhez. A vizsgálatunkba négy év alatt összesen 779 pajzsmirigygöböt vett minta került. A mintagyűjtéssel párhuzamosan a megfigyelés és kapcsolatteremtés évente történt a 2010-es év végétől kezdve.

A vizsgált egyének egészségi állapotával kapcsolatos változások nyomon követését rendszeresen ismételt telefoninterjúk és orvosi vizitek formájában végeztük. A következő kérdéseket tettük fel az interjúk során:

1. Történt-e érezhető változás vagy romlás az állapotában a szöveti mintavétel (túbiopszia) óta?
2. Volt-e pajzsmirigyműtete a biopsziát követően?
3. Volt-e ismételt vagy újabb biopszia? (a fenti időpont óta)

A válaszok mellett rögzítettük a szövettani vagy citológiai eredményeket és a követés módját.

3.2 Nukleinsav izolálás

A mintavételi anyagokból a DNS-izolálás a Roche High Pure PCR template Preparation Kit (Roche, Indianapolis, IN, Amerikai Egyesült Államok) segítségével történt. A teljes RNS-t a Roche High Pure RNA Isolation Kittel (Roche) nyertük ki a mintákból. Minden esetben a cég által előírt protokollt használtuk. Az izolált RNS és DNS mennyiségét és minőségét NanoDrop spektrofotométerrel (Nanodrop Technologies, Montchanin, DE, Amerikai Egyesült Államok) ellenőriztük 260/280 nm hullámhossztartományon.

3.3 Szomatikus onkogén génmutációk vizsgálata

A BRAF gén 600-as kodon rs113488022 számú, a HRAS gén 61-es kodon rs28933406 számú, az NRAS gén 61-es kodon rs79057879 számú és a KRAS gén 12-es kodon rs118135424 számú, illetve 13-as kodon rs121913535 számú egy pontos nukleotid polimorfizmusát (SNP) vizsgáltuk. A DNS-mutációk fluoreszcens detektálásához Roche LightCycler készüléket használtunk (Roche LightCycler 2.0 Instrument). Mindegyik mutációhoz előre megtervezett primer párt és oligonukleotid próbákat alkalmaztunk. Az amplifikáláshoz felhasználtunk 1 µl izolált DNS-t, 0,5-0,5 µl-t mindkét primerből (TIB MOLBIOL Berlin), 0,5-0,5 µl-t mindkét hibridizációs próbából (TIB MOLBIOL Berlin), 1,5 µl vizet, 0,5 µl bovine serum albumin (BSA) (Sigma-Aldrich, St. Louis,

MO, Amerikai Egyesült Államok) és 5 µl JumpStartTaq ReadyMix PCR polymerase (Sigma-Aldrich) oldatot. A vizsgálatot a következő protokoll alapján végeztük: 5 percen át 95 °C-on történő denaturálás; 60 cikluson át 10 s 95 °C, 10 s 54 °C és 15 s 72 °C, majd a készülék által 40–80 °C között fluoreszcens jelzéssel detektált melting görbét elemeztük. A melting görbét a fluoreszcens jel hőmérséklet szerinti negatív deriváltjából (-dF/dT) határozta meg a szoftver. A módszer mutáció szenzitivitása 10% volt, ami azt jelenti, hogy minimum 10%-ot kell elérniük a mutáns allélt hordozó sejtek arányának a mintában. Mindezt a pozitív kontrollok hígítási során végzett vizsgálatokra alapoztuk.

3.4 Szomatikus onkogén génátrendeződések vizsgálata

A RET/PTC1, RET/PTC3, PAX8^{ex7}/PPAR- γ és PAX8^{ex9}/PPAR- γ génátrendeződéseket RNS-ből valós idejű polimeráz láncreakció (RT-PCR) technikával vizsgáltuk ABI Prism 7500 (Applied Biosystem by Life Technologies, Foster City, CA, Amerikai Egyesült Államok) rendszeren. Mintánként 10 µl RNS-t (250-300 ng) reverz transzkripció során cDNS-re fordítottunk 200 U SuperScriptIII RN-áz H reverz transzkriptáz (Invitrogen Life Technologies, Carlsbad, Kalifornia, Amerikai Egyesült Államok), 40 U RNaseOUT ribonukleáz-inhibitor (Invitrogen Life Technologies) és 2 µl random primer (Promega, Madison, WI, Amerikai Egyesült Államok) felhasználásával. A reakcióelegyet 37 °C -on egy órán át inkubáltuk. Génspecifikus TaqMan-próba alapú génexpressziós eljárást alkalmaztunk, ahol minden génspecifikus szett tartalmazott egy 5' irányú és egy 3' irányú primert, valamint egy fluoreszcens jelölő-molekulával ellátott próbát. A polimeráz láncreakció (PCR) 20 µl végtérfogatban zajlott, amely tartalma volt 2 µl cDNS, 10 µl TaqMan 2x Universal PCR Master Mix NoAmpErase UNG (Applied Biosystems by Life Technologies), 0,5 µl, validált génspecifikus, 2 pmol koncentrációjú hibridizációs TaqMan-próbák 20x (Applied Biosystems by Life Technologies), 40 pmol koncentrációjú primerek és 7,5 µl ultrapure víz. Minden gént 2-2 párhuzamos méréssel vizsgáltunk 96 lyukú lemezekben a következő protokoll szerint: első lépésként 2 perc inkubálás 50 °C-on, majd 10 perc denaturálás 95 °C-on, utána a PCR amplifikálás, amely 60 ciklusból állt. Az egyes ciklusok pedig a következőkből álltak: 15 s denaturálás 95 °C-on, 15 s anneálás 55 °C-on és 1 perc szintézis 60 °C-on.

3.5 Statisztika

Vizsgálatunkat kétféle torzítás terhelheti: az álpozitív és az álnegatív eredmények. Ennek megfelelően, a validitásnak két komponense van, a szenzitivitás és a specificitás.

A vizsgálat szenzitív, ha korrekten azonosítja a valóban pozitív betegeket, azaz kevés az álnegatív eredmény. Ez azt jelenti, hogy a vizsgálat szenzitivitása közel 100%-os. A vizsgálat specifikus, ha a nem beteg személyeket azonosítja korrekten, azaz kevés az álpozitív eredmény. Más szóval a vizsgálat specificitása közel 100%-os.

A szenzitivitáson és a specificitáson túlmenően, egy vizsgálat eredményességi mutatója a vizsgálat prediktív értéke.

A vizsgálat pozitív prediktív értéke megadja, hogy egy pozitív eredményű személy milyen valószínűséggel beteg. A negatív prediktív érték azt méri, hogy egy személy negatív eredményéből milyen valószínűséggel következik a betegségtől való mentessége.

Egy vizsgálat pontosságát ezért olyan szám fejezi ki, amely a valós (pozitív és negatív) eredmények arányát adja meg az összes kimenetelhez képest.

A statisztikai elemzéshez a MedCalc Statistical Software 11.5.0 programcsomagot használtuk. (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium) A választott szignifikancia szint minden esetben $p < 0,05$ volt.

4. Eredmények

4.1 Szomatikus BRAF génmutáció vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben

A BRAF génmutációt tekintve összesen 779 jóindulatú pajzsmirigygöb mintát vizsgáltunk, amelyből 611 származott nőtől és 168 pedig férfi betegről, az összes beteg átlagéletkora $54,7 \pm 15,3$ volt.

39 (5%) minta hordozta a BRAF defektusát. Kiinduláskor végzett aspirációs citológia vizsgálatkor az összes „hideg göb” jóindulatúnak bizonyult. A betegek egy éves követése alatt 727 (93%) göb volt jóindulatú, amiből 17 (2,3%) esetben detektáltunk BRAF mutációt. 52 (6,7%) malignus vagy praecancerosus betegség igazolódott aspirációs citológia vagy szövettani vizsgálat alapján. Ebben az 52 mintában 22 (42%) BRAF génmutációt találtunk.

Két év követés után 504 mintából 12 (2,4%) BRAF mutációt ismertünk fel. 474 (94%) benignus göbből 4 (<1%) volt BRAF pozitív. 30 (6%) rosszindulatú daganatot és follicularis adenomát vagy follicularis neoplasiat igazoltunk. Ebből 8 (26,7%) esetben volt pozitív a genetikai vizsgálat a BRAF mutációt tekintve.

A betegek három éves követése során 250 pajzsmirigycsomóból 4 (1,6%) BRAF mutációt azonosítottunk. 237 (94,8%) jóindulatú pajzsmirigygöb nem mutatott BRAF pozitivitást, ebből következik, hogy a maradék 13 (5,2%) pajzsmirigyrákban találtuk a 4 (30,8%) mutációt.

4.1.1 A BRAF mutáció és a klinikai kimenetel kapcsolatának elemzése

A betegek egy éves követése alatt a 22 (55%) BRAF mutációt a szövettanilag papillaris carcinomának (52-ből 40 minta) bizonyult esetekben fedeztük fel. 2 (4%) betegnél igazolódott follicularis carcinoma és 10 (19%) esetben egyéb (follicularis adenoma, anaplasticus és medullaris carcinoma), de ezekből a mintákból nem detektáltunk semmilyen genetikai elváltozást.

Két éves követés után mind a 8 (30,8%) BRAF pozitivitás papillaris daganatban volt kimutatható. 1 (3,3%) betegnél találtunk follicularis carcinomat és 3 (10%) esetben follicularis adenomát vagy neoplasiat.

A betegek három éves követése során 13 (100%) papillaris pajzsmirigy carcinoma került felfedezésre, ezekben detektáltunk 4 (30,8%) BRAF mutációt.

4.2 Szomatikus RAS géncsalád (HRAS, NRAS, KRAS) mutációinak vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben

A RAS géncsalád mutációinak esetében összesen 779 pajzsmirigygöb mintát vizsgáltunk, amelyből 168 származott férfitől és 611 pedig női betegről (átlagéletkor $54,7 \pm 15,3$). Összesen 9 HRAS, 23 NRAS és 1 KRAS mutációt találtunk (Σ 4,2%).

Kiinduláskor végzett aspirációs citológia vizsgálatkor az összes „hideg göb” jóindulatúnak bizonyult. A betegek egy éves követése alatt 727 (93%) göb volt jóindulatú, amiből 9 (1,2%) esetben HRAS, 22 (3%) esetben NRAS és 1 (<1%) esetben KRAS mutációt detektáltunk. 52 (6,7%) malignus vagy praecancerosus betegségből 1 (1,9%) hordozta a RAS – NRAS génmutációt.

Két év követés után 504 mintából 7 HRAS, 5 NRAS és 1 KRAS mutációt ismertünk fel (Σ 2,6%). 474 (94%) benignus göbből sikerült kimutatni ezt a 13 (2,7%) RAS mutációt. A 30 (6%) malignus vagy malignitásra gyanús elváltozás nem hordozta ezt a genetikai mutációt.

A betegek három éves követése során 250 pajzsmirigygyomóból 7 HRAS, 1 NRAS, 1 KRAS mutációt azonosítottunk (Σ 3,6%). 237 (94,8%) jóindulatú pajzsmirigygyomóból mutattuk ki az összes 9 RAS pozitivitást (3,8%), ebből következik, hogy a maradék 13 (5,2%) pajzsmirigygyomorban nem találtuk a RAS mutációt.

4.2.1 A RAS mutáció és a klinikai kimenetel kapcsolatának elemzése

A betegek egy éves követése alatt 1 (2,5%) NRAS mutációt igazoltunk 40 (77%) papillaris carcinomának bizonyult esetből. A szakirodalom szerint a follicularis carcinomában (FTC) gyakori RAS mutációt nem sikerült kimutatnunk egyik FTC-ből

sem, illetve follicularis adenomából sem. Sem a két év alatt, sem a három év alatt követett betegek esetében nem igazoltunk RAS pozitivitást mutató rosszindulatú pajzsmirigydaganatot.

4.3 Szomatikus RET/PTC génátrendeződés vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben

1 RET/PTC3 génátrendeződést igazoltunk az összes 779 pajzsmirigygöb mintából (611 nő és 168 férfi, átlagéletkor $54,7 \pm 15,3$).

Kiinduláskor végzett aspirációs citológia vizsgálatkor az összes „hideg göb” jóindulatúnak bizonyult. A betegek követése alatt 727 (93%) göb volt jóindulatú, amiből egy esetben sem találtunk RET/PTC átrendeződést. 52 (6,7%) malignus vagy praecancerosus betegségből 1 (1,9%) hordozta a génátrendeződést.

4.3.1 A RET/PTC átrendeződés és a klinikai kimenetel kapcsolatának elemzése

1 (2,5%) RET/PTC3 génátrendeződést detektáltunk a 40 (77%) papillaris pajzsmirigy carcinomából a teljes követést tekintve.

4.4 Szomatikus PAX8/PPAR- γ génátrendeződés vizsgálata benignus pajzsmirigygöbökben

A PAX8/PPAR- γ génátrendeződés esetében 779 pajzsmirigygöb mintát vizsgáltunk, amelyből 168 származott férfitől és 611 pedig női betegről (átlagéletkor $54,7 \pm 15,3$). Egy mintában sem sikerült PAX8/PPAR- γ génátrendeződést kimutatni.

4.5 Több éves betegkövetés alapján a genetikai eltérések diagnosztikus eszközként való alkalmazásának biostatistikai elemzése

4.5.1 Egy éves követés

A 779 pajzsmirigygöb mintából összesen 73 (9,4%) genetikai eltérést találtunk.

A betegek egy éves követése alatt 678 (87 %) göb volt jóindulatú, és a mutációkat tekintve ezek mind negatívak voltak. 52 (6,7%) malignus vagy praecancerosus betegség igazolódott aspirációs citológia és szövettani vizsgálat alapján. Ebből 24 (46,2%) esetben detektáltunk genetikai elváltozást. 28 (3,6%) rosszindulatú mintában nem találtunk genetikai eltérést. 49 (6,3%) genetikailag pozitív göb nem mutatott malignus elfajulást.

A vizsgálat szenzitivitása megegyezik a tumorok mutációs pozitivitásával: 46,2 %. A specificitás 93,3 %, a pozitív prediktív érték 32,9 % és a negatív prediktív érték 96 %. A molekuláris biológiai vizsgálat pontossága egy év után: 90,1 %. Leszűkítve a kört és csak a papillaris carcinomákat tekintve a vizsgálat szenzitivitása 60%-ra nő.

4.5.2 Két éves követés

504 mintából 26 (5,2%) genetikai elváltozást ismertünk fel.

A betegek két éves követése után 457 (90,7 %) szövet volt jóindulatú, és ezekben a genetikai vizsgálatok negatív eredményt adtak. 30 (6%) rosszindulatú daganatból 9 (30%) esetben volt pozitív a genetikai vizsgálat. 21 (4,2%) rákos göbben nem sikerült kimutatni genetikai változást, míg 17 (3,4%) pozitív minta nem vált rákossá.

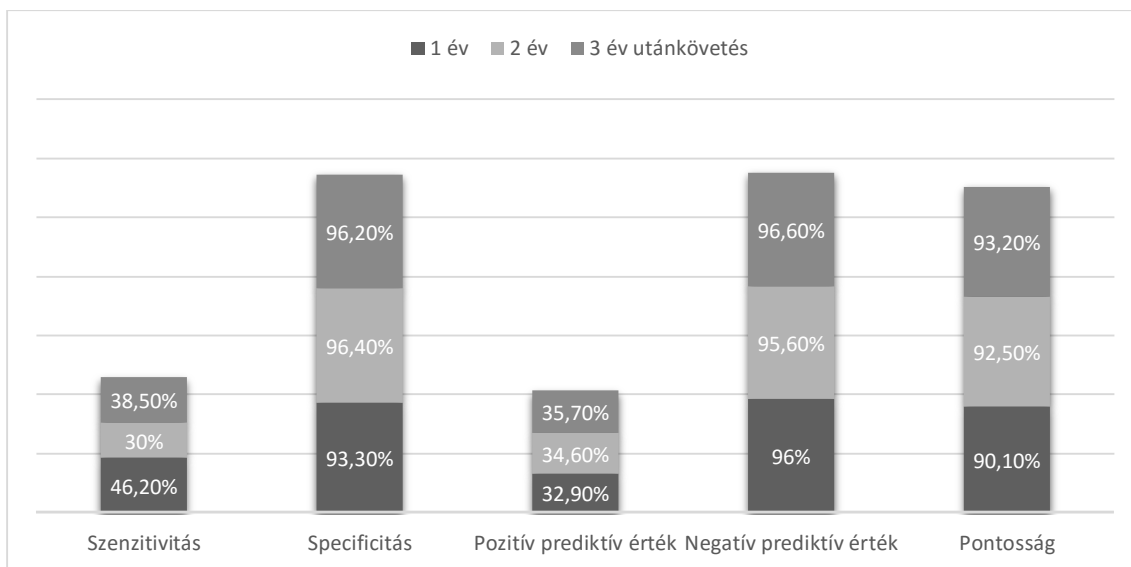
Szenzitivitás 30 %, specificitás 96,4 %, pozitív prediktív érték 34,6 % és a negatív prediktív érték 95,6 %. A molekuláris biológiai vizsgálat pontossága két év után: 92,5%. Papillaris carcinomák esetében a szenzitivitás 34,6%.

4.5.3 Három éves követés

250 pajzsmirigy-csomóból 14 (5,6%) mutációt azonosítottunk.

A betegek három éves követése során 228 (91,2%) benignus és mutációkra nézve negatív göböt találtunk. 13 (5,2%) papillaris carcinomából 5 (38,5%) esetben volt genetikai eltérés. 8 (3,2%) esetben a malignomákban nem detektáltunk genetikai mutációt, amíg 9 (3,6%) esetben a genetikai vizsgálat pozitív volt benignus göbökben. Szenszitivitás 38,5%, specificitás 96,2%, pozitív prediktív érték 35,7 % és a negatív prediktív érték 96,6%. A molekuláris biológiai vizsgálat pontossága három év után: 93,2 %.

A molekuláris genetikai vizsgálat statisztikai jellemzőit a következő összehasonlító ábra szemlélteti: (I. ábra)



I. ábra: Statisztikai jellemzők bemutatása a három éves követés alapján

5. Következtetések

A nagy esetszámú, longitudinális vizsgálatok eredményei alapján az alábbi megállapításokat tettük:

1. Nemzetközileg elsők között térképeztük fel a vékonytű aspiráció (FNAB) során vett pajzsmirigy „hideg” göbökben fellelhető szomatikus mutációk és génátrendeződések arányát.
2. Igazoltuk, hogy a pajzsmirigydaganatok kialakulásában fontos génelterések a citológiai jóindulatú pajzsmirigygöb mintákban megtalálhatóak.
3. Megállapítottuk, hogy a magyarországi, pajzsmirigygöb miatt vizsgált betegpopulációban a genetikai eltérések előfordulása közel megegyező azzal, amit napjainkban az irodalmi adatok mutatnak.
4. A mutációk megléte a jóindulatú léziókban előre jelezheti a rosszindulatú átalakulás lehetőségét, s ez alapjául szolgálhat egy új, a pajzsmirigygöböket érintő diagnosztikus és kezelési protokollnak.
5. A vizsgálatunk eredményei magas specificitást és erős negatív prediktív értéket igazoltak, így ezek alátámasztják, hogy a genetikai vizsgálat növelheti a diagnosztikus pontosságot.
6. A pajzsmirigygöbök rutin diagnosztikájában a kiemelkedő ultrahang vezérelt aspirációs citológiai vizsgálatot érdemes kombinálni a molekuláris genetikai vizsgálatokkal, ezáltal a kétes eredmények számát le lehet csökkenteni.

5.1. Új eredmények

1. Megállapítottuk, hogy a pajzsmirigy „hideg” göbökből vékonytű-biopsziával vett mintákban ugyanaz a génátrendeződés (RET/PTC) és ugyanazok a szomatikus mutációk (BRAF, RAS) mutathatók ki hazánkban, mint amelyeket a nemzetközi irodalomban közöltek, kivéve a PAX8/PPAR- γ átrendeződést.
2. Kimutattuk, hogy a pajzsmirigygöbök malignus transzformációját előre jelezhetik a vizsgált genetikai eltérések.
3. A magas specificitás és az erős negatív prediktív érték alapján igazoltuk, hogy a genetikai vizsgálat javítja a diagnosztikus pontosságot, ezért kiegészíti a pajzsmirigy aspirációs citológiai vizsgálatot.
4. Eredményeink alapján a negatív molekuláris teszt nagy biztonsággal zárja ki a malignus átalakulás lehetőségét, a pozitív genetikai vizsgálat pedig elősegítheti a műtéti indikáció felállítását.
5. Adataink alátámasztják azt az elképzelést, hogy a genetikai tényezők oki szerepet játszhatnak a pajzsmirigydaganatok kialakulásában.

6. Saját publikációs jegyzék

Az értekezéshez kapcsolódó publikációk:

Tobias B*, **Halaszlaki C***, Balla B, Kosa JP, Arvai K, Horvath P, Takacs I, Nagy Z, Horvath E, Horanyi J, Jaray B, Szekely E, Szekely T, Gyori G, Putz Z, Dank M, Valkusz Z, Vasas B, Ivanyi B, Lakatos P. (2015) Genetic Alterations in Hungarian Patients with Papillary Thyroid Cancer. Pathol Oncol Res, (2015.aug. 11., epub)

(*= a szerzők azonos mértékben vettek részt a cikk megszületésében)

Bakos B, Takacs I, Nagy Z, Kosa JP, Balla B, Tobias B, **Halaszlaki C**, Szili B, Lakatos P. (2013) Long term efficacy of radioiodine treatment in hyperthyroidism. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 121:494-497

Halaszlaki C, Lakatos P, Kósa PJ, Balla B, Járay B, Takács I. (2012) A pajzsmirigydagánatok genetikai háttere. Lege Artis Medicinæ, 22:9-16

Halaszlaki C, Takacs I, Butz H, Patocs A, Lakatos P. (2012) Novel genetic mutation in the background of Carney complex. Pathol Oncol Res, 18:149-152

Halaszlaki C, Takács I, Patócs A, Lakatos P. (2011) Új genetikai mutáció a Carney-komplex-betegség magyarországi esetének hátterében. Orv Hetil, 152:802-804

Tóbiás B, Balla B, Kósa PJ, Horányi J, Takács I, Bölöny E, **Halaszlaki C**, Nagy Z, Speer G, Járay B, Székely E, Istók R, Lakatos P. (2011) Szomatikus onkogén mutációk összehasonlító vizsgálata egészséges és tumoros pajzsmirigy-szövetmintákban. Orv Hetil, 152:672-677

Bakos B, Takács I, Ternai Z, Nagy Z, Kósa PJ, Balla B, Tóbiás B, **Halászlaki C**, Szili B, Lakatos P. (2011) A hyperthyreosisok radiojódkezelésének hosszútávú hatékonysága. Magyar Belorvosi Archívum, 64:289-293

Balla B, Kosa JP, Tobias B, **Halászlaki C**, Takacs I, Horvath H, Speer G, Nagy Z, Horanyi J, Jaray B, Szekely E, Lakatos P. (2011) Marked increase in CYP24A1 gene expression in human papillary thyroid cancer. Thyroid, 21:459-460

Az értekezéstől független publikációk:

Lengyel Z, Boer K, **Halászlaki C**, Nemeth Z. (2013) Diabetes daganatos betegségben. Magy Onkol, 57:177-181

Halászlaki C, Horvath H, Kiss L, Takacs I, Speer G, Nagy Z, Winternitz T, Dabasi G, Zalatnai A, Patocs A, Lakatos P. (2010) Verner-Morrison szindróma egy esete. Orv Hetil, 151:1111-1114

Lengyel Z, Vörös P, **Halászlaki C**, Mihály M, Németh C, Dolgos S, Hohmann Z. (2009) A szérumlipidszintek és a nephropathia diabetica korai stádiumának összefüggése 1-es típusú diabetes mellitusban. Hypertonia és Nephrológia, 13:287-289