

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS

ENDOKRIN DIAGNOSZTIKAI ÉS PROGNOZSZTIKAI FAKTOROK KLINIKAI ALKALMAZHATÓSÁGA – ÚTBAN A SZEMÉLYRE SZABOTT MEDICINA FELÉ

DR. MEZŐSI EMESE



**PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR
I. SZ. BELGYÓGYÁSZATI KLINIKA**

PÉCS, 2019

TARTALOM

1. Rövidítések jegyzéke	5
2. Bevezetés	7
2.1. Biomarkerek jellemzői, típusai	7
2.2. Biomarkerek mint prognosztikai tényezők	7
3. Prognosztikai tényezők vizsgálata Graves-Basedow-kórban	9
3.1. A Graves-Basedow-kór kezelésének kérdései	9
3.1.1. Kinél várható a hyperthyreosis kiújulása?	9
3.1.2. Mi várható a radiojód kezeléstől?	10
3.2. Célkitűzés.	11
3.3. Betegek és módszerek.....	11
3.3.1. A hyperthyreosis kiújulását befolyásoló tényezők a gyógyszeres kezelés elhagyása után Graves-Basedow-kórban.....	11
3.3.2. A pajzsmirigy tömeg hatása a radiojód kezelés hatékonyságára	12
3.3.3. Statisztikai elemzés.....	13
3.4. Eredmények	14
3.4.1. A tiroosztikus kezelés elhagyását követően a hyperthyreosis kiújulását befolyásoló tényezők.....	14
3.4.2. A pajzsmirigy tömeg hatása a radiojód kezelés hatékonyságára	16
3.5. Megbeszélés.....	18
3.5.1. A hyperthyreosis kiújulásának előrejelzése tartós tiroosztikus kezelés után.....	18
3.5.2. Az alacsony dóziszú radiojód kezelés eredményessége a pajzsmirigy tömeg függvényében.....	20
4. Diagnosztikai és prognosztikai tényezők vizsgálata differenciált pajzsmirigyrákban	23
4.1. A ^{99m} Tc-MIBI szcintigráfia szerepe a ^{99m} Tc-pertechnetát hideg göbök differenciáldiagnosztikájában	23
4.2. A differenciált pajzsmirigyrák nagy dóziszú radiojód kezelése után végzett SPECT/CT szerepe a korai rizikó besorolásban és a betegség kimenetelének előrejelzésében.....	24
4.2.1. A differenciált pajzsmirigyrák incidenciájának változása	24
4.2.2. A differenciált pajzsmirigyrák prognózisa.....	24
4.2.3. Rizikóbesorolás differenciált pajzsmirigyrákban.....	26
4.2.4. A terápiára adott válasz értékelése.....	30
4.2.5. Várható kimenetel a terápiára adott válasz függvényében.....	31
4.2.6. Változás a radiojód kezelés indikációjában	31
4.2.7. A SPECT/CT előnyei a nagy dóziszú radiojód kezelést követő képalkotásban	31
4.3. A thyreoglobulin értékek prognosztikai szerepe differenciált pajzsmirigyrákban	32
4.3.1. A thyreoglobulin mint tumormarker	32
4.3.2. Posztoperatív stimulált thyreoglobulin	32
4.3.3. Nem stimulált thyreoglobulin a követés során.....	33

4.4. Célkitűzés	34
4.5. Betegek és módszerek.....	34
4.5.1. ^{99m} Tc-MIBI szcintigráfiával vizsgált betegek klinikai adatai	34
4.5.2. Differenciált pajzsmirigyák miatt nagy dózisu radiojód kezelésen átesett, SPECT/CT-vel vizsgált betegek adatai.....	35
4.5.3. Betegadatok a thyreoglobulin prognosztikai szerepét értékelő vizsgálatban.....	39
4.6. Eredmények	44
4.6.1. Pajzsmirigy göbök vizsgálata ^{99m} Tc-MIBI szcintigráfiával.....	44
4.6.2. A nagy dózisu radiojód kezelést követően végzett SPECT/CT szerepe differenciált pajzsmirigyákban	47
4.6.3. A thyreoglobulin értékek prognosztikai szerepe a követés során	54
4.7. Megbeszélés.....	59
4.7.1. A ^{99m} Tc-MIBI szcintigráfia diagnosztikus haszna a ^{99m} Tc-pertechnetát hideg göbök vizsgálatban	59
4.7.2. A posztterápiás SPECT/CT, mint prognosztikai marker differenciált pajzsmirigyákban 61	
4.7.3. A thyreoglobulin értékek prognosztikai szerepe a DTC gondoza során.....	63
5. A folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriával mért kortizol prognosztikai szerepe kritikus állapotú betegekben	66
5.1. Kritikus állapotú betegekben észlelt hormonális eltérések	66
5.1.1. A mellékvese működés változása	66
5.1.2. Kortizol meghatározás folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrométerrel	68
5.1.3. Egyéb endokrin eltérések intenzív ellátást igénylő betegekben.....	68
5.2. Endokrin prognosztikai faktorok kritikus állapotú betegek esetén	70
5.3. Célkitűzések.....	71
5.4. Betegek és módszerek.....	71
5.4.1. Az LC-MS módszerrel történő kortizol mérés validálása.....	71
5.4.2. Kritikus állapotú betegek.....	73
5.4.3. Statisztikai értékelés	75
5.5. Eredmények	75
5.5.1. Új folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriás módszer bevezetése a kortizol meghatározására	75
5.5.2. Össz- és szabad kortizol mérés kritikus állapotú betegek esetén	77
5.6. Megbeszélés.....	86
5.6.1. Folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometriás módszer kidolgozása a kortizol meghatározására	86
5.6.2. A kortizol hasznos prognosztikai marker kritikus állapotú betegekben	86
6. A poszttraumás hypophysiselégtelenség kialakulásának előrejelzése.....	89
6.1. Poszttraumás hypophysiselégtelenség	89
6.1.1. Epidemiológia, osztályozás	89

6.1.2.	Patomechanizmus	89
6.1.3.	Prevalencia	89
6.1.4.	A hormonális eltérések dinamikusan változó jellege.....	90
6.1.5.	Rizikófaktorok	90
6.2.	Célkitűzés.	91
6.3.	Betegek és módszerek.....	92
6.3.1.	Betegadatok a hosszú távú endokrin követéses vizsgálatban	92
6.3.2.	Laboratóriumi vizsgálatok	94
6.3.3.	Betegadatok a korai klinikai és laborparamétereket értékelő vizsgálatban.....	95
6.3.4.	Statisztikai értékelés	97
6.4.	Eredmények	97
6.4.1.	Az agyalapi mirigy elégtelenség prevalenciája.....	97
6.4.2.	A hypophysiselégtelenségre hajlamosító tényezők.....	100
6.4.3.	A korai klinikai és laboratóriumi paraméterek szerepe a hypophysiselégtelenség kialakulásában súlyos agysérülés esetén.....	101
6.5.	Megbeszélés.....	104
7.	Új tudományos eredmények	108
8.	Az eredmények gyakorlati alkalmazhatósága	111
9.	Köszönetnyilvánítás	113
10.	Jegyzékek	115
10.1.	Irodalomjegyzék	115
10.2.	Az értekezés alapjául szolgáló közlemények.....	140
10.3.	Az értekezés tárgyköréhez kapcsolódó közlemények	141
10.4.	Egyéb közlemények	142
10.4.1.	Folyóiratcikkek	142
10.4.2.	Könyvfejezetek	148

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ACTH	adrenocorticotrophic hormone – adrenokortikotróp hormon
ANOVA	analysis of variance - varianciaanalízis
APACHE	acute physiology and chronic health evaluation
AUC	area under the curve – görbe alatti terület
BNP	brain natriuretic peptid – B-típusú natriuretikus peptid
CBG	corticosteroid binding globulin – kortikoszteroid kötő fehérje
CRH	corticotropin releasing hormone – kortikotróp stimuláló hormon
CT	computer tomography – komputer tomográfia
CV	coefficient of variation – variációs koefficiens
DTC	differentiated thyroid cancer - differenciált pajzsmirigyrák
EDH	epidural hemorrhage – epidurális vérzés
EIC	extracted ion chromatogram
ESI	electrospray ionisation
FC	free cortisol – szabad kortizol
FC0	szabad kortizol 0 órákor
FC24	szabad kortizol 24 órákor
FC48	szabad kortizol 48 órákor
FC6	szabad kortizol 6 órákor
FC96	szabad kortizol 96 órákor
FiO ₂	fraction of inspired oxygen – belégzett oxigén frakció
FNA	fine needle aspiration – vékonytű aspiráció
FSH	follicle stimulating hormone – follikulus stimuláló hormon
GCS	Glasgow Coma Scale – Glasgow kóma skála
GH	growth hormone – növekedési hormon
GHD	growth hormone deficiency – növekedési hormon hiány
GHI	growth hormone insufficiency – növekedési hormon elégtelenség
HPLC	high performance liquid chromatography – nagy teljesítményű folyadékkromatográfia
Htc	hematokrit
ICH	intracranial hemorrhage – koponyán belüli vérzés
ICP	intracranial pressure – koponyán belüli nyomás
ICU	intensive care unit – intenzív osztály
IGF-1	insulin-like growth factor-1- inzulinszerű növekedési faktor-1
IGFBP-3	insulin-like growth factor-binding protein 3 – IGF-kötő fehérje 3

IS	internal standard – belső standard
ITT	inzulin tolerancia teszt
LC-MS	liquid chromatography coupled mass spectrometry – folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrometria
LH	luteinizing hormone – luteinizáló hormon
LOD	limit of detection – kimutathatósági határérték
LOQ	limit of quantification – meghatározási határérték
MBq	megabecquerel
MIBI	metoxy-isobutyl-isonitril
OR	odds ratio - esélyhányados
PaO ₂	partial pressure of oxygen in arterial blood – parciális artériás oxigénnyomás
PBS	phosphate-buffered saline – foszfát pufferes sóoldat
PTH	post-traumatic hypopituitarism – koponyatraumát követő hypophysiselégtelenség
ROC	receiver operating characteristic
rT ₃	reverz trijód-tironin
SAH	subarachnoid hemorrhage – szubarachnoideális vérzés
SAPS	simplified acute physiology score
SDH	subdural hemorrhage – szubdurális vérzés
TBI	traumatic brain injury – traumás agysérülés
T ₃	trijód-tironin
T ₄	tiroxin
TC	total kortizol - összkortizol
TC0	összkortizol 0 órakor
TC24	összkortizol 24 órakor
TC48	összkortizol 48 órakor
TC6	összkortizol 6 órakor
TC96	összkortizol 96 órakor
Tc-99m	technécium-99m
TOF	time of flight
TRH	thyrotropin-releasing hormone – tirotropin serkentő hormon
TSH	thyroid-stimulating hormone – pajzsmirigy serkentő hormon
¹³¹ I	jód-131
²⁰¹ Tl	thallium-201

2. BEVEZETÉS

2.1. BIOMARKEREK JELLEMZŐI, TÍPUSAI

Az orvosbiológiai kutatások alapvető törekvése, hogy a betegségek kimenetelét előre jelezze. A diagnosztikus és terápiás eszköztárak jelentősen bővültek az elmúlt időszakban, ezért előtérbe került a betegek számára legkisebb megterhelést jelentő és legkevesebb mellékhatással bíró diagnosztikus és terápiás beavatkozások kiválasztása. Ez különösen igaz széles klinikai spektrummal rendelkező betegségek esetén, mint pl. a differenciált pajzsmirigyrák, ahol az általában jó prognózis mellett a magas rizikójú betegek kiemelése alapvető jelentőségű (1). A diagnosztika fejlődése és a prognózisbecslés kívánalma új fogalmak bevezetését eredményezte, ezeket átfogóan biomarkereknek hívjuk. A biomarker fogalmát 2001-ben a National Institute of Health munkacsoportja határozta meg: „A biomarker olyan tulajdonság, melyet objektíven lehet mérni, és amely indikátora lehet a normális biológiai folyamatoknak, patológiás folyamatoknak, vagy egy terápiára adott farmakológiai válasznak” (2). A megfogalmazás lehetőséget ad nagyon különböző paraméterek értékelésére a klinikai adatok, a laboratóriumi diagnosztika és a képalkotó eljárások területén (3). Diagnosztikus módszereink szinte sohasem tökéletesek, érzékenységgel, fajlagossággal, pozitív és negatív prediktív értékkel és diagnosztikus pontossággal jellemezhetőek. A biomarkerek egyik legfontosabb célja egy adott betegség diagnosztikája kapcsán a betegség valószínűségének növelése vagy csökkentése.

2.2. BIOMARKEREK MINT PROGNOZTIKAI TÉNYEZŐK

A betegség kimenetelét előrejelző paramétereket prognosztikai markereknek nevezik, amelyektől azt várják, hogy segítséget adjanak a betegség lefolyásának előrejelzésében, megjósolják a kimenetelt és segítsenek a személyre szabott hatékony terápia kiválasztásában (4). Vannak olyan előrejelző markerek is, amelyek egy adott gyógyszer hatékonyságát vagy várható mellékhatásait segítenek megbecsülni (5,6). A biomarkerek kifejlesztése és klinikai hasznosságának meghatározása során az első lépés az adott betegség és a biomarker közötti összefüggés felismerése (7). Ezt követően szükséges vizsgálni a marker diagnosztikai értékét, az adott betegség diagnosztikájában játszott szerepét, majd egészséges kontrollokon és betegeken igazolni a marker fajlagosságát (8). A biológiai marker prognosztikus szerepét további megerősítő vizsgálatokban nyeri el,

amikor a hosszú távú klinikai adatokkal való összevetésre is lehetőség nyílik (9,10). A legalaposabban vizsgált biomarkerek laboratóriumi tesztek. Prognosztikai faktorként azonban nagyon sok egyéb paraméter is használható (11). A klinikai adatok közül ide tartozhatnak a legegyszerűbbek is, például a beteg neme vagy életkora, a betegség fennállásának időtartama, egy adott szerv betegsége esetén, pl. a pajzsmirigy betegsége esetén a pajzsmirigy tömege. A korai diagnosztikai vizsgálatokban még nem álltak rendelkezésre laboratóriumi markerek, ezért a klinikai faktorok szerepét alaposan tanulmányozták, és jóval korábban megismertük őket, mint a később kifejlesztett, betegség-specifikus laboratóriumi markereket. Külön csoportot képeznek a képalkotó eljárások által nyújtott prognosztikus információk (12). A diagnosztikus képalkotó eljárások fejlődése során egyre újabb és újabb, nagy teljesítményű módszerek váltak elérhetővé. A differenciált pajzsmirigyrák kezelésének értékelésében ma ilyen csúcstechnológiának számít a nagydózisú radiojód kezelés után végzett SPECT/CT, amelyről azonban még nem állnak rendelkezésre hosszú távú követési adatok (13). A klinikai vizsgálatok elsődleges célja az adott módszer diagnosztikai és hosszú távú prognosztikai szerepének értékelése.

3. PROGNOZTIKAI TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA GRAVES-BASEDOW-KÓRBAN

3.1. A GRAVES-BASEDOW-KÓR KEZELÉSÉNEK KÉRDÉSEI

A Basedow-kór megfelelő jódeállapottságú vidékeken a hyperthyreosis leggyakoribb oka, kezelése azonban máig sem megoldott (14). Ezt tükrözi az Európában és Amerikában alapvetően különböző kezelési stratégia. Míg Európában az endokrinológusok többsége a gyógyszeres kezeléssel próbálkozik, Amerikában az ablatív céllal adott radiojód kezelést tartják a legmegfelelőbb eljárásnak (15). A radiojód kezelés során nem az euthyreosis elérésére törekednek, a cél a recidíva elkerülése, akár a gyakori hypothyreosis árán is. A jól beállított hypothyreosis a későbbiekben nem jelent gondot, míg az újabb recidívák jelentős megterheléssel járnak a beteg számára és gyakori ellenőrzést igényelnek. A sebészi kezelés az egész világon háttérbe szorult, különleges esetekben alkalmazható (fiatal beteg nagy strómával, hideg göb Basedow-kórral, terhesség tervezése, súlyos endocrin orbitopathia) (16).

A gyógyszeres kezelés dózisát, időtartamát illetően számos séma látott napvilágot, gold standard azonban nincsen (17). A hyperthyreosisban szenvedő betegek egyedi módon válaszolnak a tireosztikus kezelésre, ami gyakori ellenőrzést és dózismódosítást, egyéni terápiatervezést tesz szükségessé. A gyógyszeres kezelés legnagyobb problémája azonban az, hogy megfelelően vezetett terápia esetén sem mondható meg, kiknél recidívál a hyperthyreosis a kezelés elhagyása után (18). Európában átlagosan 50%-ban kell számítani a betegség kiújulására, mely az esetek többségében a kezelés felfüggesztését követő első évben bekövetkezik, de a beteg később sem védett a recidíva lehetőségétől (19).

3.1.1. KINÉL VÁRHATÓ A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSA?

A recidíva gyakoriságát egyik terápiás sémával sem sikerült csökkenteni. A ma leginkább követett terápiás protokoll másfél éves tireosztikus kezelést javasol, melyből a beteg legalább egy éven át euthyreoid legyen. Az egy évnél rövidebb kezelés nagyobb relapszus rátát eredményezett (20). A 18 hónapot meghaladó kezelési idő nem járt további előnnyel (21,22). Nem váltotta be a reményeket a nagyobb adagú tireosztikus kezelés alkalmazása sem. Ilyenkor a tireosztikus szer mellé L-thyroxint adnak az euthyreosis biztosítására (block-replace regimen) (23). Ezen terápiás próbálkozás elve az volt, hogy

a pajzsmirigy nyugalomba helyezése talán csökkenti az autoantigén felszabadulását és az immunrendszer válaszkészségét.

Az igen magas recidíva arány háttérében kétségtelenül az áll, hogy a tireosztatikus kezelés alapvetően nem befolyásolja a betegség alapját képező autoimmun reakciót. A thionamid származékok immunszuppresszív hatása felmerült, de nem rendelkezünk meggyőző in vivo bizonyítékokkal (24). A pajzsmirigy ellenes autoimmunitás mérésére ezért ismételt próbálkozások történtek. Rutinná vált a klinikai gyakorlatban a TSH receptor ellenes antitest meghatározása (TRAK) (25). Sok szakember a tireosztatikus kezelés felfüggesztését is a TRAK titertől teszi függővé. Ha a TRAK pozitív, a recidíva nagy valószínűségű, ilyenkor a gyógyszeres kezelés folytatása vagy ablatív terápia javasolt. Negatív TRAK érték esetén azonban sajnos nem mondható meg, hogy a betegség recidivál, vagy nem. Ezért a recidíva lehetőségét a klinikai kép alapján is próbálták felmérni. A recidíva vonatkozásában általánosan elfogadott a nagy strúma és a pozitív TRAK titer prediktív értéke, de egyes tanulmányok a férfi nem, a fiatal életkor, a dohányzás és az endokrin orbitopathia társulásának jelentőségét is hangsúlyozták (19).

3.1.2. MI VÁRHATÓ A RADIOJÓD KEZELÉSTŐL?

A pajzsmirigy túlműködés kezelésében a radiojód alapvető terápiás eljárás (26,27). A kezelés optimális módját illetően azonban évtizedek óta vita zajlik a szakemberek között: vajon a számított, vagy az állandó dózis a megfelelő módszer. Sok centrumban egyéni dózisszámolást alkalmaznak, ahol a tervezett elnyelt dózis 50 és 200 Gy között változik (28-31). Más szakemberek a perzisztáló hyperthyreosis magas aránya miatt az állandó dózisu kezelést részesítik előnyben (32-34). A dózis emelésével azonban a betegek egy része továbbra is hyperthyreoticus marad, a hypothyreosis arány pedig fokozatosan növekszik. Standard 555 MBq radiojód alkalmazásával a kezelés a betegek 29%-ában sikertelen volt (35).

Korábbi közlemények már felhívták a figyelmet a pajzsmirigy tömeg és a radiojód kezelés eredményessége közötti kapcsolatra (31,36). Ugyanakkor a tömegtől függő kezelési siker és az elnyelt dózis közötti összefüggés tisztázatlan az irodalomban (30,37). Peters és mtsai a Basedow-kór által okozott hyperthyreosis kezelésére ezért az elnyelt dózis emelését javasolták 100 Gy-ről 200 Gy-re (30).

3.2. CÉLKITŰZÉS

- a. Vizsgáltuk, hogy a több éves tireosztatikus terápia befolyásolja-e Graves-Basedow-kórban a recidíva valószínűségét.
- b. Célunk volt a hyperthyreosis kiújulását jelző klinikai kockázati tényezők azonosítása hazai betegcsoportban.
- c. Vizsgáltuk a pajzsmirigy tömeg hatását Graves-Basedow-kórban az alacsony dózisú radiojód terápia eredményességére.

3.3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.3.1. A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK A GYÓGYSZERES KEZELÉS ELHAGYÁSA UTÁN GRAVES- BASEDOW-KÓRBAN

A dél-dunántúli régióban a radiojód kezelés évekig korlátozottan volt hozzáférhető és egyéni orvosi mérlegelés alapján számos Basedow-kórban szenvedő beteg másfél évet lényegesen meghaladó, tartós tireosztatikus kezelésben részesült. Munkánkban retrospektíven értékeltük a PTE KK I. sz. Belgyógyászati Klinika endokrin járóbeteg rendelésén 2004. december és 2005. december között gondozáson megjelenő Basedow-kórban szenvedő betegek adatait. A vizsgálatba azokat a betegeket vontuk be, akik legalább egy éven keresztül tireosztatikus kezelésben részesültek és a gyógyszert már minimum 2 hónapja elhagyták. Ezeket a feltételeket 73 beteg teljesítette: 20 férfi és 53 nő, a Basedow-kór diagnózisának idején átlagéletkoruk 47 év (15-77 év) volt. A tireosztatikus kezelés medián ideje 3,59 (minimum 1, maximum 10) év. Dózistitrálás alapján a szükséges legkevesebb gyógyszeradagot 43 beteg kapta (30 Metothyrinnel, 13 Propycillel kezelt), 30 beteg pedig kombinált kezelésben részesült (thyreostaticum + L-thyroxin).

A pajzsmirigy méretének és göbösségének meghatározásakor az ultrahang vizsgálat eredményére támaszkodtunk.

A pajzsmirigy működés és a TSH receptor elleni antitest titer meghatározására a következő módszereket használtuk: TSH, fT₄, fT₃: Immunoluminometriás assay, Abbott Diagnostics, Architect 8200 (USA), TRAK Immunoluminometriás, rekombináns humán TSH receptort használó assay, B.R.A.H.M.S. Diagnostica GmbH, (Németország).

3.3.2. A PAJZSMIRIGY TÖMEG HATÁSA A RADIOJÓD KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁRA

Az alacsony dóziszú radiojód kezelés hatását elemző vizsgálatban a Debreceni Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán kezelt 105 Basedow-kórban szenvedő beteg vett részt, 86 nő és 19 férfi, átlag életkor 49 ± 12 (23-80) év. A vizsgálat időtartama 30 hónap volt. A Basedow-kór diagnózisa a klinikai adatokon, az ultrahangos és szcintigráfias eredményen és a TSH receptor elleni antitest pozitivitáson alapult. Az antitest 102 betegnél volt pozitív. Azon betegeknél, akiknél a TRAK negatív volt, az anti-TPO antitest pozitivitás mutatta az autoimmun eredetet. Kilenc betegnek (8,5%) szignifikáns ophtalmopathiája volt. A bevont betegek a radiojód kezelést megelőző 4 hónapban nem részesültek tireosztatikus kezelésben. A betegek 19%-a (20 eset) az első hyperthyreoticus epizódra kapta a kezelést, 81% (85 beteg) pedig a hyperthyreosis kiújulására. Megelőzően 5 beteg részesült már radiojód kezelésben, és egynek volt strumectomiája. Kizárási feltételnek tekintettük a pajzsmirigy képzővizsgálatokkal kimutatott göbösségét. A kezelés eredményét 6 hónappal és 93 esetben egy évvel a radiojód adása után értékeltük (12 esetben az egy éves ellenőrzés eredménye nem volt elérhető). Az ellenőrző vizsgálatok során kezelés nélkül történt TSH, fT₄, fT₃ meghatározás. A kezelést sikeresnek tekintettük, ha a hyperthyreosis megszűnt, tehát a hypothyreosis kialakulása is sikeres kezelésnek számított. Ha a hyperthyreosis súlyos tüneteket okozott, a radiojód alkalmazása után egy héttel megengedett volt a tireosztatikus kezelés átmeneti folytatása. Tireosztatikus kezelés 23 esetben történt, melyet a radiojód kezelés után 7 nap és 12 hét között kezdtek el, és négy hónapig folytattak, a klinikai állapottól függően.

A radiojód dózis számításához a pajzsmirigy tömegét a szcintigráfias kép alapján becsültük, a pajzsmirigy kétdimenziós képen automata kontúr-érzékelő programmal jelöltük ki a ROI-t. A tömeg becslésére a következő formula szolgált (38):

$$m = A \cdot L \cdot 0,4 \frac{g}{cm^3}$$

ahol **m** a pajzsmirigy tömege (g), **A** a szcintigráfian a pajzsmirigy területe (cm²), **L** a lebenyek átlagos hossza (cm), **0,4 g/cm³** állandó.

A betegek átlagos pajzsmirigy tömege 53 ± 29 g (15-192 g) volt. A radiojód felvétel és kinetika mérésére a betegek 1,5 MBq radiojódot kaptak, 24 órás és 5-7 napos felvételi értéket mértünk.

A radiojód aktivitás számítása a következő egyenlettel történt:

$$A = \frac{D \cdot m}{U_{24h} \cdot T_{eff}} \cdot 25 \frac{MBq \cdot day \cdot \%}{Gy \cdot g}$$

A: aktivitás (MBq), **D:** elnyelt dózis (Gy), **m:** tömeg (g), **U_{24h} :** 24 órás jódfelvétel, **T_{eff} :** effektív felezési idő (nap), **25 (MBq*nap*%/Gy/g):** állandó.

A korábbi megfigyelések megerősítése céljából teszteltük azt a lehetőséget is, amikor a szükséges radiojód aktivitást csak a késői jódfelvételi érték alapján számoljuk, és meghatároztunk egy egyszerűsített harmadik egyenletet, amely a legnagyobb egyezést mutatta az előző formulával:

$$A = \frac{D \cdot m}{U_7} \cdot k$$

A: aktivitás (MBq), **D:** elnyelt dózis (Gy), **U_7 :** jódfelvételi érték a 7. napon, **k** (MBq/g/Gy/%): állandó.

A pajzsmirigy tömeg alapján a betegeket három csoportba osztottuk:

1. csoport - normális pajzsmirigy tömeg (≤ 30 g)
2. csoport - mérsékelten nagyobb pajzsmirigy (31-50 g)
3. csoport - nagy pajzsmirigy (> 50 g)

Az 1. csoportba 19, a 2.-ba 40, a 3. csoportba pedig 46 beteg tartozott. Az első két csoport betegei valamennyien 70 Gy elnyelt dózist kaptak. A nagy golyvával rendelkező betegek (az átlagos pajzsmirigy tömeg 76 g volt) pedig a vizsgálat első időszakában 70 Gy-t kaptak (17 beteg), majd az eredmények értékelését követően a vizsgálat második szakaszában a tömegtől függően növeltük az elnyelt dózist 80, 90, ill. 100 Gy-re, attól függően hogy a pajzsmirigy tömeg 50-65 g, 65-80 g, vagy > 80 g volt.

3.3.3. STATISZTIKAI ELEMZÉS

A betegcsoportok statisztikai értékelése során Student-féle t-próbát, ANOVA-t, χ^2 -próbát és lineáris regresszió elemzést használtunk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.4. EREDMÉNYEK

3.4.1. A TIREOSZTATIKUS KEZELÉS ELHAGYÁSÁT KÖVETŐEN A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSÁT BEFOLYÁSOLÓ TÉNYEZŐK

A tartós tireosztatikus kezelés értékelésekor a betegek medián követési ideje a gyógyszeres kezelés felfüggesztését követően 11 (9-12,25) hó volt. Tíz betegnél a gyógyszeres kezelés megszakítására perzisztáló hyperthyreosis miatt került sor, nyolc esetben radiojód kezelésre, 2 betegnél műtetre volt szükség. Huszonnyolc beteg hyperthyreosisa kiújult (5 férfi és 23 nő, átlagéletkor 43,6 (19-77) év. Harmincöt betegnél a fenti követési idő alatt nem észleltünk recidívát (13 férfi és 22 nő, átlagéletkor 50,2 (15-77) év. A recidíva adatait az **1. táblázat**ban foglaltuk össze. A medián 11 hónapos követési idő alatt a betegek mindössze 48%-a maradt euthyreoid, 38%-nál kiújult, 14%-nál perzisztált a hyperthyreosis (összesen 52%).

1. táblázat A betegek demográfiai és kezelési adatai a kiújulás függvényében

	Esetszám	Férfi/nő	Életkor	A kezelés ideje (év) átlag (min.-max.)
Perzisztálás	10 (14%)	2/8	46,3 év	3,7 (1-8)
Kiújulás	28 (38%)	5/23	43,6 év	3,75 (1-10)
Normális működés	35 (48%)	13/22	50,2 év	3,4 (1-9)

Az irodalmi adatokkal ellentétben betegeink között a férfiak nem voltak kedvezőtlen helyzetben a recidíva szempontjából. Az átlagéletkor nem különbözött szignifikánsan a csoportok között, bár megközelítette a szignifikanciát ($p=0,053$ illetve $p=0,08$, t-próba). Ezért 40 év alatti és feletti csoportra bontva is megvizsgáltuk az életkor szerepét a recidíva szempontjából és ekkor a betegség kezdetén negyven év alattiak nagyobb recidíva hajlamát észleltük (65% vs. 46%, $p<0,001$).

A kezelési idő szempontjából nem találtunk különbséget a csoportok között. Eredeti kérdésünknek megfelelően tovább vizsgáltuk a kezelési idő jelentőségét. Két csoportra bontottuk a betegeket és összehasonlítottuk a recidívát az 1-2 évig illetve a 2 évnél tovább kezelt betegek között. A két évnél tovább, átlagosan 4,6 évig kezelt Basedow-kóros betegek ($n=48$) között a recidíva arány ugyanolyan magasnak bizonyult (54%), mint a két

évnél rövidebb ideig kezelt csoportban (n=25, 48%). A két csoport között nem volt különbség az életkor, a nemi megoszlás, a pajzsmirigy méret, göbösség és a TRAK érték vonatkozásában.

Betegeink közül 43 csak tireosztatikumot kapott, 30 pedig kombinált kezelésben részesült, a Metothyrin vagy Propycil mellé L-thyroxint is szedett, így a tireosztatikum adagja a minimálisan szükséges dózisonál nagyobb volt. A kombinált kezelésben részesülők ritkábban recidiváltak (37% vs. 63%, $p < 0,001$).

Propycillel kezelt beteg viszonylag kevés volt (16 beteg), a Metothyrin és a Propycil kezelés eredménye a recidíva vonatkozásában nem különbözött ($p=0,09$).

Az UH vizsgálat 47 betegnél nem mutatott göböt a pajzsmirigyben, 16 betegnél 1 cm-nél kisebb göb(ök)re derült fény, 12 betegnek pedig 1 cm-nél nagyobb göbe volt. A pajzsmirigy göbössége nem volt hatással a hyperthyreosis kiújulására ($p=0,38$), a pajzsmirigy mérete azonban egyértelmű befolyással bírt, a nagy strúma az irodalmi adatokkal egyezően növelte a recidíva esélyét ($p=0,009$).

A tireosztatikus kezelés felfüggesztésekor 49 betegnél történt TRAK meghatározás. A TRAK érték vonatkozásában a recidiváló és nem recidiváló csoport nem különbözött ($p=0,18$), a perzisztáló hyperthyreosis csoportban azonban a TRAK emelkedett volt. Az emelkedett TRAK érték pozitív prediktív értéke jónak bizonyult, a negatív TRAK negatív prediktív értéke azonban nem volt használható. A súlyos, kezelést igénylő endokrin ophthalmopathiás betegek (6 beteg) valamennyien recidiváltak vagy perzisztáltak a betegségük. Társuló autoimmun betegség (egy Addison-kór, egy SLE és két 1. típusú diabetes mellitus) szintén recidívát eredményezett. Hat betegnél észleltünk a kezelés elején Metothyrin allergiát, közülük ötnél relapszus alakult ki.

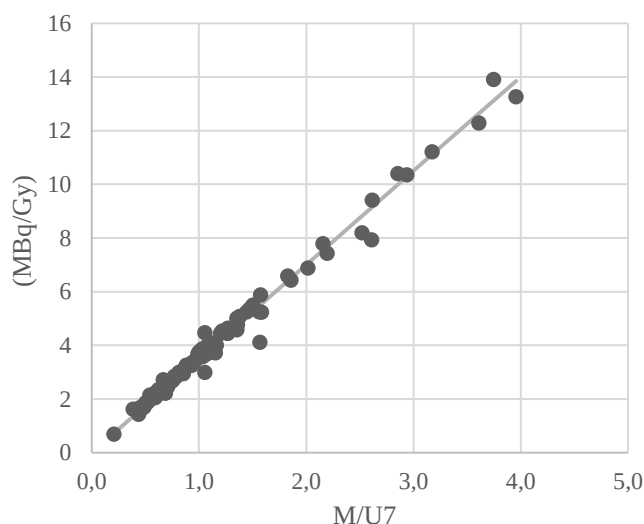
A hyperthyreosis a betegek 32%-ában 3 hónapon belül, 82%-ában egy éven belül recidivált, a medián recidíva idő 6 hónap volt. A recidíva esélyét növelő, valamint nem befolyásoló tényezőket az **2. táblázatban** foglaltuk össze.

2. **táblázat** Graves-Basedow-kórban a hyperthyreosis recidíva előrejelzése céljából vizsgált tényezők

Recidíva esélyét fokozza	Recidíva esélyét nem befolyásolja
40 évnél fiatalabb életkor	Nem
Nagy strúma	Pajzsmirigy göbössége
Tireosztatikus kezelés módja	Kezelés ideje 2 éven túl
Pozitív TRAK	Negatív TRAK
Társuló autoimmun betegség	
Endokrin orbitopathia	
Metothyirin allergia	

3.4.2. A PAJZSMIRIGY TÖMEG HATÁSA A RADIOJÓD KEZELÉS HATÉKONYSÁGÁRA

A tömeg szerint alkotott csoportok nem különböztek a jódfelvételben és a biológiai felezési időben. A jódfelvétel kinetikája azonban nagy egyéni variabilitást mutatott, az effektív felezési idő $5 \pm 1,2$ (2-7 nap) volt. Az effektív felezési idő nem volt előre jelezhető a klinikai paraméterek alapján, egyedül a késői jódfelvétel határozta meg. Az átlagos radiojód dózis 315 ± 233 (50-1390) MBq volt. Bockisch és mtsai közleményével egyezően (39) szoros korrelációt találtunk az aktivitás/dózis, és a tömeg/7 napos felvételi érték között ($r=0,99$) (**1. ábra**).

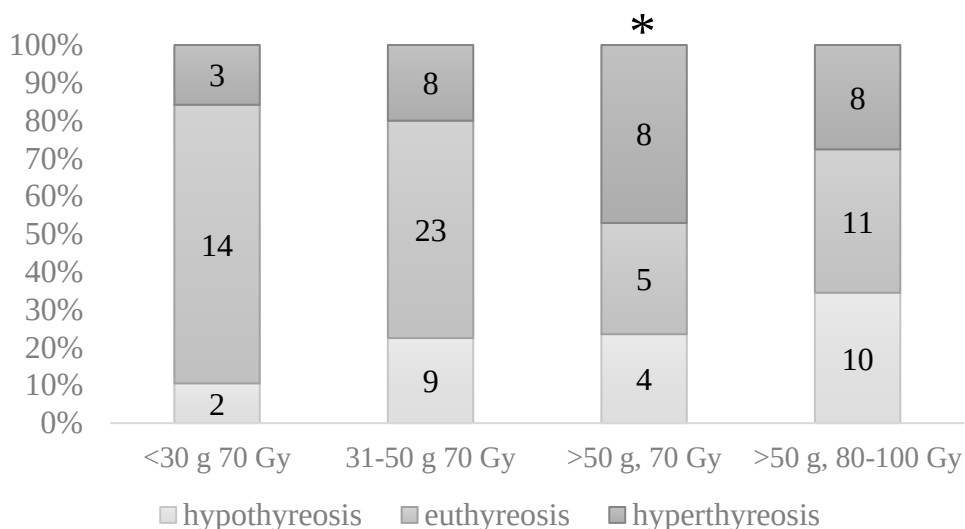


1. **ábra** Az aktivitás/dózis, és a tömeg/7 napos felvételi érték összefüggése ($r=0,99$),

$$k = 3.50 \frac{\text{MBq}}{\text{g} \cdot \% \cdot \text{Gy}} \left(= 0.946 \frac{\mu\text{Ci}}{\text{g} \cdot \% \cdot \text{rad}} \right)$$

A vizsgálat megerősíti, hogy az egyetlen késői mérés teljes mértékben helyettesíteni tudja a 24 órás felvétel és az effektív felezési idő mérését.

A betegek pajzsmirigy működését 6 hónappal a radiojód kezelés után az **2. ábra** mutatja.

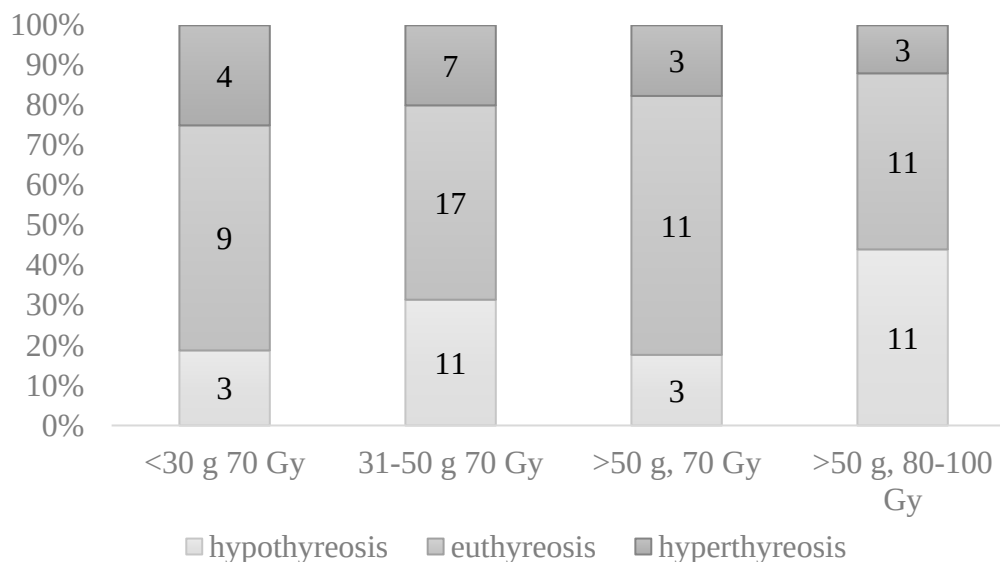


* A >50 g-os pajzsmirigy tömegű, 70 Gy-vel kezelt csoportban szignifikánsan rosszabb volt a hyperthyreosis megszűnésének aránya ($p < 0,05$)

2. ábra A betegek pajzsmirigy működése 6 hónappal a radiojód kezelés után (n=105)

A normális méretű és mérsékelten nagyobb pajzsmiriggyel bíró betegek esetén (1. és 2. csoport) a hyperthyreosis megszűnt 48/59 (81%) esetben. Euthyreosist 37 betegnél (62%) sikerült elérni, hypothyreosist 11 esetben (19%) észleltünk. A két csoport között nem volt különbség. Ugyanakkor, ha 70 Gy elnyelt dózist alkalmaztunk a nagy golyvákra is, a 6 hónapos sikerarány 9/17-re (57%, $p < 0,05$) csökkent. (3A csoport). A betegek 24%-a vált hypothyreoiddá (4/17). Ha az elnyelt dózist a nagy golyvák esetében 80-100 Gy-re emeltük, a hyperthyreosis megszűnését a betegek 72%-ban észleltünk (3B csoport), a kis, közepes és nagy pajzsmiriggyű betegek kezelésének eredményessége között megszűnt a szignifikáns különbség. A módosított dózisszámolással az egész betegcsoportra számított 6 hónapos sikerarány 78% volt, a hypothyreosis arány pedig 24% (88 beteg). Egy évvel a radiojód kezelés után nem volt szignifikáns különbség a csoportok között (**3. ábra**).

Ez alapján úgy látszik, hogy ha a nagy golyvára is 70 Gy elnyelt dózist alkalmazunk, a hyperthyreosis megszűnésének ideje hosszabb, mint 6 hónap, ami a beteg számára kedvezőtlen. Ebben az esetben indokoltnak látszik az elnyelt dózis emelése.



3. ábra A betegek pajzsmirigy működése egy évvel a radiojód kezelés után (n=93)

3.5. MEGBESZÉLÉS

3.5.1. A HYPERTHYREOSIS KIÚJULÁSÁNAK ELŐREJELZÉSE TARTÓS TIREOSZTATIKUS KEZELÉS UTÁN

Retrospektív vizsgálatunkban a Basedow-kór által okozott hyperthyreosis 2 évet meghaladó tireosztatikussal való kezelése nem csökkentette a recidíva valószínűségét a gyógyszeres kezelés elhagyása után. A recidíva vonatkozásában rizikó tényezőnek bizonyult a 40 évnél fiatalabb életkor a betegség kezdetén, a nagy strúma, a pozitív TRAK titer, a társuló autoimmun betegség, az endokrin orbitopathia és a Metothyrin allergia. Ritkábban recidiváltak a kombinált (tireosztatikum és L-thyroxin) kezelésben részesülő betegek. Nem befolyásolta a betegség kiújulását a nem, a pajzsmirigy göbössége és a negatív TRAK titer. A több éves tireosztatikussal való kezelés ugyanakkor biztonságosnak bizonyult.

A nagy strúma és a pozitív TRAK érték prediktív szerepe az irodalomban általánosan elfogadott, számos tanulmányban szerepet játszott a fiatal kor és a társuló autoimmun

betegség is a recidíva hajlam növelésében (23). A Basedow-kór által okozott hyperthyreosis gyógyszeres kezelését illetően nem rendelkezünk nagy, multicentrikus tanulmányokkal. A rendelkezésre álló adatokat összegző metaanalízis a 12-18 hónapos tireosztatikus kezelés mellett foglalt állást (17). Bár egyes tanulmányokban a nagyobb tireosztatikum dózis L-thyroxinnal való kombinálása (block-replace regimen) jobb remissziós arányt eredményezett, a hosszabb távú követés során nem volt különbség a recidíva arányban, a mellékhatások azonban gyakoribbak voltak a nagyobb tireosztatikum dózis esetén (40). Ezért a szerzők a dózistitrálás útján megállapított minimális thionamid adagot javasolják. Tanulmányunkban mi is jobb remissziós arányt találtunk a kombinált kezelésben részesülő csoportban, a rövid követési idő és a kis betegszám miatt azonban általános érvényű megállapítás ebből nem vonható le.

Hasonlóan nehezen értékelhető a recidíva hajlam vonatkozásában a Metothyryn allergia szerepe. Egyrészt lehet az immunregulációs zavar manifesztációja, hasonlóan a társuló egyéb autoimmun betegségekhez. Másrészt figyelembe kell vennünk, hogy ezek a betegek a későbbiekben Propycilt kaptak, így elképzelhető, hogy a Propycil kevésbé hatékony a recidíva megelőzésében, mint a Metothyryn. A Propycillel kezelt betegek kis száma nem teszi lehetővé a kérdés biztonságos statisztikai megközelítését. Sajnos a nemzetközi irodalomban is hiányoznak a thionamidokat összehasonlító tanulmányok. Magyarországon Propycilt csak azok a betegek kaphatnak kedvezménnyel, akik Metothyrinre allergiások, terhesek vagy szoptatnak, így csaknem reménytelen egy összehasonlító vizsgálat hazai kivitelezése.

Az új, rekombináns humán TSH receptort alkalmazó TRAK assay a recidíva vonatkozásában a korábbi módszerhez viszonyítva nem nyújtott újat. A vizsgálat pozitív prediktív értéke nagyon jó (pozitív TRAK esetén a recidíva nagy valószínűségű), negatív prediktív értéke azonban kicsi és nem használható a recidíva kizárására.

A recidíva a gyógyszeres kezelés elhagyását követően korán, átlagosan fél év múlva következik be, ami arra utal, hogy az autoimmun reakciót eredményező immunregulációs zavar a recidíváló betegek csoportjában a több éves tireosztatikus kezelés során is fennmarad, így elméleti lehetőség lenne az immunregulációs zavar kimutatására. A recidíva hajlam biztos előrejelzésére azonban nincs mód. A kockázati tényezők hatása önmagukban csekély, együttes értékelésük azonban segíthet a kezelés megválasztásában (19). A Basedow-kór rossz gyógyhajlama és változékony lefolyása mindenestre

mérlegelendővé teszi az elsődleges ablatív terápia pártján lévők álláspontját, különösen a radiojód kezelés birtokában, amely egyszerű, kevés mellékhatással rendelkező, a beteg számára kis megterhelést jelentő terápiás lehetőség. A jelen tanulmánynak nem célja a radiojód kezelés és az endokrin orbitopathia összefüggésének értékelése, amely lényegesen bonyolultabbá teszi a Basedow-kór elsődleges radiojód kezelésének megítélését. Egészen új megközelítést fogalmaz meg az a közelmúltban megjelent közlemény, amely az első recidívát követően a betegeket két csoportra bontotta, az egyik csoport folyamatos tireosztatikus kezelésben részesült, a másik radiojódot kapott. Tíz év után nem találtak különbséget a kétféle terápia hatékonyságában és költségvonzatában, a tartós tireosztatikus terápiát biztonságosnak ítélik, és alternatív lehetőségnek tekintik (41). Bár az endokrinológusok biztosan sokat fognak még vitatkozni ezen a felvetésen, jelen vizsgálatunk is bizonyos mértékig támogatja a tartós gyógyszeres kezelést az euthyreoid állapot fenntartása céljából. Illúzió azonban azt hinnünk, hogy minél tovább adjuk a gyógyszert, annál gyakrabban számíthatunk a Basedow-kór végleges gyógyulására. A Basedow-kór gyógyszeres kezelésének vonatkozásában az elmúlt években sem következett be áttörés, a tökéletes terápia még várat magára, a jelenlegi gyógyszeres kezelés a betegek felében nem eredményez tartós gyógyulást.

3.5.2. AZ ALACSONY DÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉS EREDMÉNYESSÉGE A PAJZSMIRIGY TÖMEG FÜGGVÉNYÉBEN

A Basedow-kór radiojód kezelésének bevezetése után több mint fél évszázaddal az alkalmazott dózist illetően továbbra is ellentmondás van az irodalomban (30,34,35). Egy német multicentrikus tanulmányban alacsony sikerarányról számoltak be 100 Gy elnyelt dózis alkalmazásával 107 beteg esetében: mindössze a betegek 58%-a lett euthyreoid, vagy hypothyreoid (35). Jelen vizsgálatunkban normál és mérsékelten nagyobb pajzsmirigy tömeg esetén a betegek 81%-ban megszűnt a hyperthyreosis 70 Gy elnyelt dózis alkalmazásával, és hasonló eredményt sikerült elérni az elnyelt dózis emelésével (80-100 Gy a tömegtől függően) a nagy golyvák esetében is. Ez alapján nem tudjuk megerősíteni Peters és mtsai ajánlását, akik az elnyelt dózis 200 Gy-re való emelése mellett foglaltak állást, a pajzsmirigy tömegétől és a premedikációtól függetlenül. A jelen vizsgálatban a 6 hónapos hypothyreosis arány 24% volt, míg 200 Gy alkalmazásával a várható arány 43% lenne (35).

A hyperthyreosis perzisztálásának magas aránya legalább részben a Németországban fennálló mérsékelt jóddhiánnyal magyarázható (35). Más adatok azonban azt támasztják alá, hogy a gyógyulási arány nem különbözik a jóddhiányos és a jó jódelátottságú területeken (28,29). Németországhoz hasonlóan saját ellátási területünk is mérsékelt jóddhiányos, és a jelen vizsgálatban a korábbi közlésekkel egyező kielégítő terápiás eredményt sikerült elérni (32,33,42). További lehetséges magyarázat lehet a változó terápiás eredményre a thionamid előkezelés, ami ismerten gyakrabban eredményez sikertelen radiojód kezelést, mint ha a radiojódot csak önmagában alkalmazzák (43). Vizsgálatunkban nem alkalmaztunk tiroosztatikus kezelést a radiojód kezelést röviddel megelőzően.

Egy korábbi, kis esetszámú vizsgálatban 18 beteg esetében értékelték a pajzsmirigy tömeg hatását a kezelés eredményességére (37). A vizsgálat azt mutatta, hogy a nagyobb pajzsmirigy grammonként több radiojódot igényel, mint a kisebb méretű. A szerzők további vizsgálatot javasoltak a megfelelő radiojód dózis és a tömeg összefüggésének meghatározására. Betegeinket a pajzsmirigy méret alapján 3 csoportba osztottuk. A tömeg meghatározásra a scintigraphiás képet használtuk. Eredményeink megerősítik a terápiás hatás és a pajzsmirigy tömeg közötti egyértelmű összefüggést, 50 g-t meghaladó pajzsmirigy méret esetén 70 Gy elnyelt dózis elégtelennek tűnik a hyperthyreosis rövid távú megszüntetésére. Ez alapján szeretnénk felhívni a figyelmet arra, hogy a pajzsmirigy tömeg és az optimális radiojód aktivitás között az összefüggés nagy golyva esetén nem lineáris.

A mért effektív radiojód felezési idők a vizsgálatban nagyon hasonlóak a korábbi közlésekhez ($4,9 \pm 1,26$ v. $5 \pm 1,2$ nap) (44). Berg és mtsai hangsúlyozták az effektív felezési idő mérésének fontosságát, bemutatva, hogy a felezési időben mért különbségek a dózisszámítás során akár 4,6-szoros különbséghez is vezethetnek (44). Bizonyos, hogy több mérés pontosabb felezési idő meghatározást tesz lehetővé, mint 2 felvételi érték meghatározása. Ugyanakkor figyelembe kell venni azt az igényt is, hogy a módszer kellően egyszerű legyen a betegek és az orvosok a számára, ebből a célból elfogadtuk Becker és Hurley javaslatát, azaz, hogy a 24 órás és az 5-7. nap között mért érték meghatározásával a felezési idő megfelelően becsülhető (26). Ennek elmaradásával a radiojód dózis alulbecsülhető a betegek jelentős részében. Ez egyben magyarázatot adhat arra is, hogy egyes vizsgálatokban miért maradt olyan alacsony (pl. 52%) a sikeres

kezelés aránya (34). Az adatok értékelésével azt találtuk, hogy egy késői méréssel megfelelő pontossággal számítható az effektív felezési idő.

A dózisszámolással végzett radiojód kezelés egyik fontos előnye, hogy elkerülhetőek a szükségtelenül nagy dózisok, és ezáltal a betegek és a környezet sugárterhelése csökken. Azt gondoljuk, hogy az ALARA (As Low As Reasonably Achievable) elv betartásával érhető el a legjobb sugárvédelem. Bár a kisdózisú radiojód kezelések után nem kell számolni a malignus betegségek előfordulásának növekedésével, a csernobili baleset után különös figyelmet kell fordítani a gyermekek sugárterhelésének elkerülésére (45). A korábbi „*MBq I-131/pajzsmirigy tömeg/maximális jódfelvétel*” dóziskalkuláció helyett javasoljuk: 1. a késői jódfelvételi érték meghatározását 2. nagy golyvák esetén az elnyelt dózis emelését.

4. DIAGNOSZTIKAI ÉS PROGNOSZTIKAI TÉNYEZŐK VIZSGÁLATA DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGY- RÁKBAN

4.1. A ^{99m}Tc -MIBI SZCINTIGRÁFIA SZEREPE A ^{99m}Tc -PERTECHNETÁT HIDEG GÖBÖK DIFFERENCIÁLDIAGNOSZTIKÁJÁBAN

A ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfiával csökkent felvételt mutató, hideg pajzsmirigy göbökben a malignitás rizikója a jódekképződéstől függően 5-15% (46). Az egy vagy több hideg göbvel bíró beteg esetében a műtéti indikáció felállításához további vizsgálatok szükségesek. A vékonytű aspirációs citológia az esetek 90-95%-ában diagnosztikus, ezáltal a fölösleges műtét az esetek 50-70%-ában elkerülhető (47). A vékonytű aspirációs citológia ugyanakkor nem alkalmas a follicularis adenoma és a follicularis carcinoma elkülönítésére, valamint a degeneratív göbök is adhatnak téves eredményt (48). Jelenleg nem érhető el olyan radiofarmakon, amely megfelelő fajlagossággal képes kimutatni a pajzsmirigy malignus daganatait (49). Ebben a vonatkozásban biztató eredményeket közöltek a thallium-201 (^{201}Tl) és a technécium-99m metoxi-izobutil-isonitril (^{99m}Tc -MIBI) szcintigráfiával, bár a differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek száma alacsony volt (50-57). Más klinikai vizsgálatok az egész test MIBI szcintigráfia diagnosztikus hasznát erősítették meg a differenciált pajzsmirigyrák (DTC) áttéteinek kimutatásában (58-67). A primer tumor vonatkozásában azonban a benignus és malignus göbök elkülönítésére nem találták megfelelőnek a módszert (68).

A MIBI-t 1989-ben a szívizom vizsgálatára vezették be és később észlelték, hogy számos tumorban is dúsul (tüdő, csont, mellékpajzsmirigy, agy, emlő) (69). A MIBI egy lipofil kation komplex, amelynek felvételét befolyásolja az adott szövet vaszkularizációja, metabolikus folyamatai, mitochondrium tartalma és plazma membrán potenciálja. A jódekképződés és pertechnetát felvétellel ellentétben, a TSH szint nem befolyásolja a MIBI felvételét (50,53,55).

4.2. A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK NAGYDÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉSE UTÁN VÉGZETT SPECT/CT SZEREPE A KORAI RIZIKÓ BESOROLÁSBAN ÉS A BETEGSÉG KIMENETELÉNEK ELŐREJELZÉSÉBEN

4.2.1. A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK INCIDENCIÁJÁNAK VÁLTOZÁSA

Az elmúlt évtizedekben a differenciált pajzsmirigyrák incidenciája világszerte növekszik (70-72). Ez az emelkedés részben az okkult daganatok jobb diagnózisának tudható be, a nyaki UH és egyéb képalkotó módszerek gyakoribb használata következtében (73,74). Magyarországon 2014-ben a Nemzeti Rák Regiszter adatai szerint 800 új esetet diagnosztizáltak (http://www.onkol.hu/hu/nemzeti_rakregiszter, accessed in 07/FEB/2017). Amíg az USA-ban az incidencia emelkedése már a 90-es évek elejétől látható volt, addig Magyarországon 2011 óta észlelhető jelentős növekedés, összességében 10 év alatt 63%-os volt a növekedés mértéke. Bár a jobb diagnosztikai módszerek korábbi és pontosabb diagnózishoz vezetnek, egyidejűleg a korai stádiumú daganatok túlkezelése is reális veszély. Ezért különösen aktuálissá vált azon magas rizikójú betegek kiválasztása, akik a műtét után további kezelést igényelnek (71).

4.2.2. A DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK PROGNÓZISA

A differenciált pajzsmirigyráknak általában kedvező a prognóza magas gyógyulási aránnyal, ugyanakkor élethossziglan követés szükséges a késői recidívák lehetősége miatt (75-77). Lokális kiújulás vagy távoli metastasisok akár évtizedekkel a primer tumor diagnózisa után is előfordulhatnak. Az első vonalbeli kezelés a műtéti eltávolítás, amelyet korábban rutinszerűen a maradék pajzsmirigy radiojód ablációja (kivéve a <1 cm mikrocarcinómákat) és az első évben szuppresszív adagú L-thyroxin terápia követett (75,77). Az utóbbi években a korai stádiumú daganatok kifejezetten jó prognóza miatt megkérdőjeleződött a radiojód abláció rutinszerű alkalmazása (76). A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek 80%-a pusztán sebészi kezeléssel is meggyógyul, 5% minden terápiás próbálkozás ellenére meghal; a maradék 15% esetében jogosult a kiterjedt, agresszív tumorelles kezelés, amely hosszabb túlélést vagy gyógyulást tesz lehetővé. Ezért fontos a prognosztikai faktorok meghatározása (78).

Az életkor egyértelműen túlélést meghatározó tényező. Jelenleg a stádiumbeosztásnál figyelembe vett életkor 45-ről 55 évre emelkedett, de idősebb életkorban tovább romlik a betegség-specifikus halálozás, évente 3%-kal. Idősebb életkorban a rosszabb túlélés egyéb tényezőkkel is összefügg, mint például az előrehaladott tumor stádium és a follicularis hisztológia (79).

A tumor méret összefüggést mutat a kiújulás valószínűségével és a betegség-specifikus halálozással. Míg korábban egy küszöbérték meghatározására törekedtek a szerzők, nyilvánvalóvá vált, hogy a tumorméret is folyamatos változónak tekinthető. A 4 cm feletti tumorok egyértelműen rosszabb prognózissal járnak, de minden 1 cm-es növekedés 1,4-szeres relatív rizikót jelent a halálozás vonatkozásában (80). A növekvő tumormérettel nő a nyirokcsomó áttétek valószínűsége is (81). A szövettani altípus is jelentőséggel bír. A papillaris carcinomának 15-féle variánsát különböztetik meg, közülük rossz prognózist jelent a tall-sejtes, diffúz szklerotizáló, szolid/trabecularis, columnaris és insularis variáns. A follicularis carcinoma csoporton belül a Hürthle-sejtes altípus kedvezőtlen (82).

A diagnózis idején a betegek 1-4%-ának van távoli áttéte, a követés során pedig további 7-23%-ban alakul ki (83). A távoli áttét kialakulása alapvetően meghatározza a túlélést. Nem mindegy azonban, hogy mely szervek érintettek, lényegesen rosszabb az extrapulmonalis áttétek kimenete (84).

Más rosszindulatú daganatokkal ellentétben, DTC-ben a nyirokcsomó áttétek a mortalitás szempontjából minimális hatással rendelkeznek (85). Ugyanakkor magasabb lokális kiújulással kell számolni az N1 kiindulási stádiumú betegekben (86). A nyirokcsomó áttétek száma és mérete is jelentőséggel bír, de ezeknél is fontosabb a daganatszövet nyirokcsomón túlra terjedése. Azokban a betegekben, akiknél az extranodális terjedés kimutatható volt, lényegesen rosszabb volt a betegség-specifikus túlélés, különösen idősebb korban (10 éves betegség-specifikus túlélés 99% versus 73%) (87).

A pajzsmirigyen túlra terjedés a primer tumor vonatkozásában is fontos prognosztikai tényező, a 10 éves túlélés ezeknél a betegekben mindössze 45% az intrathyreoidealis daganattal diagnosztizált betegek 91% túlélésével szemben (88). Nagy különbség van ugyanakkor a minimális ETE (extrathyroidal extension) és a kiterjedt környezeti infiltráció között, ez tükröződik a 8. TNM klasszifikációban, amely a minimális ETE-t nem tekinti a tumor stádiumot emelő tényezőnek (89).

A tumorszövet jódfelvevő képessége fontos meghatározója a prognózisnak, tekintettel arra, hogy a radiojód (RAI) kezelés az előrehaladott stádiumú DTC alapvető terápiás modalitása. A RAI refrakter betegek esetében lényegesen rövidebb a túlélés (90). Ebben a betegcsoportban jelentenek új terápiás lehetőséget a tirozin-kináz gátlók, melyek közül a sorafenib és a lenvatinib törzskönyvezett RAI refrakter DTC-ben (91,92).

A prognózis szempontjából ígéretesek a molekuláris genetikai vizsgálatok. A nagyon gyakori BRAF mutáció prognosztikai szerepéről ellentétes adatok láttak napvilágot (93), egyértelműnek látszik viszont a TERT (Telomerase reverse transcriptase) promotor mutáció prognózist rontó jellege (94).

4.2.3. RIZIKÓBESOROLÁS DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN

A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek posztoperatív ellátása és követési algoritmus nagymértékben függ a korai rizikóklasszifikációtól. Ugyanakkor a világon különböző rizikóklasszifikációk használatosak. A betegek rizikóbesorolására szolgáló rendszerek számos tényezőt, részben egymással átfedésben vesznek figyelembe, a legfontosabb rendszerek időrendi sorrendben a következők:

- European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (95)
- AGES (Age, histologic Grade, Extent of tumor, Size) (96)
- AMES (Age, Metastasis, Extent of tumor, Size) (97)
- MACIS (Metastases, Age, Completeness of resection, Invasion, Size) (98)
- American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system 7. kiadás (99)
- European Thyroid Association rizikóbesorolás (77)
- American Thyroid Association rizikóbesorolás (75)
- the American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM staging system 8. kiadás (100)

Egy 2017-ben megjelent közlemény részletesen értékelte a korábbi prognosztikai rendszereket és megvizsgálta, hogy az elmúlt 10 évben megjelent közleményekben milyen új prognosztikai tényezőket sikerült találni (**3. táblázat**). A tradicionális rizikótényezők mellett felsorakozott a pozitív családi anamnézis, a nyirokcsomó áttétek jellegzetességei, a PET pozitivitás, a multifokalitás, a thyreoglobulin érték és a molekuláris markerek (93). Vannak olyan prognosztikai faktorok, amelyek szerepét több százezer betegen értékelték, megítélésük ezért megalapozottnak tekinthető, ugyanakkor

az egyes betegek vonatkozásában keveset segítenek a terápiás döntésben. A táblázatban tanulságos a pozitív vizsgálatok aránya, amely egyben az egyes prognosztikai tényezők jelentőségét is kiemeli.

3. táblázat Prognosztikai tényezők a korábban és jelenleg használt rizikóbesorolási rendszerekben, az ezeket értékelő közlemények száma, bevont betegszám, pozitív és negatív vizsgálatok valamint ezek aránya

EORTC	MACIS	ETA	ATA	TNM		vizsgálatok száma (betegszám)	pozitív vizsgálatok száma	negatív vizsgálatok száma	pozitív vizsgálatok aránya (%)
					radiojód kezelés	3 (97 287)	3	0	100
					posztoperatív Tg	13 (6991)	13	0	100
					távoli áttét	29 (208 794)	28	1	96,6
					klinikai stádium	22 (163 538)	21	1	95,5
					tumorméret	38 (216 744)	34	4	89,5
					nyirokcsomó áttét	38 (212 023)	34	4	89,5
					R0 rezekció	12 (66 994)	10	2	83,3
					PET pozitivitás	6 (538)	5	1	83,0
					pajzsmirigyen túlra terjedés	27 (114 496)	21	5	80,8
					életkor	45 (328 988)	34	11	75,6
					áttétes nyirokcsomók száma	7 (5120)	5	2	71,4
					bilaterális tumor	3 (3636)	2	1	66,0
					szövettani típus	23 (66 724)	15	8	65,2
					vaszkuláris invázió	8 (4346)	4	4	50,0
					nyirokcsomó áttét helye	6 (1429)	3	3	50,0
					tokinvázió	11 (4840)	5	6	45,0
					multifokális	10 (1548)	4	6	40,0
					nem	37 (136 892)	14	23	37,8
					teljes pajzsmirigy eltávolítás	4 (1115)	1	3	25,0
					pozitív családi anamnézis	1 (1262)	1	0	100

Glikson és mtsai közleménye alapján, módosítva (93). Az egyes rizikóbesorolási rendszerekben vizsgált prognosztikai tényezőket szürke négyzetek jelölik.

A fenti rendszerek közül részletesen az ATA és ETA által javasolt, jelenleg is használt rizikóbesorolást ismertetjük. Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság 2009-ben és 2015-ben kiadott irányelvében alacsony, közepes és magas rizikójú betegcsoportokat különböztet meg. Ez a besorolási rendszer a szövettani és klinikai adatok mellett figyelmet fordít a szövettani altípusra, az érinvázió jelenlétére, illetve a posztterápiás egésztest-szcintigráfia, valamint a thyreoglobulin koncentráció értékelésére is.

Alacsony rizikócsoportba tartoznak azok a betegek, akiknek

- nincs lokális vagy távoli áttéte
- a tumorszövetet a műtét során teljesen eltávolították (R0 rezekció)
- a tumor nem infiltrálja a környező szöveteket
- a szövettani típus nem agresszív
- az első radiojód kezelés során nem ábrázolódik jódfelvétel a pajzsmirigy ágyon kívül

A 2015-ös irányelvben az alacsony rizikójú csoportot kiegészítették azokkal a betegekkel, akiknek

- vannak ugyan nyirokcsomó áttétei, de ezek mikrometasztázisok, méretük $<0,2$ cm és a tumoros nyirokcsomók száma <5
- ide sorolták az enkapszulált papillaris pajzsmirigyrák follicularis variánsát
- valamint azokat a follicularis pajzsmirigyrákokat is, amelyek csak tokinváziót mutatnak vaszkuláris invázió nélkül vagy minimális mértékű a vaszkuláris invázió (<4)

A minimális vaszkuláris invázió definíciója erősen megkérdőjelezhető, hasonlóan a nyirokcsomó áttétek számához – így ez a stádiumbeosztás még nem ment át a gyakorlatba.

Közepes rizikócsoportba tartoznak azok a betegek

- ahol a tumor mikroszkópikus inváziót mutat a környező szövetekbe (korábbi T3 tumorstádium)
- a szövettani típus agresszív (tall-sejtes, sclerotizáló, trabecularis/solid, columnáris, insularis)
- érinvázió mutatható ki
- a betegnek nyirokcsomó áttétei vannak

A 2015-ös irányelv így különbséget tesz a nyirokcsomó áttétek számától és méretétől függően: ha >5 tumoros nyirokcsomó észlelhető, de méretük <3 cm, közepes

rizikójú, ha bármelyik >3 cm, a magas rizikójú csoportba tartoznak a betegek. A nyirokcsomó áttétek vonatkozásában tehát nagyon lényeges a legújabb irányelvben megfogalmazott átsorolási lehetőség: míg korábban valamennyi N1 stádiumú beteg a közepes rizikócsoportba tartozott, a mikrometasztázissal rendelkezők átkerültek az alacsony rizikójú csoportba, a 3 cm-nél nagyobb tumoros nyirokcsomóval rendelkezők pedig magas rizikójúak lettek. Az új irányelv szerint közepes rizikójúak a multifokális, de 1 cm-nél nem nagyobb papillaris carcinomák is, amelyek BRAF+-ak és környező szövetekbe terjednek (T3).

Magas rizikócsoportba tartoznak azok a betegek

- ahol makroszkópikus tumorinvázió van
- a tumor teljes eltávolítása nem volt lehetséges
- távoli áttét mutatható ki
- 3 cm-nél nagyobb tumoros nyirokcsomók vannak
- a follicularis pajzsmirigyák extenzív vaszkuláris invázióval járó formája (>4)
- a korábbi besorolásban is szerepel egy olyan kategória, ahol a thyreoglobulin szint aránytalanul magas a posztterápiás egésztest szcintigráfián látható izotóp felvételhez viszonyítva - ezekben az esetekben dedifferenciálódott, jódot nem halmozó áttétek valószínűek, amelyek az egésztest szcintigráfián még nem ábrázolódnak, de a SPECT/CT-n és a PET CT-n láthatóvá válnak.

Valójában a betegség kiújulásának rizikója önkényesen van három csoportba kategorizálva, mert ez egy folyamatos átmenetet képez. Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság által javasolt rizikó besorolás láthatóan bonyolult és a legutóbbi irányelvben az eddigieknél is bonyolultabbá vált. Gyakorlati alkalmazhatóságát tovább nehezíti, hogy a patológiai leletekben rutinszerűen nem adják meg pl. az áttétes nyirokcsomók méretét és a vaszkuláris inváziók számát.

Az Európai Pajzsmirigy Társaság lényegesen egyszerűbb rizikó besorolást alkalmaz, amely a patológiai beosztáson alapul:

igen alacsony rizikójúak

- a T1(≤ 1 cm)N0M0 stádiumú betegek

alacsony rizikóba tartoznak

- akiknek tumora T1(>1 cm)N0M0
- többgócú T1N0M0
- T2N0M0

magas rizikójúak

- T3
- T4 stádiumúak
- bármilyen T stádium esetén N1
- M1 stádiummal rendelkeznek

Látható, hogy például egy T2N1M0 stádiumú beteg (gyakori klinikai helyzet), ha 5-nél kevesebb apró nyirokcsomó áttéte van, közepes rizikójú a 2009-es ATA irányelv, magas rizikójú a 2006-os ETA irányelv, és alacsony rizikójú a 2015-os ATA irányelv szerint.

A prognózis megítélésének bizonytalansága összefügg a differenciált pajzsmirigyrákok biológiai viselkedésének kifejezett heterogenitásával, a nagyszámú befolyásoló tényezővel és jelen tudásunk hiányosságaival. Remélhető, hogy a jövőben sikeresebb lesz a betegség kimenetelének előrejelzése.

A kezdeti terápiára adott válasz értékelése a követés során alapvető jelentőségű: a rizikócsoporthoz változhatnak a betegség lefolyása során. A betegek reklaszifikációja a radiojód kezelés után végzett képalkotó vizsgálatok alapján befolyásolja a további kezelést és a követés intenzitását is (101).

4.2.4. A TERÁPIÁRA ADOTT VÁLASZ ÉRTÉKELÉSE

A terápiás válasz értékelésére a 2015-ös amerikai irányelv négy kategóriát fogalmazott meg, amely egyben jelzi a bizonytalanságot a maradék betegség megítélésében (76). **Kiváló a terápiás válasz, tumormentesnek** tekinthetők azok a betegek, akik negatív nyaki UH-gal, <0,2 ng/ml on-thyroxin, vagy <1 ng/ml stimulált thyreoglobulin értékkel rendelkeznek, negatív anti-thyreoglobulin titer mellett. Tumormentesnek minősültek azok a betegek is, akiknél a negatív képalkotó vizsgálatok mellett az anti-thyreoglobulin titer negatívvá vált. **Bizonytalan a terápiás válasz** negatív képalkotó vizsgálatok és 0,2-1 ng/ml közötti on-thyroxin illetve 1-10 ng/ml stimulált thyreoglobulin érték illetve nem változó vagy csökkenő anti-Tg titer esetén. **Inkomplett biokémiai választ** jelent, ha a thyreoglobulin koncentráció on-thyroxin >1 ng/ml, stimuláció esetén >10 ng/ml vagy a thyreoglobulin antitest titer emelkedő tendenciájú, egyidejűleg azonban morfológiai eltérést nem sikerült kimutatni. A **strukturális betegség** képalkotó vizsgálatokkal és/vagy citológiával/szövettannal kimutatott tumor szövetet jelent, amely az esetek túlnyomó többségében thyreoglobulin emelkedéssel, vagy emelkedő anti-thyreoglobulin antitest titerrel társul.

4.2.5. VÁRHATÓ KIMENETEL A TERÁPIÁRA ADOTT VÁLASZ FÜGGVÉNYÉBEN

Kiváló terápiás válasz esetén a betegség kiújulására 1-4%-ban lehet számítani, betegség-specifikus halálozás kivételesen fordul elő (<1%). Bizonytalan válasz esetén a későbbiekben 15-20%-ban mutatható ki strukturális betegség, a betegség-specifikus halálozás azonban továbbra is <1%. Inkomplett biokémiai válasz esetén a beteg 30%-ban spontán, 20%-ban további terápiára meggyógyul, 20%-ban strukturális betegsége derül fény. A DTC-vel összefüggő halálozás ebben a kategóriában is <1%. Kimutatott strukturális betegség esetén 50-85%-ban a daganat perzisztál, lokoregionális áttét esetén 11%-ban, távoli áttét esetén 50%-ban fogja a beteg halálát okozni (76).

4.2.6. VÁLTOZÁS A RADIOJÓD KEZELÉS INDIKÁCIÓJÁBAN

A 2015-ben megjelent új amerikai irányelv T1N0M0 stádiumú betegség esetén nem javasol rutinszerű remnant ablációt, és nem látja igazoltnak ennek szükségességét a legtöbb T2N0M0 stádiumú beteg esetén sem (76). A magas rizikójú vagy előrehaladott tumorstádiumú betegeknél természetesen továbbra is elfogadott a maradék pajzsmirigy szövet radiojóddal történő ablációja.

Az irányelv kritikái között kiemelik, hogy a radiojód kezelésnek számos előnye lehet: a korábban nem detektált maradék tumorsejtek elpusztítása, a posztterápiás képalkotó vizsgálatok útján pontosabb tumorstádium meghatározás és rizikóbeosztás (102), valamint a könnyebb követés – a maradék normál pajzsmirigyszövet elpusztulása után a thyreoglobulin sokkal érzékenyebb tumormarkerként szolgál. Annak ellenére, hogy a posztterápiás egésztest-szcintigráfia jelentősen megkönnyíti a beteg rizikóklasszifikációját (103), ennek elvégzése nem rutinszerű a nagy dózisú radiojód kezelést végző centrumokban. Még kevesebb intézménynek van lehetősége posztterápiás SPECT/CT végzésére.

4.2.7. A SPECT/CT ELŐNYEI A NAGY DÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉST KÖVETŐ KÉPALKOTÁSBAN

A SPECT/CT (single photon emission/computed tomography) számos előnnyel rendelkezik a rutinszerűen végzett egésztest jód-131 scintigráfiával szemben: lényegesen pontosabb a maradék betegség kiterjedésének megítélésében, lehetőséget ad

a műtermékek felismerésére, a műtermékek és a metasztatikus góccok elkülönítésére (104-107). A CT-n ábrázolódnak az izotópot nem felvevő áttétek is. Összeségében a SPECT/CT pontosabb stádiummeghatározást, a benignus és malignus izotópfelvevő területek jobb elkülönítését teszi lehetővé (102,106,108-111).

4.3. A THYREOGLOBULIN ÉRTÉKEK PROGNOZTIKAI SZEREPE DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN

4.3.1. A THYREOGLOBULIN MINT TUMORMARKER

A thyreoglobulin (Tg) a differenciált pajzsmirigyrák legfontosabb tumormarkere, szerepe egyértelmű a követés során a terápiás válasz megítélésében, a recidíva jelzésében (112,113). Alkalmazásának azonban vannak korlátai; a legfontosabb a betegek kb. 30%-ában a thyreoglobulin ellenes antitestek (anti-Tg) jelenléte, melyek mellett a Tg általában nem mérhető, de ha mérhető is, nem értékelhető (114). Az anti-Tg pozitív betegek esetében az antitest titer változása szolgáltat tájékoztató információt a maradék tumor kiterjedéséről (115). Korábban korlátot jelentett a Tg mint tumormarker használatában az első generációs esszék alacsonyabb érzékenysége, az alsó tartományban a mérés pontatlansága is (116). Ezért éveken keresztül a stimulált Tg meghatározást javasolták a követés során, 9-12 hónappal az elsődleges ellátás (általában total thyreoidectomia és radiojód abláció) után elvégezték levothyroxin megvonással vagy rekombináns TSH stimulációval a Tg meghatározását (75,117). Az utóbbi időben több közlemény igazolta, hogy a második generációs Tg esszék megfelelő szenzitivitása az esetek többségében szükségtelenné teszi a stimulált Tg meghatározást (116,118-121). Ez tükröződik a terápiás válasz definícióiban is a legutóbbi irányelvben, amely feltünteti mind az on-thyroxin (nem stimulált), mind a stimulált Tg határértékeket, egyenértékűnek tekintve ezeket (76). A Tg esszék fejlődésével az is nyilvánvalóvá vált, hogy a betegek többségének nem kiújuló, hanem perzisztáló betegsége van, amely átmenetileg a kimutathatóság határa alá csökkent a képalkotó és funkcionális vizsgálatokban (122).

4.3.2. POSZTOPERATÍV STIMULÁLT THYREOGLOBULIN

A műtét után a Tg értéket a maradék pajzsmirigy tömege, a maradék tumortömeg, a stimuláció módja és időtartama egyaránt meghatározza. Többen vizsgálták a stimulált Tg prognosztikai szerepét a műtét után, a radiojód abláció előtt (122-138). Az utóbbi időben a radiojód kezelés rutinszerű alkalmazásának megkérdőjelezésével az is felmerült, vajon

ez az érték alkalmas-e a radiojód kezelés szükségességének eldöntésére. Ez utóbbi kérdésre nemleges válasz született, a prognosztikai szerepet illetően azonban a vizsgálatok egyöntetűen pozitív eredménnyel zárultak. Ugyanakkor nincsen megegyezés a Tg cut-off értékét illetően, a közleményekben 2-50 ng/ml közötti cut-off értékeket vizsgáltak, a határérték alapvetően függött attól, hogy milyen rizikócsoporthoz tartoztak a betegek. A határérték meghatározása is különböző volt, egyesek önkényesen jelöltek ki egy, az irodalomban már vizsgált határértéket, mások a saját beteganyagukban ROC (receiver operating characteristic) elemzéssel határozták meg azt az értéket, amely mellett optimális volt a diagnosztikus pontosság. Egy közel 4000 beteg felölelő metaanalízisben a 10 ng/ml feletti Tg pozitív prediktív értéke mindössze 47% volt, amit a szerzők a maradék normál pajzsmirigyszövettel magyaráztak (122). A 15 értékelte vizsgálat heterogénnek bizonyult, az átlagos szenzitivitás 76,1%, a specificitás 85,6% volt, a ROC analízis során az AUC érték 0,84-0,89 volt.

4.3.3. NEM STIMULÁLT THYREOGLOBULIN A KÖVETÉS SORÁN

A posztablációs nem stimulált Tg diagnosztikus szerepét kevesen vizsgálták. (139-141). Rosario és mtsai közepes-magas rizikójú betegekben a posztablációs nem stimulált egy éves Tg diagnosztikus szerepét értékelve 1,8 ng/ml optimális határérték mellett 72,7% szenzitivitást, 83,4% specificitást és 95,4% negatív prediktív értéket találtak a követés végén észlelt strukturális betegség vonatkozásában (141). Rendelkezünk adatokkal a nem stimulált Tg és a stimulált Tg összehasonlításáról is. Egy kilenc vizsgálatot értékelő metaanalízis megerősítette, hogy a bazális Tg negatív prediktív értéke nagyon jó (97%), ezért csak akkor javasolták a stimulációt, ha mérhető volt a thyreoglobulin (120). Olasz szerzők az on-thyroxin Tg és a Tg kettőződési idő előrejelző szerepét vizsgálták olyan betegeknél, akiknél PET/CT is történt a radiojód kezelés után perzisztáló Tg érték miatt. Az 5,5 ng/ml feletti Tg érték és az egy éven belüli Tg kettőződési idő a PET pozitív DTC független előrejelző tényezői voltak. Lényegesen javult az 18F-FDG PET/CT diagnosztikus pontossága, ha ebben a betegcsoportban alkalmazták (142).

4.4. CÉLKITŰZÉS

- a. A ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia diagnosztikus hasznának értékelése a ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbök további kivizsgálása során
- b. A radiojód kezelést követően végzett SPECT/CT klinikai hasznának vizsgálata differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek esetén a korai rizikóbecslés és a késői kimenetel előrejelzése vonatkozásában
- c. A thyreoglobulin értékek diagnosztikai és prognosztikai szerepének felmérése a DTC-ben szenvedő betegek gondozásának különböző időpontjaiban: a műtét után, közvetlenül az első radiojód (RAI) kezelés előtt mért stimulált Tg; a RAI után 9-12 hónappal meghatározott on-thyroxin Tg; a RAI kezelés után mért legalacsonyabb és legmagasabb nem stimulált Tg esetében

4.5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

4.5.1. ^{99m}Tc -MIBI SZCINTIGRÁFIÁVAL VIZSGÁLT BETEGEK

KLINIKAI ADATAI

A vizsgálatban egy két éves periódus során 52, legalább egy ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbvel rendelkező beteg vett részt (49 nő, 3 férfi, 16-83 év, átlagéletkor: 48,4 év). Kizárási feltétel volt a korábbi pajzsmirigy műtét, ismert malignus betegség illetve az egy cm alatti pajzsmirigy göb. A vizsgált hideg göbök száma 59 volt; egy göb 46 esetben, 2 göb 5 és 3 göb egy betegnél fordult elő. Minden betegnél UH vizsgálat, vékonytű aspirációs citológia és pajzsmirigy funkció meghatározás történt és ezek alapján műtétet javasoltunk. Valamennyi beteg euthyreoid volt. Az UH-gal mért göbméret 1,2 és 5 cm között változott. Minden esetben szövettani vizsgálat történt. Egy betegnél nyirokcsomó, egy másik esetben pedig csontáttétekre derült fény.

4.5.1.1. ^{99m}Tc -PERTECHNETÁT SZCINTIGRÁFIA

70 MBq ^{99m}Tc -pertechnetát (Sorin Biomedica) beadása után 20 perccel gamma kamera felvétel készült pinhole kollimátorral a nyak elülső felszínéről (Gamma MB 9100, Picker Corporation). A gyűjtési idő 15 perc vagy 300000 beütés volt.

4.5.1.2. ^{99m}Tc-MIBI SZCINTIGRÁFIA

A MIBI szcintigráfia a pertechnetát-tól eltérő napon történt. 400 MBq ^{99m}Tc-MIBI intravénás beadása (Cardiospect, Budapest) után 20-40 perccel ugyanolyan körülmények között történtek a felvételek, mint a ^{99m}Tc-pertechnetát szcintigráfia esetén.

4.5.1.3. AZ IZOTÓP VIZSGÁLATOK ÉRTÉKELÉSE

A szcintigráfias képeket két független vizsgáló értékelte, a klinikai adatok és a vékonytű aspirációs citológia eredményének ismerete nélkül. A pajzsmirigy göbök ^{99m}Tc-pertechnetát/MIBI felvételét vizuális skálán értékelték és a környező normális pajzsmirigyszövet felvételéhez hasonlították. A vizuális skála a következő volt: 0 - nincs MIBI felvétel; 1 - a göb MIBI felvétele magasabb, mint a Tc felvétel, de alacsonyabb, mint a normális szövet MIBI felvétele; 2 – a MIBI felvétel a normális pajzsmirigy szövetével egyező; 3 – a göb MIBI felvétele meghaladja a normális szövetben észlelt MIBI halmozást.

4.5.1.4. STATISZTIKAI MÓDSZEREK

Szenzitivitás = valódi pozitív/(valódi pozitív + álnegatív)

Specifitás = valódi negatív/(valódi negatív + álpozitív)

Pozitív prediktív érték = valódi pozitív/(valódi pozitív + álpozitív)

Negatív prediktív érték = valódi negatív/(valódi negatív+ álnegatív)

Diagnosztikus pontosság = (valódi pozitív+valódi negatív)/(valódi pozitív+valódi negatív+ álpozitív+ álnegatív)

Relatív rizikó = pozitív prediktív érték/(1-negatív prediktív érték)

A relatív rizikó definíció szerint a betegség relatív gyakoriságának aránya magas illetve alacsony MIBI felvétel esetén.

4.5.2. DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁK MIATT NAGY DÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉSEN ÁTESETT, SPECT/CT-VEL VIZSGÁLT BETEGEK ADATAI

A tanulmányban 323 differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek adatait értékeltük az első radiojód kezelést követően. 181 beteget a Pécsi Tudományegyetemen, 142 beteget pedig a Debreceni Egyetemen vizsgáltak. A demográfiai adatokat az **4. táblázat** összegzi.

4. táblázat A SPECT/CT-vel vizsgált betegek klinikai adatai (n=323)

	n	%
<i>életkor (év)</i>		
Median (tartomány)	46 (13-86)	
<i>Nem</i>		
Nő	246	76,2
Férfi	77	23,8
<i>Szövettan</i>		
<i>Papillaris carcinoma</i>	249	77,1
klasszikus	187	75,1
follicularis	52	20,9
Szklerotizáló	6	2,4
Tall sejtes	4	1,6
<i>Follicularis</i>	74	22,9
Klasszikus	60	81,1
Hürthle sejtes	12	16,2
Trabecularis	1	1,3
Insularis	1	1,3
<i>T stádium</i>		
T1	143	44,3
T2	79	24,5
T3	78	24,3
T4	21	6,5
<i>N stádium</i>		
N0	228	70,6
N1	95	29,4
<i>M stádium</i>		
M0	311	96,3
M1	12	3,7
<i>Klinikai stádium</i>		
I	219	67,8
II	28	8,7
III	36	11,1
IV	40	12,4
<i>Anti-thyreoglobulin antitest</i>		
Negatív	235	72,8
Pozitív	88	27,2

A nő:férfi arány 246:77 volt, a medián életkor a diagnózis idején 46 (13-86) év. Valamennyi beteg differenciált pajzsmirigyrákban szenvedett, 249 esetben papillaris rák, 74 betegnél follicularis carcinoma volt a diagnózis. A papillaris tumorokon belül a

klasszikus variáns volt a leggyakoribb (75,1%), follicularis variáns 20,9%-ban, szklerotizáló altípus 2,4%, tall sejtes variáns 1,6%-ban fordult elő. A follicularis carcinomák között a klasszikus follicularis daganat volt a leggyakoribb (81,1%), Hürthle sejtes carcinoma 16,2%, trabecularis és inzuláris altípus 1,3%-ban fordult elő. Szövettannal igazolt nyirokcsomó áttétet 95 betegnél diagnosztizáltak, távoli áttét a radiojód kezelés előtt 12 betegnél volt ismert. Thyreoglobulin antitest pozitivitást 88 esetben észleltünk. A vizsgálatot a Pécsi és a Debreceni Egyetem Etikai Bizottsága jóváhagyta.

4.5.2.1. RADIOJÓD KEZELÉS

A betegeket az európai irányelv szerint soroltuk be rizikócsoportokba, és az igen alacsony rizikójú betegek kivételével valamennyien radiojódot kaptak. Az alacsony rizikócsoportba tartozó, 45 évnél fiatalabb, és klasszikus hisztológiájú esetekben törekedtünk 1100 MBq alkalmazására, a többi beteg pedig 3700 MBq radiojódot kapott. A betegek előkészítése során L-thyroxin megvonást vagy rekombináns humán TSH kezelést alkalmaztunk, ez utóbbit 34 beteg kapta. A kórházból való elbocsátáskor ellenőriztük a maradék sugárzás intenzitását.

4.5.2.2. A RADIOJÓD KEZELÉST KÖVETŐ KÉPALKOTÁS: EGÉSZTEST SZCINTIGRÁFIA ÉS SPECT/CT

Négy-hat nappal a radiojód kezelést követően valamennyi esetben történt planáris egésztest-szcintigráfia, valamint a nyakról és mellkasról SPECT/CT vizsgálat. Abban az esetben, ha gyanús izotópdúsulás igazolódott az egésztest szcintigráfián, a hasról és a medencéről is készültek kiegészítő SPECT/CT felvételek. Az egésztest-szcintigráfia 6 cm/min sebességű, elülső és hátsó egésztest leképezést jelentett, DHV SPECT/CT készülékkel (Medison, Budapest, Magyarország). A SPECT/CT kétféjű SPECT kamerából (50 sec/frame, 64 frame) és alacsony dózisu, 16 szeletes spirál CT-ből áll (120 KrV, 50 mAs). A vizsgálatához HEGP kollimátort használtak. Az egésztest-szcintigráfia és a SPECT/CT leleteket két nukleáris medicina specialista és egy radiológus kolléga egymástól függetlenül értékelte, eltérő vélemény esetén konszenzust alakítottak ki. CERTOP01-13044/6/1107755 minőségbiztosítási rendszert alkalmaztak, a két egyetemi centrumban egyforma protokollt használtak.

4.5.2.3. RIZIKÓ BESOROLÁS ÉS A KLASSZIFIKÁCIÓ VÁLTOZÁSA A SPECT/CT EREDMÉNYEK ALAPJÁN

A perzisztáló, vagy kiújuló betegség valószínűsége az ATA 2009-es és az ETA 2006-os irányelv szerint került értékelésre.

A SPECT/CT eredmények alapján az ATA rizikó besorolás a következőképpen változott:

- azok a betegek, akiknél csak a pajzsmirigyágyon belül volt izotópfelvétel, és nem agresszív szövettannal rendelkeztek, alacsony rizikócsoporthoz kerültek
- akiknél a vizsgálat maradék daganatszövetet állapított meg, magasabb rizikócsoporthoz,
 - nyirokcsomó áttét esetén ATA közepes
 - távoli áttét esetén pedig magas rizikó kategóriába kerültek.
- A SPECT/CT eredmények értékelésénél két betegcsoportot képeztek:
 - 0: maradék betegség nem kimutatható ki
 - 1: reziduális tumor látható.

A betegek követése során a szérumban thyreoglobulin, a thyreoglobulin ellenes antitest, a nyaki ultrahang, és szükség esetén egyéb képalkotó vizsgálatok kerültek értékelésre. A radiojód kezelés után 9-12 hónappal a vizsgálati eredmények tükrében a betegeket reklasszifikálták.

Tumormentesnek nyilvánították azokat a betegeket, akik negatív nyaki UH-val, <0,2 ng/ml on-thyroxin, vagy <2 ng/ml stimulált thyreoglobulin értékkel rendelkeztek, negatív anti-thyreoglobulin titer mellett. Tumormentesnek minősültek azok a betegek is, akiknél a negatív képalkotó vizsgálatok mellett szignifikánsan csökkent az anti-thyreoglobulin titer.

Inkomplett biokémiai választ állapítottak meg, ha a thyreoglobulin koncentráció mérhető volt, vagy a thyreoglobulin antitest nem csökkent, egyidejűleg azonban morfológiai eltérést nem sikerült kimutatni.

A **strukturális betegség** képalkotó vizsgálatokkal kimutatott tumor szövetet jelentett, amely az esetek túlnyomó többségében thyreoglobulin emelkedéssel, vagy emelkedő anti-thyreoglobulin antitest titerrel társult.

4.5.2.4. TSH, THYREOGLOBULIN ÉS ANTI-THYREOGLOBULIN

ANTITEST TITER MEGHATÁROZÁSOK

A pajzsmirigy stimuláló hormont (TSH) elektrokemilumineszcens módszerrel mérték (Elecsys, Roche, mérési tartomány 0,005-100 mU/l). A Pécsi Egyetemen a thyreoglobulin és anti-TG antitest meghatározásra szintén Elecsys assay szolgált (Roche, thyreoglobulin mérési tartomány: 0,04-500 ng/ml, anti-Tg mérési tartomány: 10-4000 IU/ml). A Debreceni Egyetemen a thyreoglobulin meghatározást kemilumineszcens módszerrel végezték (LIAISON®-Tg DiaSorin S.p.A., Saluggia, Olaszország, mérési tartomány: 0,2-1000 ng/ml), az anti-TG antitest meghatározásra 2014 december 1. előtt radioimmunassay szolgált (DYNObest BRAHMS diagnosztika, mérési tartomány 20-2000 U/ml), ezt követően pedig szintén az Elecsys assay-t használták (Roche, mérési tartomány 10-4000 IU/ml).

4.5.2.5. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

A statisztikai értékelést a Statistical Package for Social Sciences (SPSS Chicago, USA 22.0 verzió) programmal végezték. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov tesztel ellenőrizték. A nem normális eloszlású paraméterek esetén az adatokat medián és quartilis formájában adták meg. A rizikó klasszifikációs rendszerek diagnosztikus értékénél külön értékelték az egy éves tumor státuszt és a követés végén észlelt tumor státuszt. A követéses adatok alapján meghatározták a valódi pozitív, valódi negatív, álpozitív és álnegatív értékeket. A rizikó besorolási rendszerek közötti egyezést a Cohen kappa koefficienssel vizsgálták. A különböző rizikó besorolási rendszerek diagnosztikus értékét McNemar tesztel hasonlították össze. Az összehasonlítás során az ATA szerinti közepes és magas rizikó kategóriákat összevonták. A betegség kimenetelét meghatározó tényezők vizsgálatához bináris logisztikus regresszió analízist használtak (backward módszer). A $p < 0,05$ értéket tekintették szignifikánsnak.

4.5.3. BETEGADATOK A THYREOGLOBULIN PROGNOZTIKAI

SZEREPEÁT ÉRTÉKELO VIZSGÁLATBAN

A PTE KK I. számú Belgyógyászati klinikán 2005. január 1. és 2018. június 30. között 542 differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő beteg ellátása történt. A thyreoglobulin prognosztikai szerepének értékeléséhez azon betegek adatait vizsgáltuk, akiknél a műtét utáni időszakban az első radiojód kezelés előtti stimulált thyreoglobulin rendelkezésre

állt, az anti-Tg antitest negatív volt, és legalább 9 hónap követési idővel rendelkeztek. A vizsgálatba való bevonásba feltételeit 222 beteg teljesítette; 45 beteg nem részesült radiojód kezelésben, 29 már korábban kapott kezelést, 11 betegnél nem állt rendelkezésre a posztoperatív thyreoglobulin érték, 132 beteg anti-Tg antitest pozitív volt, 58 beteget más intézetben követtek, és 49 esetben még nem telt el elegendő idő a radiojód kezelés óta a terápiás válasz lemeréséhez.

A betegek adatait az **5. táblázat** foglalja össze; 172 beteg papillaris, 50 follicularis carcinomában szenvedett, a papillaris-follicularis arány így 77/23% volt. A diagnózis idején a medián életkor 48 év (15-91 év). A papillaris carcinómások medián 44, a follicularis carcinomában szenvedő medián 55 évesek voltak. A follicularis carcinómások szignifikánsan idősebbek voltak a PTC-vel diagnosztizáltaknál ($p < 0,001$). A nő-férfi arány 158/64, az arány nem különbözött a papillaris és follicularis carcinómások között. Klasszikus papillaris carcinomát mutatott a szövettan 134 esetben (78%), follicularis variánst véleményeztek 29 betegnél (17%), három esetben sclerotizáló, két betegnél tall-sejtes, és négy esetben trabeculáris variáns volt a diagnózis. Follicularis carcinomában 41 beteg a klasszikus csoportba tartozott, 7 Hürthle-sejtes, egy inzuláris és egy trabecularis carcinomát véleményezett a patológus. A T stádium vonatkozásában a papillaris carcinomás betegeket szignifikánsan korábbi stádiumban diagnosztizálták ($p = 0,039$). Papillaris carcinomában 38%, follicularisban 12% volt a nyirokcsomó metasztázis aránya az induló tumor stádium szerint ($p = 0,001$). Távoli áttétben PTC-ben a betegek 5%-a, FTC-ben 14%-a szenvedett ($p = 0,021$).

5. táblázat A betegek adatai a thyreoglobulin prognosztikai szerepét értékelő vizsgálatban

Paraméterek	n (%)		
	összes	papillaris	follicularis
	n=222	n=172 (77)	n=50 (23)
<i>Életkor (év)*</i>			
Medián (min-max)	48 (15-91)	44 (15-82)	55 (19-91)
<i>Nem</i>			
Nő	158 (71)	120 (70)	38 (76)
Férfi	64 (29)	52 (30)	12 (24)
<i>Szövettan</i>			
Papillaris		172	
Klasszikus		134 (78)	
Follicularis variáns		29 (17)	
Sclerotisalo		3 (2)	
Tall-sejtes		2 (1)	
Trabecularis		4 (2)	
Follicularis			50
Klasszikus			41 (82)
Hürthle-sejtes			7 (14)
Insularis			1 (2)
Trabecularis			1 (2)
<i>T stádium*</i>			
T1	77 (35)	69 (41)	8 (16)
T2	51 (23)	31 (18)	20 (40)
T3	69 (30)	54 (32)	15 (30)
T4	22 (10)	15 (9)	7 (14)
<i>N stádium*</i>			
N0	151 (68)	107 (62)	44 (88)
N1	71 (32)	65 (38)	6 (12)
<i>M stádium*</i>			
M0	207 (93)	164 (95)	43 (86)
M1	15 (7)	8 (5)	7 (14)

* szignifikáns különbség a papillaris és follicularis carcinomában szenvedők csoportja között

4.5.3.1. AZ ALKALMAZOTT KEZELÉSEK ÉS A TERÁPIÁS VÁLASZ ÉRTÉKELÉSE

Az alkalmazott kezeléseket és a terápia eredményét a **6. táblázat** foglalja össze. A betegek 55%-ánál egy műtét, 34%-ban két műtét történt, egy radiojód kezelést kapott a

betegek 72%-a, kettőt 15%-a, a legtöbb radiojód kezelés 8 volt. Külső sugárkezelésben 18 beteg részesült. A betegeket medián (kvartilis) 54 (22-97) hónapig követtük.

6. táblázat Az alkalmazott kezelések és a terápia eredménye (n=222)

	beavatkozás száma	betegszám	%
Műtét	1	123	55
összes n=356	2	75	34
	3	16	7
	4	5	2
	5	3	1
Radiojód kezelés	1	160	72
összes n=348	2	34	15
	3	10	5
	4	9	4
	5	4	2
	6	3	1
	8	2	1
Külső sugárkezelés	0	204	93
összes n=22	1	14	6
	2	4	2
terápiás válasz	tumormentes	143	64
	bizonytalan	28	13
	inkomplett biokémiai válasz	16	7
	strukturális betegség	35	16

A terápiás válasz megítélésére a 2015-ös ATA irányelv kritériumait alkalmaztuk. A követés végén tumormentesnek bizonyult a betegek 64%-a, bizonytalan volt a terápiás válasz 13%-ban, inkomplett biokémiai választ véleményeztünk 7%-ban, és kimutatható volt a maradék daganatos betegség 16%-ban, közülük 9 beteg elhunyt a követési idő alatt (betegség specifikus halálozás 4,1%). A terápiára adott választ szövettani típusok és tumor stádiumok szerint értékelve (**7. táblázat**) nem volt különbség a papillaris és follicularis carcinomás betegek között ($p=0,569$), de szignifikánsan rosszabb volt a kezelés eredménye T3 ($p=0,007$) és T4 ($p<0,001$) tumor stádiumban, N1 ($p<0,001$) és M1 ($p<0,001$) esetén.

7. táblázat Terápiás válasz szövettani típusok és tumorstádiumok szerint a csoport %-ában (A), p értékek a csoportok összehasonlítása során (Kruskal-Wallis teszt) (B)

A

terápiás válasz	összes	PTC	FTC	T1	T2	T3	T4	N0	N1	M0	M1
tumormentes	64	65	62	77	73	54	36	76	39	69	0
bizonytalan	13	12	14	12	10	19	5	13	11	14	0
inkomplett biokémiai	7	9	2	8	2	9	14	3	16	7	7
strukturális betegség	16	14	22	4	16	19	46	7	34	10	94

B

	PTC- FTC	T1-T2	T1-T3	T1-T4	T2-T3	T2-T4	T3-T4	N0-N1	M0-M1
p	0,569	0,440	0,007	<0,001	0,063	0,005	0,030	<0,001	<0,001

4.5.3.2. TSH, TG, ANTI-TG ANTITEST MEGHATÁROZÁS

A TSH szintjének meghatározásához Elecsys® TSH assay-t (Roche, mérési tartomány: 0.005-100 µIU/mL), míg a thyreoglobulin (Tg) és anti-TG mérésekhez Elecsys® TG II assay-t (Roche, mérési tartomány: 0.04 - 500 ng/mL) és Elecsys® anti-TG assay-t (Roche, mérési tartomány: 10.0-4000IU/ml) alkalmaztunk. Anti-Tg meghatározás rutinszerűen történt a gondozásba vételkor illetve a radiojód kezelés előtt a stimulált thyreoglobulin meghatározásával együtt.

4.5.3.3. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

A statisztikai értékelést a Statistical Package for Social Sciences (SPSS Chicago, USA 24.0 verzió) programmal végeztük. Az adatok eloszlását Kolmogorov-Smirnov tesztel ellenőriztük. A nem normális eloszlású paraméterek esetén az adatokat medián és quartilis formájában adtuk meg. A csoportok összehasonlítására Kruskal-Wallis teszt szolgált. A thyreoglobulin értékek diagnosztikus értékét ROC analízissel határoztuk meg. Az optimális érzékenység+fajlagosság kiválasztását Youden-statisztikával végeztük. A ROC görbék összehasonlítása a MedCalc statisztikai rendszerben történt DeLong és mtsai módszere alapján (143). A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4.6. EREDMÉNYEK

4.6.1. PAJZSMIRIGY GÖBÖK VIZSGÁLATA ^{99m}Tc -MIBI SZCINTIGRÁFIÁVAL

A szövettani diagnózisokat és a göbök MIBI felvételének mértékét az **8. táblázat** mutatja be.

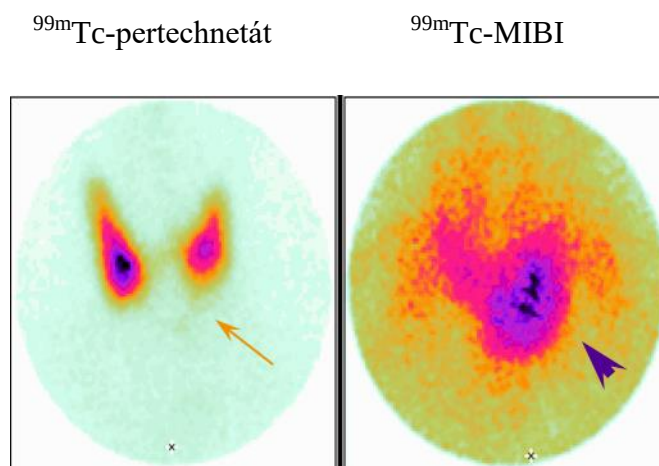
8. táblázat ^{99m}Tc -MIBI felvétel a ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg pajzsmirigy göbökben szövettani diagnózisok szerint

Szövettan	n	Pontszám			
		0	1	2	3
Összes	59	5	12	19	23
Differenciált pajzsmirigy carcinoma	12	0	0	2	10
Medullaris carcinoma	2	0	1	0	1
Anaplasticus carcinoma	1	0	1	0	0
Adenoma	19	1	3	3	12
Göbös golyva	24	4	7	13	0
Thyreoiditis	1	0	0	1	0

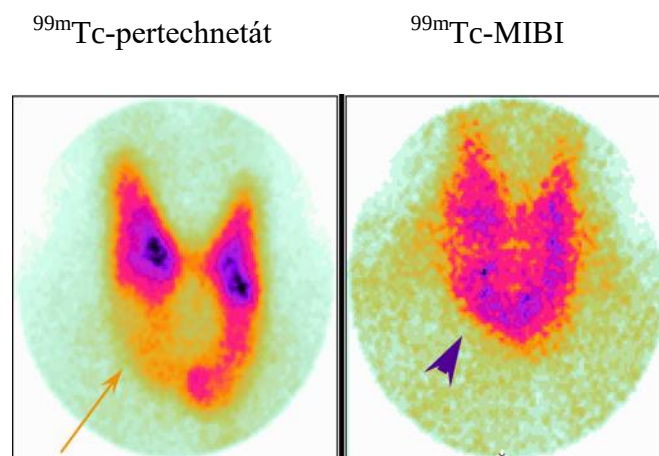
0 - nincs MIBI felvétel; 1- a göb MIBI felvétele magasabb, mint a ^{99m}Tc -pertechnetát felvétel, de alacsonyabb, mint a normális szövet MIBI felvétele; 2 - a MIBI felvétel a normális pajzsmirigy szövetével egyező; 3 – a göb MIBI felvétele meghaladja a normális szövetben észlelt MIBI halmozást

Tizenkét esetben diagnosztizáltak differenciált pajzsmirigyrákot (9 papillaris, 3 follicularis carcinoma); 10/12 esetben magas MIBI felvétel volt észlelhető (**4. ábra**).

Egyetlen DTC-ben szenvedő betegnek sem volt alacsony (0-1) MIBI felvétele. Az anaplasticus carcinoma esetén a normál szövetnél alacsonyabb volt a MIBI felvétel. A két medullaris rák közül az egyik alacsony MIBI felvételt mutatott, míg a másik medullaris carcinoma forró volt a MIBI szcintigráfián. A göbös strómában talált degeneratív göbök nem mutattak fokozott MIBI felvételt, a pontszám 0-2 között változott (**5. ábra**).



4. **ábra** 39 éves férfitbeteg a bal lebeny alsó részén 6 éve növekvő, UH-n 34 mm-es göbvel jelentkezett, amely a ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg göbnek bizonyult, a ^{99m}Tc -MIBI felvétel jelentősen fokozott volt (3 pontszám). A citológiai és szövettani vizsgálat egyaránt papillaris carcinomát igazolt.

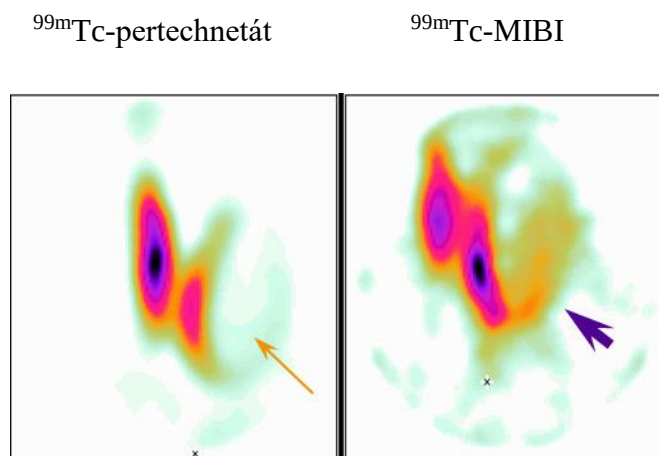


5. **ábra** 55 éves nőbeteg göbös strómája 12 éve ismert. Ultrahangon a jobb lebenyben 32 mm-es göböt írtak le, amely ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hidegnek bizonyult, a ^{99m}Tc -MIBI-t pedig a normális szövetrel egyenlő mértékben halmozta (2 pontszám). A citológia malignitásra gyanús volt. A szövettani diagnózis göbös strómát igazolt.

Follicularis adenomák esetén változatos volt a MIBI felvétel, de dominált a fokozott uptake, 12/19 adenoma forrónak bizonyult a MIBI szcintigráfián. A 6. **ábrán** egy csökkent MIBI felvételű adenoma látható.

A vékonytű aspirációs citológia 57/59 esetben volt sikeres. A citológiai és szövettani diagnózisok kapcsolatát a 9. táblázat összegzi. Az irodami adatokkal egyezően a vékonytű aspirációs citológia nem tudott különbséget tenni a follicularis adenoma és

carcinoma között; egy follicularis carcinomát sem sikerült a műtét előtt diagnosztizálni. A papillaris carcinomák esetén a citológia találati aránya sokkal jobb volt, 7/9 esetben malignitást véleményezett és egy további esetben malignitásra gyanús volt a citológiai eredmény. Az egyetlen álnegatív esetben a diagnózis thyreoiditis volt.



6. ábra 45 éves nőbeteg az utóbbi időben növekvő göböt észlelt a bal lebenyben. Ultrahangon a göb 40 mm-es, ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg és a ^{99m}Tc -MIBI-t is csökkent mértékben veszi fel (1 pontszám). A citológia jóindulatú elváltozást mutatott, a szövettani diagnosis follicularis adenoma volt.

9. táblázat A citológiai és szövettani diagnózisok összehasonlítása

Szövettan	n	Vékonytű aspirációs biopszia			
		benignus	gyanús	malignus	insufficiens
Összes	59	35	9	13	2
Papillaris carcinoma	9	1	1	7	0
Follicularis carcinoma	3	3	0	0	0
Medullaris carcinoma	2	0	0	2	0
Anaplasticus carcinoma	1	0	0	1	0
Adenoma	19	12	3	3	1
Göbös golyva	24	19	4	0	1
Thyreoiditis	1	0	1	0	0

A **10. táblázat** foglalja össze a fokozott MIBI felvétel (3 pontszám) diagnosztikus hasznát mind a DTC kimutatása, mind a göbös golyva illetve thyreoiditis kizárása vonatkozásában. A 3 illetve 2+3 MIBI score érzékenysége a DTC kimutatásában 83

illetve 100% volt. A fokozott MIBI felvétel fajlagossága és pozitív prediktív értéke az összes benignus és malignus neoplázia kimutatásában 100-100% volt, míg a DTC diagnózisában 72 és 43%.

A DTC relatív rizikója a ^{99m}Tc -per technetát szcintigráfián hideg és egyidejűleg fokozott MIBI felvételt mutató göbben 7,8-szor nagyobb volt. A MIBI szcintigráfia magas fajlagossággal és alacsony érzékenységgel rendelkezik a neopláziák kimutatásában.

10. táblázat A fokozott ^{99m}Tc -MIBI felvétel (3 pontszám) diagnosztikai értéke

MIBI pontszám 3 (n=59)		
	differentiált pajzsmirigy rák	összes tumor ^a
Szenzitivitás (%)	83	68
Specificitás (%)	72	100
Pozitív prediktív érték (%)	43	100
Negatív prediktív érték (%)	94	69
Diagnosztikus pontosság (%)	75	81

MIBI: methoxyisobutyl-isonitril; a: papillaris, follicularis, medullaris, anaplasticus carcinomák és adenomák

A vékonytű aspirációs citológia diagnosztikai pontosságát nem mutatjuk be, tekintettel arra, hogy az FNA eredménye alapvetően befolyásolta a műtéti indikáció felállítását. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy egyik follicularis carcinomát sem sikerült biopsziával igazolni és mindhárom fokozott MIBI felvételt mutatott.

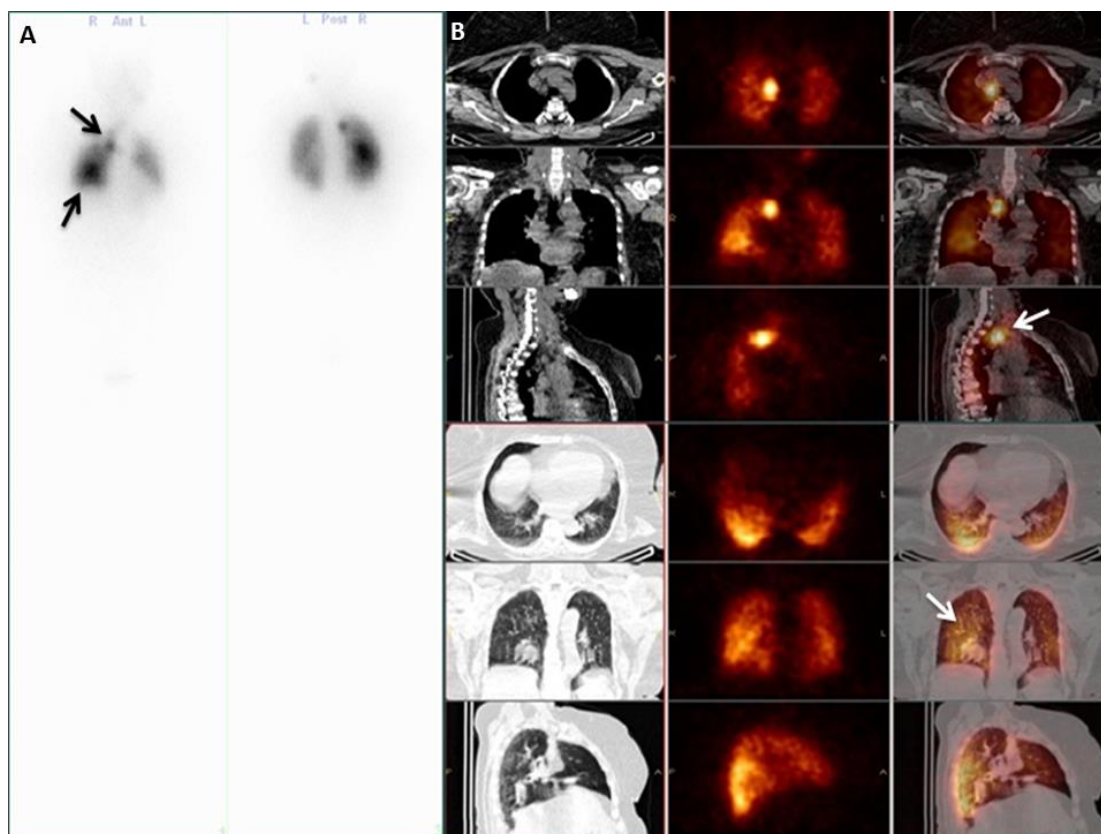
4.6.2. A NAGYDÓZISÚ RADIOJÓD KEZELÉST KÖVETŐEN VÉGZETT SPECT/CT SZEREPE DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN

A betegek 78,3%-ban a SCPECT/CT vizsgálat nem mutatott maradék tumort (**11. táblázat**). Hat esetben lokális reziduális daganatszövetet igazolt a vizsgálat (1,8%), 61 betegnél nyirokcsomó áttétekre derült fény (18,8%), tüdő- és csont áttéteket 13 (4%), ill. 5 (1,5%) esetben találtunk. Az ATA szerint alacsony rizikócsoportha tartozó 138 betegből 91% tumormentesnek bizonyult, nyirokcsomó-, tüdő- és csontáttét 10, kettő és egy betegnél volt kimutatható. Az ATA szerinti közepes rizikócsoportha tartozó 159 esetből már csak 75% volt tumormentes. Nyirokcsomó áttét 35 esetben, tüdő-, csont- és egyéb áttét 3, ill. egy-egy esetben volt megállapítható. A posztterápiás SPECT/CT minden negyedik betegnél maradék betegséget igazolt a közepes rizikócsoportha. Az ATA szerint magas rizikócsoportha sorolt 26 betegből csak 18% volt tumormentes.

11. táblázat A posztterápiás SPECT/CT-n észlelt áttétek megoszlása az eredeti ATA rizikócsoporthoz szerint (n=323)

ATA rizikócsoporthoz				
	alacsony (n=138)	közepes (n=159)	magas (n=26)	Összes
tumormentes	125	122	6	253
nyirokcsomó áttét	10	35	16	61
tüdő áttét	2	3	8	13
csont áttét	1	1	3	5
egyéb áttét	0	1	0	1

Nyolc betegnél radiojódot nem felvevő malignus szövetre derült fény. Ezekben az esetekben további vizsgálatok történtek (PET/CT, kontrasztanyaggal végzett CT illetve MR vizsgálat). Egy típusos, nyirokcsomó és tüdőáttétekkel diagnosztizált beteg SPECT/CT képe látható a **7. ábrán**.



7. ábra Egésztest szcintigráfia anterior és posterior nézetből (A) és mellkasi SPECT/CT (B), amelyek papillaris carcinoma tüdő és nyirokcsomó áttéteit mutatják (nyilak)

4.6.2.1. A RIZIKÓCSOPORTOK ÉS A KLINIKAI STÁDIUM VÁLTOZÁSA A SPECT/CT ALAPJÁN

Az ATA rizikóbesorolás tartalmazza az egésztest szcintigráfián látható, nem a maradék pajzsmirigyszövetre lokalizálódó izotóp felvételt is. A SPECT/CT alapján azokat a betegeket, akiknél reziduális daganatszövet volt kimutatható, magasabb rizikó kategóriába soroltuk: a nyirokcsomó metasztázis alapján közepes, inkomplett daganat eltávolítás vagy távoli áttét alapján pedig a magas rizikócsoporthba sorolódtak át. Azok a betegek pedig, akik korábban közepes vagy magas rizikócsoporthba tartoztak, de kóros izotópfelvétel nem ábrázolódott a SPECT/CT-n, az alacsony kategóriába kerültek át (kivéve az agresszív szövettani típussal rendelkező betegeket) (12.A. táblázat).

12. táblázat Az ATA rizikócsoporthok (A) és a klinikai stádium (B) módosulása a SPECT/CT alapján

A. ATA rizikó besorolás

		SPECT/CT előtt			
		alacsony	közepes	magas	összes
SPECT/CT után	alacsony	124	83	5	212
	közepes	11	70	7	88
	magas	3	6	14	23
	összes	138	159	26	323

B. Klinikai stádium

		SPECT/CT előtt				
		I	II	III	IV	összes
SPECT/CT után	I	208	0	0	0	208
	II	1	26	0	0	27
	III	3	0	31	0	34
	IV	7	2	5	40	54
	összes	219	28	36	40	323

Íly módon 20 beteg magasabb, 95 beteg pedig alacsonyabb rizikócsoporthba került, összesen 115 beteg (36,5%) besorolása változott a rizikócsoporthok alapján. A betegek

rizikó szerinti megoszlása a SPECT/CT előtt és után szignifikánsan különbözött ($p < 0,001$), a Cohen-kappa koeficiens 0,386 volt, ami csak mérsékelt fokú egyezést jelent. A legutóbbi ATA irányelv az alacsony rizikócsoporthoz tartozó betegeknél nem javasolja a radiojód ablációt, és mérlegelés tárgyává teszi a közepes rizikócsoporthoz is. Radiojód kezelés nélkül ebben a rizikócsoporthoz 103 beteg (34,7%) lett volna tévesen besorolva.

A klinikai stádiumbeosztás a SPECT/CT alapján kisebb mértékben változott, hiszen a 45 év alatti betegek esetében a nyirokcsomó metasztázisok jelenléte nem befolyásolta a klinikai stádiumot. A Cohen-kappa koeficiens 0,894 volt, ugyanakkor 18 beteg magasabb klinikai stádiumba került, ezek közül 14 a IV-es stádiumba, így a IV-es stádiumú betegek száma 25,9%-al növekedett, $p < 0,001$ (**12.B. táblázat**).

4.6.2.2. KÖVETÉSI ADATOK

A követés adatai 315 esetben álltak rendelkezésre, a medián követési idő 37 hónap volt (9-98 hónap). Egy beteg meghalt az első év során, és 7 beteg adatai nem voltak elérhetőek. Azoknál a betegeknél, akiknél a SPECT/CT maradék daganatot jelzett, 23 esetben újabb műtetre, 57 esetben radiojód kezelésre, 9 betegnél irradiációra és 6 betegnél sorafenib kezelésre került sor. A kezelés módja a betegség kiterjedésétől és a radiojódra adott terápiás választól függött. A követés során meghatározták a szérumban thyreoglobulin és anti-Tg antitest szinteket, minden esetben történt nyaki UH, szükség esetén egyéb képalkotó eljárások. A betegek státuszát a radiojód kezelés után 9-12 hónappal, ill. a követés végén értékelték. Az egy éves kontroll során 251 beteg bizonyult tumormentesnek (79,7%). Inkomplett biokémiai válasz 20 esetben volt megállapítható (6,3%), maradék daganatos betegség pedig 44 betegnél (13,9%) volt igazolható. A medián, 37 hónapos követési idő végén a betegek 85%-a tumormentesnek bizonyult, az inkomplett biokémiai válasz aránya 2,5%-ra csökkent (8 eset), míg a betegek 12,1%-a (38 beteg) perzisztáló betegségben szenvedett, közülük 7 beteg halt meg a pajzsmirigy daganat következtében.

4.6.2.3. A JELENLEG HASZNÁLT RIZIKÓBECSLÉSI MÓDSZEREK ÉS A SPECT/CT DIAGNOSZTIKUS ÉRTÉKÉNEK ÖSSZEHASONLÍTÁSA

A rizikóbecslési módszerek és a SPECT/CT érzékenységet, fajlagosságát, pozitív, negatív prediktív értékét és diagnosztikus pontosságát a radiojód kezelés után 9-12 hónappal és a követés végén a **13. táblázatban** foglaltuk össze.

13. táblázat A jelenleg használt rizikóbecslési módszerek és a SPECT/CT diagnosztikus értékének összehasonlítása

A. Egy évvel a radiojód kezelés után

	<i>Érzékenység</i>	<i>Fajlagosság</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Diagnosztikus pontosság</i>
ATA	76,6	47,4	27,1	88,8	53,3
ETA	70,3	62,2	32,1	89,1	63,8
ATA SPECT/CT után	65,6	73,3	38,5	89,3	71,7
SPECT/CT	60,9*	88,0**	56,5	89,8	82,5***

* A SPECT/CT érzékenysége alacsonyabb volt, mint az ATA besorolásé ($p=0.021$)

** A SPECT/CT fajlagossága magasabb volt, mint bármely egyéb klasszifikációé ($p<0.001$)

*** A SPECT/CT diagnosztikus pontossága magasabb volt, mint bármely egyéb rizikóbecslő módszeré ($p<0.001$)

B. A követés végén (medián 37 hónap, $n=315$)

	<i>Érzékenység</i>	<i>Fajlagosság</i>	<i>PPV</i>	<i>NPV</i>	<i>Diagnosztikus pontosság</i>
ATA	80,4	46,5	20,4	93,3	51,4
ETA	73,9	60,6	24,3	93,1	62,5
ATA SPECT/CT után	78,3	72,9	33,0	95,1	73,7
SPECT/CT	71,7	86,6**	47,8	94,7	84,4***
1 éves reklasszifikáció	100*	93,3**	71,9	100	94,3***

PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték; ATA: rizikó besorolás az Amerikai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ETA: rizikó besorolás az Európai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ATA SPECT/CT után: ATA rizikó besorolás a SPECT/CT eredmény alapján; SPECT/CT: rizikóbesorolás a SPECT/CT lelet alapján (bármely egyéb adat nélkül)

* A módszerek érzékenységében nem volt különbség, kivéve az 1 éves reklasszifikációt, ami szignifikánsan magasabb volt ($p<0.01$)

** A módszerek fajlagossága különbözött, ez egy éves reklasszifikációé volt a legmagasabb ($p<0.01$), de a SPECT/CT fajlagossága is szignifikánsan jobb volt, mint az ATA és ETA rizikóbecslésé ($p<0.001$).

*** Az 1 éves reklasszifikáció diagnosztikus pontossága kiváló volt, de nem volt szignifikánsan jobb, mint a SPECT/CT-é ($p=0.59$). Mindkét módszer jobb prognosztikai faktornak bizonyult, mint a rizikóbecslés az ATA, ETA és SPECT/CT-vel módosított ATA alapján ($p<0.01$).

Valamennyi módszer elfogadható érzékenységgel és negatív prediktív értékkel rendelkezett a differenciált pajzsmirigyrák perzisztálásának vagy kiújulásának előrejelzésében, ugyanakkor a SPECT/CT érzékenysége szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az ATA szerinti besorolásé, de nem különbözött szignifikánsan a többi módszertől (61 versus 77%, $p=0.021$). A legalacsonyabb fajlagossággal (47%) és diagnosztikus pontossággal (53%) az ATA szerinti besorolás rendelkezett, ez szignifikánsan rosszabb volt, mint a többi módszeré ($p<0.001$). Az ATA szerinti besorolás módosítása a

SPECT/CT alapján szignifikánsan javította a fajlagosságot (73%), és a diagnosztikus pontosságot (72%) (mindkettőre $p < 0,001$). A SPECT/CT eredmény önmagában minden egyéb adat nélkül a legmagasabb specificitást (88%) és diagnosztikus pontosságot (83%) nyújtotta ($p < 0,001$).

A kezelés után egy évvel a betegek rizikóbesorolását újra értékelték az aktuális eredmények tükrében. A korábbi adatokat az egy éves újra besorolás adataival egészítettük ki. Az egyes módszerek érzékenységeiben nem volt szignifikáns különbség, kivéve az egy éves reklasszifikációját, amely 100%-nak bizonyult.

Az egyes módszerek fajlagossága azonban szignifikánsan különbözött, a legmagasabb az egy éves reklasszifikáció esetében volt (93%, $p < 0,01$). Az adatok újraértékelése a követés során kiváló diagnosztikus pontosságot is eredményezett (94%). A SPECT/CT eredmények fajlagossága és diagnosztikus pontossága szintén magas (87 és 84%), szignifikánsan jobb, mint az ATA és ETA szerinti rizikóbesorolás diagnosztikus értékei (ATA 47 és 51%, ETA 61, és 63%). Az ATA szerinti rizikóbesorolás módosítása SPECT/CT alapján szintén jobb fajlagosságot (73%) és diagnosztikus pontosságot (74%) eredményezett az eredeti ATA besoroláshoz viszonyítva ($p < 0,001$). A SPECT/CT által biztosított diagnosztikus pontosság a követés végén hasonló volt az egy éves reklasszifikáció eredményéhez ($p = 0,59$), ugyanakkor a SPECT/CT eredmények ezt egy évvel korábban mutatták. A különböző rizikóbesorolási módszerek diagnosztikus pontosságát betegség stádiumok szerint is értékeltük (**14. táblázat**).

14. táblázat A jelenleg használt rizikóbecslési módszerek, a SPECT/CT és az egy éves reklasszifikáció diagnosztikus pontosságának összehasonlítása a követés végén, klinikai betegségstádiumok szerint (medián 37 hónap, $n = 315$)

	I	II	III	IV
ATA	57,5	50,0	22,9	44,7
ETA	71,5	82,1	11,4	44,7
ATA SPECT/CT után	75,2	67,9	74,3	68,4
SPECT/CT	84,6	89,3	94,3	71,1
1 éves reklasszifikáció	93,0	96,4	97,1	97,4

ATA: rizikó besorolás az Amerikai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ETA: rizikó besorolás az Európai Pajzsmirigy Társaság ajánlása szerint; ATA SPECT/CT után: ATA rizikó besorolás a SPECT/CT eredmény alapján; SPECT/CT: rizikóbesorolás a SPECT/CT lelet alapján (bármely egyéb adat nélkül)

A SPECT/CT diagnosztikus pontossága a követés végén a I, II, III és IV-es klinikai stádiumban: 84,6, 89,3, 94,3, és 71,1% volt, ezek az értékek szignifikánsan jobbak, mint az ATA és ETA szerinti rizikóbesorolás paraméterei bármelyik betegségstádiumban.

A SPECT/CT szerepét a differenciált pajzsmirigyrák kimenetelének előrejelzésében bináris logisztikus regressziós analízissel tovább elemeztük. A modellben az életkor, a TNM stádium, a klinikai stádium, a szövettan, az ATA és ETA szerinti rizikóbesorolás és a SPECT/CT eredmények szerepeltek. Az egy éves kimenetel vonatkozásában független előrejelző tényezőnek bizonyult az életkor, a T és M stádium, és a SPECT/CT. A követés végén ugyanezeket a paramétereket vizsgálva az ETA rizikóbesorolást is független meghatározó faktornak találtuk. A legerősebb prediktor mindkét modellben a SPECT/CT volt ($p < 0,001$).

4.6.3. A THYREOGLOBULIN ÉRTÉKEK PROGNOZTIKAI SZEREPE A KÖVETÉS SORÁN

Az összes beteg vonatkozásában a medián posztoperatív stimulált thyreoglobulin 15,5 ng/ml, a 9-12 hónap múlva mért érték: 0 ng/ml, a követés végén mért érték: 0 ng/ml, a legalacsonyabb: 0 ng/ml, a legmagasabb: 0,5 ng/ml volt. (15. táblázat).

15. táblázat Thyreoglobulin értékek szövettani típusok (A) és tumorstádiumok szerint (B), p értékek a csoportok összehasonlítása során (Kruskal-Wallis teszt) (C)

A

	összes	PTC	FTC
Thyreoglobulin (ng/ml)	medián (kvartilisek)		
műtét után	15,5 (4,8-39,8)	14,8 (4,6-39,3)	17,3 (4,7-47,7)
9-12 hó múlva	0,0 (0-1,1)	0,1 (0-1,2)	0 (0-0,6)
követés végén	0 (0-0,6)	0 (0-0,6)	0 (0-0,6)
legalacsonyabb	0 (0-0,2)	0 (0-0,3)	0 (0-0)
legmagasabb	0,5 (0,1-4,45)	0,55 (0,2-4,3)	0,45 (0-14,6)

B

	T1	T2	T3	T4	N0	N1	M0	M1
Thyreoglobulin (ng/ml)	medián							
műtét után	12,9	13,5	14,9	71,0	11,2	25,9	13,5	638,0
9-12 hó múlva	0	0	0,1	5,7	0	1,3	0	47,7
követés végén	0	0	0	3,5	0	0,7	0	22,0
legalacsonyabb	0	0	0	1,3	0	0,2	0	15,0
legmagasabb	0,3	0,4	0,7	9,4	0,4	2,8	0,4	159,8

C

Thyreoglobulin	PTC- FTC	T1- T2	T1- T3	T1- T4	T2- T3	T2- T4	T3- T4	N0- N1	M0- M1
p									
műtét után	0,540	0,748	0,277	0,015	0,246	0,024	0,045	<0,001	<0,001
9-12 hó múlva	0,723	0,183	0,093	0,001	0,502	0,015	0,012	<0,001	<0,001
követés végén	0,481	0,408	0,008	<0,001	0,096	0,002	0,009	<0,001	<0,001
legalacsonyabb	0,671	0,263	0,011	<0,001	0,161	0,001	0,006	<0,001	<0,001
legmagasabb	0,787	0,875	0,030	<0,001	0,045	<0,001	0,002	<0,001	<0,001

A TSH stimuláció 204 esetben L-thyroxin megvonással, 17 betegnél rhTSH stimulációval történt. L-thyroxin megvonás esetén a medián (kvartilis) TSH 63,7 (31,2-96,5) mIU/L

volt. Az egy éves kontroll során a TSH medián 0,12 (0,02-1,54) mIU/L, a követés végén 0,41 (0,06-1,72) mIU/L értéket adott.

A thyreoglobulin értékek vonatkozásában nem volt szignifikáns különbség a papillaris és follicularis tumorok között. Valamennyi időpontban mért Tg szignifikánsan magasabb volt T4, N1 és M1 kiindulási stádium esetén, a követés során mért legalacsonyabb és legmagasabb Tg már a T3 stádiumtól különbözött. Szignifikáns különbség mutatkozott valamennyi Tg értékben a későbbi terápiás válasz függvényében (**16. táblázat**). Feltűnő a posztoperatív stimulált thyreoglobulin értékek markáns emelkedése már a későbbi bizonytalan választ adó alcsoportban is.

16. táblázat Thyreoglobulin értékek a terápiás válasz függvényében (A), p értékek a csoportok összehasonlítása során (Kruskal-Wallis teszt) (B)

A

	tumormentes (0)	bizonytalan (1)	inkomplett biokémiai (2)	strukturális betegség (3)
Thyreoglobulin (ng/ml)	medián (kvartilisek)			
műtét után	9,8 (3,2-19,7)	23,0 (9,7-52,1)	45,4 (16,3-60,7)	215,0 (65,0-638,0)
9-12 hó múlva	0 (0-0)	0,5 (0-1,0)	1,7 (1,3-5,7)	21,6 (4,3-104,4)
követés végén	0 (0-0)	0,5 (0,4-0,6)	2,0 (1,4-3,0)	19,1 (7,8-117,0)
legalacsonyabb	0 (0-0)	0,1 (0-0,4)	0,9 (0,6-1,9)	10,2 (3,0-40,0)
legmagasabb	0,2 (0-0,5)	1,5 (0,6-2,4)	5,0 (2,0-8,8)	63,7 (11,4-1254,0)

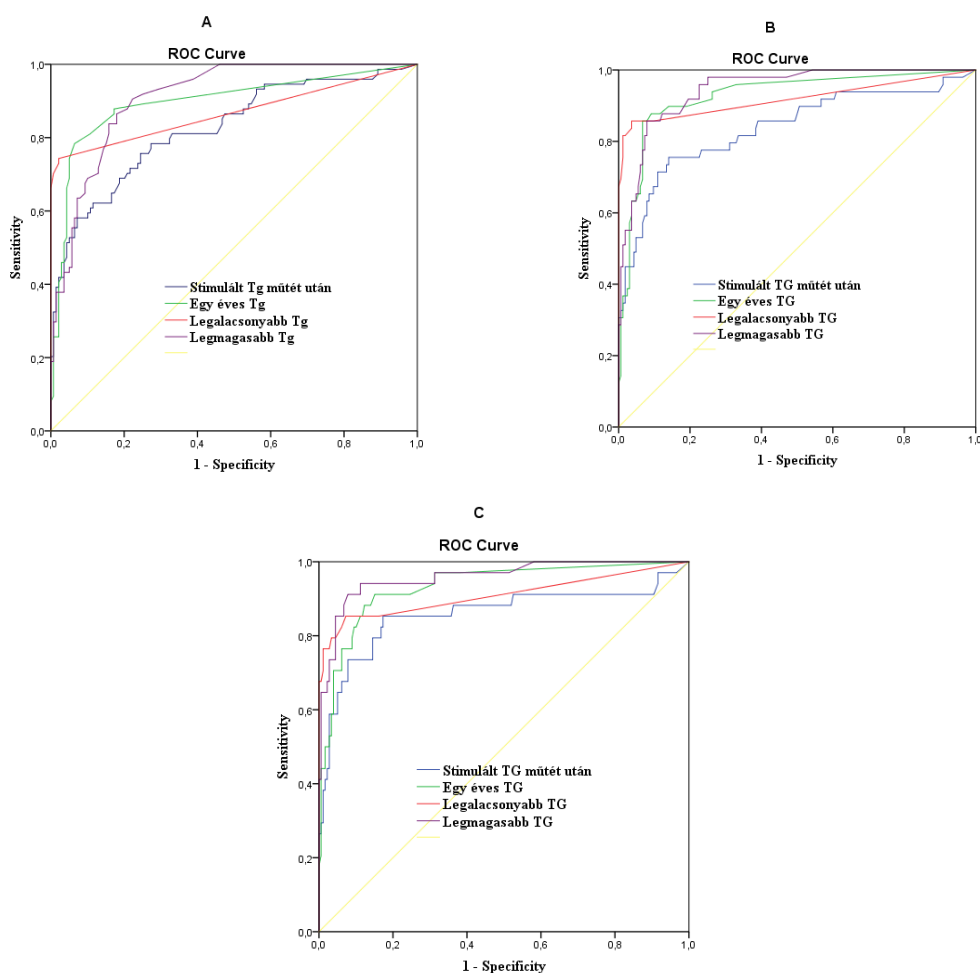
B

Thyreoglobulin	0-1	0-2	0-3	1-2	1-3	2-3
			p			
műtét után	<0,001	<0,001	<0,001	0,252	<0,001	0,005
9-12 hó múlva	<0,001	<0,001	<0,001	0,005	<0,001	0,001
követés végén	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
legalacsonyabb	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
legmagasabb	<0,001	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001

A követés végén észlelt terápiás válasz előrejelzésére ROC analízist alkalmaztunk. A különböző időpontokban mért thyreoglobulin értékek diagnosztikus hasznát a terápiás választ három módon bontva is értékeltük: összehasonlítottuk a tumormentes betegeket az összes többivel, a tumormentes+bizonytalan választ adókat az inkomplett biokémiai

válasz+ strukturális betegség csoporttal, valamint a strukturális betegséget az összes többi alcsoporttal (**8. ábra** és **17. táblázat**).

A ROC analízis során mért AUC érték minden esetben jó, alkalmanként kiváló diagnosztikus értékű volt ($p < 0,001$ minden esetben). Ha a tumormentes betegek elkülönítése volt a cél, a posztoperatív stimulált Tg optimális cut-off értéke 20,1 ng/ml-nek adódott, amely 75,7% érzékenységet, 75,5% fajlagosságot, és 75,6% diagnosztikus pontosságot adott. Az egy éves nem stimulált Tg cut-off értéke 0,45, a legalacsonyabb Tg-é $< 0,1$ ng/ml volt. Ez utóbbi esetben kiemelendő a nagyon magas, 97,8%-os fajlagosság és 97,1%-os pozitív előrejelző érték.



8. ábra A thyreoglobulin értékek ROC görbéje a követés különböző időpontjaiban a terápiás válasz előrejelzésére (A) tumormentes versus bizonytalan+inkomplett biokémiai válasz+strukturális betegség a követés végén, (B) tumormentes+ bizonytalan versus inkomplett biokémiai válasz+strukturális betegség a követés végén, (C) tumormentes+bizonytalan+inkomplett biokémiai versus strukturális betegség a követés végén

A tumormentes betegek elkülönítésében a műtét utáni stimulált Tg ROC görbéjének diagnosztikus értéke elmaradt az egy éves és a legmagasabb Tg érték mögött ($p=0,03$ és $p=0,004$). Ha a tumormentes+bizonytalan választ adó betegeket állítottuk szembe az inkomplett biokémiai és strukturális választ adókkal, az egy éves, a legalacsonyabb és a legmagasabb Tg érték prognosztikai szerepe egyaránt kiváló volt, szignifikánsan jobb, mint a műtét utáni Tg értéké ($p=0,004$, $p=0,016$ és $p=0,002$).

17. táblázat A thyreoglobulin értékek diagnosztikai haszna a terápiás válasz előrejelzésében (ROC analízis)

A. Tumormentes versus bizonytalan + inkomplett biokémiai válasz + strukturális betegség a követés végén

thyreoglobulin	AUC	p érték	cut-off	Érz %	Fajl %	PPV%	NPV%	DP%
műtét után	0,825	<0,001	20,1	75,7	75,5	75,5	75,7	75,6
egy év múlva	0,897	<0,001	0,45	78,4	93,5	92,3	81,2	86,0
legalacsonyabb	0,868	<0,001	<0,1	74,3	97,8	97,1	79,2	86,1
legmagasabb	0,911	<0,001	0,85	86,4	82,0	82,8	85,8	84,2

B. Tumormentes + bizonytalan versus inkomplett biokémiai válasz + strukturális betegség a követés végén

thyreoglobulin	AUC	p érték	cut-off	Érz %	Fajl %	PPV%	NPV%	DP%
műtét után	0,838	<0,001	41,2	71,4	89,0	86,7	75,7	80,2
egy év múlva	0,928	<0,001	0,85	87,8	90,9	90,6	88,2	89,4
legalacsonyabb	0,919	<0,001	0,45	85,7	96,3	95,9	87,1	91,0
legmagasabb	0,945	<0,001	3,35	85,7	92,1	91,6	86,6	88,9

C. Tumormentes + bizonytalan + inkomplett biokémiai válasz versus strukturális betegség a követés végén

thyreoglobulin	AUC	p érték	cut-off	Érz %	Fajl %	PPV%	NPV%	DP%
műtét után	0,857	<0,001	34,6	85,3	82,7	83,1	84,9	84,0
egy év múlva	0,933	<0,001	0,85	91,2	84,9	85,8	90,6	88,1
legalacsonyabb	0,909	<0,001	0,75	85,3	92,7	92,1	86,3	89,0
legmagasabb	0,958	<0,001	7,7	91,2	92,2	92,1	91,3	91,7

AUC: area under the curve; PPV: pozitív prediktív érték; NPV: negatív prediktív érték; DP: diagnosztikus pontosság

A legjobb AUC értékeket a strukturális betegség elkülönítése vonatkozásában kaptuk, ezen belül is a legmagasabb a követés során mért legmagasabb nem stimulált Tg diagnosztikus haszna volt. Amennyiben a követés során 7,7 ng/ml fölötti nem stimulált Tg-t mértünk, 91,2% érzékenységgel, 92,2% fajlagossággal és 91,7% diagnosztikus pontossággal volt előre jelezhető a követés végén észlelt maradék daganat. A prognosztikai előny szempontjából statisztikailag nem különbözött a követés során mért legalacsonyabb Tg sem, melynek határértéke a strukturális betegség vonatkozásában 0,75 ng/ml volt. Ebben az esetben is magas fajlagosságú és pozitív prediktív értékű volt (92,7, és 92,1%) a vizsgálat. A posztoperatív Tg diagnosztikus haszna szignifikánsan alacsonyabb volt, mint az egy éves és a legmagasabb Tg értéke ($p=0,032$ és $p=0,021$). A cut-off értékek attól függően különböztek, hogy mi volt a diagnosztikus cél: a tumormentes állapot diagnosztizálása, vagy a maradék betegség megállapítása. A gyakorlat számára könnyebben alkalmazhatóvá téve a Tg értékekből nyert információt, a **18. táblázat**ban feltüntettük a ROC analízissel meghatározott optimális cut-off értékek esetén a relatív kockázatot a strukturális betegség vonatkozásában.

18. táblázat Relatív kockázat a ROC analízissel meghatározott cut-off értékek alapján a strukturális betegség előrejelzésében

thyreoglobulin	cut-off érték (ng/ml)	relatív kockázat (RR)
műtét után	34,6	15,87
egy év múlva	0,85	28,53
legalacsonyabb	0,75	25,18
legmagasabb	7,7	30,26

Ha a műtét utáni stimulált Tg $> 34,6$ ng/ml, 15,87-szer nagyobb a kockázata annak, hogy a követés végén a beteg maradék daganattal fog rendelkezni, mint ha a Tg érték $< 34,6$ ng/ml. Ha egy évvel a kezelés után az on-thyroxin Tg nem csökken 0,85 ng/ml alá, ez 28,53-szoros kockázatot jelent a későbbi maradék tumor vonatkozásában. Ha a nem stimulált Tg a követés során nem csökken 0,75 ng/ml alá vagy 7,7 ng/ml fölé emelkedik, a relatív kockázat 25,18 illetve 30,26. A ROC görbe alapján valamennyi Tg értékhez kiszámítható a relatív kockázat, például a műtét utáni Tg 15 ng/ml határértéke esetén az RR:7,41 a strukturális betegség vonatkozásában.

A Tg értékek mellett vizsgáltuk a Tg/TSH hányados lehetséges prognosztikai szerepét is. A Tg/TSH hányados ROC görbe AUC értékét a stimulált Tg értékével összehasonlítva (a strukturális betegség vonatkozásában) alacsonyabb értéket kaptunk (AUC:0,779 versus 0,857), hasonlóan az egy éves Tg/TSH hányados is elmaradt az on-thyroxin Tg prognosztikai jelentőségétől (AUC:0,801 versus 0,933). Ez arra utal, hogy a TSH csak az egyik, és a vizsgált kérdés szempontjából nem a legdöntőbb meghatározója a Tg szintnek.

4.7. MEGBESZÉLÉS

4.7.1. A ^{99m}Tc -MIBI SZCINTIGRÁFIA DIAGNOSZTIKUS HASZNA A ^{99m}Tc -PERTECHNETÁT HIDEG GÖBÖK VIZSGÁLATBAN

A göbös golyva az egyik leggyakoribb endokrin betegség. A klinikai értékelést követően a vékonytű aspirációs citológia a következő diagnosztikus lépés, amely költséghatékony, magas érzékenységgel és fajlagossággal rendelkezik (47). A pajzsmirigy göbök legnagyobb részében a vékonytű aspirációs biopszia megfelelő diagnosztikus módszer, kivételt képeznek a follicularis neopláziák (47,48). Ha az FNA eredménye nem diagnosztikus vagy ellentmondás van a klinikai adatok és a citológiai vélemény között, további diagnosztikus lépések szükségesek a műtéti indikáció felállításához; ultrahang, izotópos képalkotó vizsgálatok és rizikó becslés a klinikai adatok alapján (életkor, nem, göbméret, a göb növekedési üteme, nyaki irradiáció az előzményben). A standard izotópos módszer a ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfia. A malignitás aránya azonban a ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfián hideg göbökben mindössze 5-15%, ezért ezen módszer diagnosztikus értéke alacsony. Ez szükségessé teszi olyan radiofarmakonok keresését, amelyek alkalmasabbak a DTC kimutatására (49). A ^{201}Tl szcintigráfia diagnosztikus szerepét vizsgáló közlemények azt találták, hogy a malignus göbök és a benignus adenomák egyaránt halmozzák a ^{201}Tl -t, ezáltal a malignus göbök kiválasztása nem lehetséges, a módszer magas érzékenységgel és alacsony fajlagossággal rendelkezik (51,52,54,56).

1989-ben bevezették a ^{99m}Tc -MIBI-t a szívizom perfúzió vizsgálatára, később azonban kiderült, hogy számos tumorban is felhalmozódik (68). A ^{99m}Tc -MIBI jobb képalkotó tulajdonságokkal rendelkezik, mint a ^{201}Tl , alacsonyabb a vizsgálat során a sugárdózis és könnyebben elérhető, ezáltal a MIBI széles körben elfogadottá vált tumorok kimutatására (58,65,67). A pajzsmirigy rosszindulatú daganatainak vonatkozásában ellentmondó

adatok láttak napvilágot. Földes és mtsai kisszámú DTC-ben szenvedő beteget vizsgáló közlésében a MIBI halmozás nem volt jellegzetes a pajzsmirigy malignitásra (53). Endémiás golyvás területen végzett vizsgálatban szintén az a következtetés született, hogy a pozitív MIBI szcintigráfia nagyobb valószínűséggel mutat adenomát, mint malignus tumort (55). Más szerzők diagnosztikus előnyt találtak a Hürthle-sejtes tumorok kimutatásában kétfázisú szcintigráfiával, ezek a tumorok ugyanis lassú kimosódást mutatnak (144,145). A közelmúltban, kis számú betegen végzett vizsgálatban a ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfiát hasznosnak ítélték a ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbök preoperatív értékelésében (50,64). Más szerzők a primer tumorok kimutatásán túl az egész test MIBI szcintigráfia szerepét vizsgálták a metasztatikus DTC követésében (59,60,64). Az egész test ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia legfontosabb előnye DTC-ben a ^{131}I szcintigráfiával szemben, hogy nem igényli a pajzsmirigyhormon terápia felfüggesztését (61).

A jelen vizsgálatban magas MIBI felvétel volt igazolható DTC-ben, medullaris carcinomában és follicularis adenomában, összhangban a korábbi irodalmi adatokkal (55,63,65,144). Az egyetlen anaplasticus carcinoma nem halmozta a MIBI-t. A korábbi közlések szerint a degeneratív göbök ritkán veszik fel a MIBI-t (53,55,65,144), vizsgálatunkban egyetlen ilyen eset sem volt. Másrészt a DTC sohasem volt hideg a MIBI szcintigráfián, ami szintén egyezik a korábbi vizsgálatok eredményével (41,49,51,130). A normál szövettel megegyező MIBI felvétel (2 pontszám) előfordult göbös golyvában, thyreoiditisben, adenomában és DTC-ben, ennél fogva a 2 pontszámú MIBI lelet nem használható a differenciáldiagnosztikában, csak az alacsony (0-1) vagy a magas (3) MIBI felvétel hordoz további információt. A fokozott MIBI felvétel érzékenysége a DTC kimutatásában elfogadhatóan magas (83%), a fajlagosság azonban az adenoma és a carcinoma elkülönítésében alacsony. Ha azonban beillesztjük a MIBI szcintigráfia eredményét a diagnosztikai algoritmusba, a fokozott MIBI felvétel egy ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbben a DTC valószínűségét 7,8 szorosra emeli. Ennek különösen a follicularis carcinomák esetén lehet jelentősége, amelyek a papillaris rákkal ellentétben nem jól diagnosztizálhatóak a vékonytű aspirációs citológia során. Az FNA a jelen vizsgálatban is pozitív volt 8/9 papillaris rákban és álnegatív valamennyi follicularis carcinomában. Ugyanakkor a MIBI felvétel fokozott volt mindhárom FTC-ban. A MIBI szcintigráfia a FNA kiegészítő módszereként alkalmazható, amelynek fontos diagnosztikus szerepe lehet a follicularis rákok kimutatásában. Ha a benignus és malignus

tumorokat együttesen tekintjük, a MIBI szcintigráfia fajlagossága nagyon magas, ami segít a műtéti indikáció felállításában.

A korábbi közlésekhez hasonlóan, a viszonylag kis betegszám korlátozza az eredmények értékelését (50,53,55,63,65,144). A betegek kiválasztása a műtéti indikáció alapján történt és nem terjedt ki valamennyi ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbvel rendelkező betegre. A MIBI vizsgálat megbízható értékeléséhez a szövettani diagnózis elengedhetetlen volt. A malignitás előfordulása 27% (14/52), ami jóval magasabb, mint egy átlagos, ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbvel rendelkező betegcsoportban. A jelen tanulmányban nem készítettünk további felvételt a MIBI kimosódás vizsgálatára, mert a korábbi közlemények nem igazolták a kétfázisú szcintigráfia előnyét a DTC kimutatásában (55,65), a Hürthle-sejtes tumorok kivételével (144,145).

Összefoglalva, a ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia hatékonyan alkalmazható a ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbök további vizsgálatára. A magas MIBI felvétel jelentősen növeli a DTC valószínűségét, míg az alacsony felvétel gyakorlatilag kizárja azt. A normál szövettel megegyező MIBI felvétel nem hordoz további információt. A fokozott MIBI felvétel érzékenysége és negatív prediktív értéke a DTC vonatkozásában hasznos módszernek bizonyult a FNA-val való kombinációban. A MIBI szcintigráfia azoknál a betegeknél lehet a leghasznosabb módszer, ahol a malignitás rizikója alacsony, vagy az FNA értékelhetősége korlátozott (mint a follicularis rákok).

4.7.2. A POSZTTERÁPIÁS SPECT/CT, MINT PROGNOZTIKAI MARKER DIFFERENCIÁLT PAJZSMIRIGYRÁKBAN

A DTC posztoperatív ellátása a betegek rizikóbeosztásán alapul, ugyanakkor különböző rizikó klasszifikációs rendszereket használnak Amerikában, Európában és a világ más részein (75-77,93). A rizikó klasszifikáció elsősorban a patológiai és sebészi leleteken alapul. Az ATA rizikó klasszifikáció azonban tartalmazza a radiojód kezelés utáni egésztest szcintigráfia eredményét is. Ugyanakkor fontos megjegyezni, hogy nem kötelező egésztest szcintigráfia végzése radiojód kezelés után. Az elmúlt néhány évben számos közlemény jelent meg az egésztest szcintigráfiát kiegészítő SPECT/CT diagnosztikus hasznáról és előnyeiről a DTC-ben szenvedő betegek ellátásában (103,111). 148 beteg vizsgálata alapján a SPECT/CT az egésztest szcintigráfiához viszonyítva szignifikánsan csökkentette a fals pozitív eredmények arányát, egyidejűleg a betegek

együtödében pontosabban tudta meghatározni a kóros jódfelvételi gócot (146). A SPECT/CT diagnosztikus előnyét a planáris szcintigráfiával szemben további közlemények is megerősítették a bizonytalan dignitású gócok vonatkozásában (147-152). Annak ellenére, hogy a hibrid képalkotásnak számos előnye van, jelenleg nem tekinthető világszerte rutin eljárásnak.

Vizsgálatunkban a SPECT/CT szerepét értékeltük a DTC-ben szenvedő betegek korai rizikóbeosztása és a hosszútávú betegség kimenetel előrejelzése vonatkozásában. A SPECT/CT diagnosztikus értékét összehasonlítottuk a jelenleg használt ATA és ETA rizikóklasszifikációs rendszerekkel. A jelen vizsgálat az eddigi legnagyobb betegszámot felölelő, és leghosszabb követési idővel rendelkező tanulmány a SPECT/CT értékelésében. Ez az első vizsgálat, amiben az egésztest szcintigráfiával kombinált SPECT/CT diagnosztikus értékét az ATA és ETA beosztás paramétereivel hasonlították össze a DTC hosszú távú kimenetele vonatkozásában. A vizsgálatban a betegek 22%-ban mutatott a posztterápiás SPECT/CT maradék daganatot, ami az esetek többségében váratlan lelet volt. A SPECT/CT eredmény alapvetően módosította a betegek jelentős részének további ellátását; a maradék betegség kizárása hasonlóan fontos információ értékkel bírt. A betegek 36%-át újra kellett csoportosítani a SPECT/CT alapján. Az esetek többségében a betegek alacsonyabb rizikócsoportba kerültek. Az alacsonyabb rizikócsoportba való átsorolás módosítja a kezelés és a követés paramétereit, úgymint a TSH célértéke és az ellenőrző vizsgálatok gyakorisága. A radiojódot nem halmozó eltérések azonosítása szintén nagyon fontos, mert a jódfelvevő képesség elvesztése azt jelenti, hogy a tumor rezisztenssé vált a radiojód kezelésre, és egyéb kezelési módok szükségesek, például sugárkezelés, vagy sorafenib kezelés. A betegség kimenetelét értékelő prognosztikai modellekben az életkor a T, az M stádium és a SPECT/CT bizonyult független előrejelző tényezőnek. Fontos kiemelni, hogy mind az egy éves, mind a követés végi prognózisban a SPECT/CT eredménye volt a legerősebb meghatározó tényező. A vizsgálatban a SPECT/CT két különböző alkalmazását vizsgáltuk: használtuk a SPECT/CT eredményt önmagában, illetve annak eredményét beépítve az ATA rizikó osztályokba. Amikor a SPECT/CT eredményét önmagában értékeltük, ennek specificitása és diagnosztikus pontossága szignifikánsan meghaladta bármely egyéb rizikóbesorolási módszerét. A szenzitivitás az egy éves betegségkimenetel vonatkozásában alacsonyabb volt, mint az ATA klasszifikációé (SPECT/CT adatok nélkül), de ez a különbség eltűnt a követés végére. Az alacsonyabb szenzitivitást

magyarázhatja az a tény, hogy a nagyon kicsi metasztatikus gócok a SPECT/CT-vel való kimutathatóság határa alatt lehetnek.

A kezdeti terápiára adott válasz meghatározó a későbbi hosszútávú kimenetel szempontjából. A jelen vizsgálat is megerősítette ezt a tényt, a betegek egy éves újraértékelése a maradék betegség alapján a legmagasabb érzékenységgel, fajlagossággal és diagnosztikus pontossággal járt a hosszútávú kimenetel szempontjából. Az irodalmi adatokkal való összehasonlítás érdekében érdemes megjegyezni, hogy betegeink között a rosszabb prognózissal járó follicularis carcinoma gyakrabban fordult elő, valószínűleg a Magyarországon még észlelhető marginális jóddhiány következményeként.

A thyreoglobulin ellenes antitest pozitív betegek aránya szintén magas volt (153,154). Az anti-Tg antitest pozitív esetekben a thyreoglobulin nem használható tumor markerként a követés során, ezért ezeknél a betegeknél a képalkotó módszerek jelentősége felértékelődik.

Vizsgálatunkban a betegek többségében a maradék daganat volt felelős a biokémiai vagy strukturális inkomplett válaszáért, és nem a tumor kiújulása. Elképzelhető, hogy a korábbi módszerekkel, például a nem kellően érzékeny thyreoglobulin tesztekkel nehezebb volt a maradék betegséget kimutatni, bár a jelen tanulmány követési ideje még nem alkalmas ezirányban végleges következtetés levonására.

Összefoglalva, a radiojód kezelés után végzett SPECT/CT hasznos módszer a DTC-ben szenvedő betegek korai rizikóbeosztása szempontjából, és jelentősen befolyásolja a kezelési stratégiát. Az ATA és ETA rizikóbesorolási módszerek érzékenyek és magas negatív prediktív értékkel rendelkeznek, de kevésbé specifikusak a posztterápiás SPECT/CT-hez viszonyítva. A jobb diagnosztikus pontosság következtében a posztterápiás SPECT/CT jelentősen megkönnyíti a rizikóbesorolást, és a DTC hosszútávú ellátását, ez alapján javasolt a posztterápiás SPECT/CT beillesztése a DTC-ben szenvedő betegek rizikóklasszifikációjába.

4.7.3. A THYREOGLOBULIN ÉRTÉKEK PROGNOSZTIKAI SZEREPE A DTC GONDOZÁSA SORÁN

A thyreoglobulin mint tumormarker alapvető szerepet játszik a DTC-ben szenvedő betegek gondozása során. Az új, kiváló érzékenységgel bíró második generációs Tg esszék használatával a betegek követése pontosabbá és egyszerűbbé vált. Korábban az

elsődleges ellátás (műtét és radiojód kezelés) után egy évvel ajánlott volt a stimulált (L-thyroxin megvonással vagy rhTSH adásával) Tg meghatározás; ma elfogadott a nem stimulált, on-thyroxin Tg meghatározás is. Azokban az esetekben, amikor az egy éves nem stimulált Tg mérhetetlenné vált, nem szükséges további diagnosztikus lépés, míg mérhető Tg mellett keresni kell a maradék daganatos betegséget.

A jelen munkában a posztoperatív, közvetlenül a radiojód abláció előtt levett stimulált Tg prognosztikai szerepét vizsgáltuk a későbbi terápiás válasz előrejelzésére és ennek diagnosztikus értékét összehasonlítottuk az egy éves és a követés során mért legalacsonyabb és legmagasabb nem stimulált Tg klinikai alkalmazhatóságával 222 beteg medián 54 hónapos követése során. Valamennyi beteg total vagy near-total thyreoidectomián és legalább egy radiojód kezelésen esett át. A terápiás válasz megítélésére a 2015-ös ATA irányelv meghatározásait használtuk, a követés végén a betegek 64%-a volt tumormentes. A Tg értékek valamennyi időpontban jól korreláltak a kiindulási tumorstádiummal és a követés végén értékelt terápiás válasszal. Szignifikánsan magasabb Tg értékekkel rendelkezett bármely T4, N1 és M1 kiindulási stádiumú beteg; a posztoperatív Tg jelentős emelkedése már a későbbi bizonytalan választ adó csoportban is megfigyelhető volt. A Tg optimális határértékeit ROC analízis során határoztuk meg, a terápiás választ három módon bontva is értékeltük. A ROC analízis során nyert AUC érték minden esetben legalább jó ($>0,8$), számos esetben kiváló ($>0,9$) volt, a legmagasabb AUC értékkel a követés során mért legmagasabb nem stimulált Tg rendelkezett a strukturális betegség elkülönítésére ($AUC=0,958$). A követés során mért 7,7 ng/ml fölötti nem stimulált Tg 91,2% érzékenységgel, 92,2% fajlagossággal és 91,7% diagnosztikus pontossággal jelezte a követés végén észlelt maradék daganatot, ebben az esetben a relatív kockázat 30,26-szoros volt a 7,7 ng/ml alatti nem stimulált Tg-hoz viszonyítva. A posztoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke minden esetben elmaradt a követés során mért nem stimulált Tg értékek alkalmazhatósága mögött, míg az egy éves, a legalacsonyabb és legmagasabb Tg értékek ROC görbéje nem különbözött lényegesen egymástól. A legalacsonyabb és legmagasabb Tg legfontosabb előnyét abban látjuk, hogy egyetlen Tg mérés eredménye alapján is módosítható a beteg rizikójának megítélése.

A műtét utáni, RAI abláció előtti Tg prognosztikai szerepét számos közlemény vizsgálta (122-138). A vizsgálatok különböztek a betegek rizikóbesorolásában, a cut-off érték kiválasztásának módjában, de egységesen fontos prognosztikai tényezőnek találták a Tg értéket. Saját vizsgálatunkban valamennyi rizikócsoport képviselve volt, nem

szelektált betegcsoportot értékeltünk. Az optimális cut-off értéket ROC analízissel állapítottuk meg. Az eredmények összhangban vannak a hasonló betegcsoporton közölt irodalmi adatokkal. Kiemelést érdemel, hogy a Tg cut-off érték attól függően változik, hogy mi a cél, a biztosan tumormentes betegek kiválasztása vagy a strukturális betegséggel élők elkülönítése (előbbi esetben 20,1, az utóbbinál 34,6 ng/ml volt a Tg cut-off érték). A jelenlegi irányelv a terápiás válasz meghatározására 4 kategóriát alkalmaz, a bizonytalan terápiás válasz és az inkomplett biokémiai válasz egyaránt azt tükrözi, hogy maradék daganatos betegség nem zárható ki, de a képalkotó vizsgálatok érzékenysége nem elegendő az apró tumortömeg kimutatására.

Lényegesen kevesebb adattal rendelkezünk a követés során mért nem stimulált Tg prognosztikai jelentőségéről (139-141). Az egy éves kontroll során mért Tg és UH általánosan használt a betegek reklasszifikációjára, ami általában az alacsonyabb rizikócsoportba sorolást jelenti. Vizsgálatunkban az egy éves nem stimulált Tg kiváló prognosztikai értékkel bírt (AUC: 0.933) a strukturális betegség vonatkozásában, 0.85 ng/ml cut-off érték mellett 88.1% diagnosztikus pontossággal rendelkezett. Az alacsony cut-off érték szintén összhangban van az irodalmi adatokkal (141).

A követés során mért legalacsonyabb és legmagasabb Tg prognosztikai jelentőségét még nem vizsgálták. Vizsgálatunkban a radiojód abláció utáni 0,75 ng/ml alatti legalacsonyabb Tg esetén 25-ször kisebb volt a későbbi maradék betegség rizikója, mint ha a Tg nem csökkent ezen érték alá. Meglepő módon a követés során mért legmagasabb Tg különítette el legjobban a tumormenteseket és a maradék betegséggel élőket, 7,7 ng/ml fölé emelkedő nem stimulált Tg 30-szoros rizikónövekedést jelentett.

Összefoglalva, a thyreoglobulin fontos prognosztikai marker DTC-ben, mérése javasolt a RAI kezelés előtt és a beteg követése során egyaránt. A posztoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke ugyanakkor elmarad a posztoperatív nem stimulált értékekhez viszonyítva. A követés során mért nem stimulált Tg értékek kiváló prognosztikai értékkel rendelkeznek, mind az alacsony, mind az emelkedő Tg értéknek jelentősége van.

5. A FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMETRIÁVAL MÉRT KORTIZOL PROGNOZTIKAI SZEREPE KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK BEN

5.1. KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK BEN ÉSZLELT HORMONÁLIS ELTÉRÉSEK

5.1.1. A MELLÉKVESE MŰKÖDÉS VÁLTOZÁSA

A mellékvesekéreg működés és a stressz közötti szoros kapcsolatot először 1923-ban Scott és mtsai írták le, később pedig részletesen Selye vizsgálta 1936-ban (155). Azóta általánosan elfogadott, hogy a stressz magas kortizol szinttel jár. A későbbi humán vizsgálatokban kimutatták a stressz súlyossága és a mellékvesekéreg hormontermelésének mértéke közötti összefüggést (156). Bevezették a relatív mellékvesekéreg elégtelenség fogalmát, amelyet elsősorban a kritikus állapotú betegek alkalmaztak (157-163). A relatív mellékvese kéreg elégtelenség diagnosztikai kritériuma legalább 250 nmol/l szérum összkortizol szint emelkedés volt 250 µg ACTH hatására (160,164,165). A relatív mellékvesekéreg elégtelenség koncepciója elsődlegesen a szérum összkortizol meghatározáson alapult (158,160,161,166,167). A későbbiekben kérdésessé vált, hogy a szérum összkortizol és az ACTH-ra adott kortizol válasz megbízható mutatói-e a kritikus állapotú betegek mellékvese működésének. Számos, szeptikus sokkban szenvedő betegeket vizsgáló közleményben nem sikerült összefüggést kimutatni a szérum összkortizol szint és a mortalitás között (162,168-171). Mások ugyanakkor azt találták, hogy a magas összkortizol szint magasabb halálozási aránnyal járt (172). Ezek a megfigyelések megkérdőjelezték a relatív mellékvesekéreg elégtelenség hipotézisét. A bizonytalanságot tovább növelte, hogy a szérum összkortizol meghatározás rendszerint immunoassay-vel történt, ami nagyfokú variabilitást mutatott (173), a betegek besorolását jelentősen befolyásolta, hogy milyen assay-t használt a laboratórium (174). A mellékvese működés megítélésének bizonytalanságát fokozta a kortizol szint random meghatározása is (166,175).

A keringő kortizol 80-90%-a a corticosteroid binding globulin-hoz (CBG) kötve található (176). Az albumin a kortizol 10-15%-át köti, alacsony affinitással. Biológiai aktivitással

csak a szabad kortizol rendelkezik (177-180). A szérumban az összkortizol szint immunesszével történő meghatározását a CBG és albumin koncentráció jelentősen befolyásolja (181,182). Kritikusan súlyos állapotú betegekben a magas citokin szintek és az inzulin rezisztencia miatt csökken a CBG koncentráció (182). Fokozott kortizol termelés esetén a CBG kötőhelyei telítődhetnek, a szabad kortizol koncentráció ilyenkor exponenciálisan nő (183,184). Az összkortizol és a szabad kortizol összefüggése nem lineáris kritikus állapotú betegekben, ezért a szabad kortizol szint pontosabb információt hordoz (185). A szabad kortizolt a gyulladásos válasz jó markerének találták septicus sokkban szenvedő betegekben (186). Amíg a szabad kortizol szint korrelál a betegség súlyosságával, az összkortizol szintről ez nem mondható el (170,180). Mások is megerősítették, hogy a szabad kortizol a mellékvese válasz jobb markere kritikus állapotú betegek esetében, mint az összkortizol szint (187).

A kortizol hatása szöveti szinten is regulálódik a 11-béta hidroxisteroid dehidrogenáz aktivitásától függően (186). A szöveti szintű kortizol hatást ezért nehéz megítélni (188). A relatív mellékvesekéreg elégtelenség koncepcióját tovább gyengítette az a tény, hogy nem sikerült nagydózisú glukokortikoid kezeléssel jobb túlélést elérni (166,189).

A stresszválasz elsődleges szabályozója a hypothalamusban termelődő corticotrop releasing hormon (CRH), de kritikus állapotokban a vazopresszinnek is lehet szerepe, amely gyenge ACTH szekretagóg és szinergizmusban működik a CRH-val (190). A proinflammatorikus citokinek szintén képesek a HPA tengely aktiválására, ráadásul a 11-béta hidroxisteroid dehidrogenáz aktivitását és a glukokortikoid receptorok érzékenységét is befolyásolhatják, ezáltal a gyulladásos reakciók a glukokortikoid hatást alapvetően módosíthatják. Vermes és mtsai úttörő munkájukban felhívták a figyelmet arra, hogy szepszisben és trauma után csak átmeneti emelkedés figyelhető meg az ACTH szintben, később az ACTH koncentráció alacsonnyá válik (185). Intenzív osztályon kezelt betegek heterogén populációjában már felvételnél alacsony ACTH értéket mértek (191). Boonen és mtsai új elméletet javasoltak a jelentősen és tartósan emelkedett szérumban kortizol szint magyarázatára: a csökkent kortizol lebontást (192-194). Kísérleti adatok is alátámasztják a májban és a vesében a kortizol inaktiválását végző enzimek csökkent aktivitását kritikus állapotokban (192). Az ACTH stimulációs tesztben észlelt kortizol szint emelkedés pozitívan korrelált mind a kortizol termeléssel, mind a lebontással, a legalacsonyabb választ adó betegeknek volt a leginkább csökkent a kortizol metabolizmusa (192).

5.1.2. KORTIZOL MEGHATÁROZÁS FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEGSPEKTROMÉTERREL

Az utóbbi időben a kortizol meghatározás technikájában jelentős fejlődés ment végbe, a folyadékkromatográfiával kapcsolt tömegspektrométer (LC-MS) elérhetősége révén (184,188). Az LCMS nagyobb analitikai specifitással rendelkezik az össz- és a szabad szérum kortizol meghatározásában, mint az immunszékek, és képes pontosan mérni a szérum kortizol szintet egyéb szteroidok, ill. metabolitok jelenlétében is (187,195). Az immunszékek számos analitikai nehézséggel terheltek, ilyen például a keresztreaktivitás a hasonló kémiai struktúrákkal és az antitest interferenciák (heterofil antitestek és autoantitestek) (196-200). LC-MS technika alkalmazása esetén ezek az analitikai hibalehetőségek kiküszöbölhetőek és egyidejűleg több metabolit is meghatározható kis mintatérfogatból (181,201,202). Ugyanakkor az LC-MS módszer szigorú validálást igényel (174,184). A szabad kortizol szint LCMS-sel történő mérésének nyilvánvaló előnyei ellenére kritikusán súlyos állapotú betegekben csak szórványos klinikai adatok állnak rendelkezésre (203).

5.1.3. EGYÉB ENDOKRIN ELTÉRÉSEK INTENZÍV ELLÁTÁST IGÉNYLŐ BETEGEKBEN

A kritikus betegség életet veszélyeztető állapot, mely fertőzés, műtét, trauma vagy egyéb súlyos betegség következtében alakul ki. A létfontosságú szervek működése elégtelenné válik. Az elégtelenül működő szervrendszerek támogatása elengedhetetlen a túlélés érdekében.

A kritikus állapot neuroendokrin és anyagcsere változásokkal jár, amelyek a központi és perifériás endokrin szresszválaszban nyilvánulnak meg (204). A hormonális és anyagcsere változások célja, hogy energiát szolgáltatson az életfontos szervek működéséhez (205). Az életveszélyes állapot a súlyos fizikai stressz legvégső formája. Ha az intenzív kezelést igénylő állapot elhúzódik, a stresszválasz krónikus formája alakul ki, amely különbözik az akut stresszreakciótól és nem minden esetben szolgálja a túlélést (206). A vázizmok fehérjéinek lebontása például késlelteti a gyógyulást (207). Az utóbbi években számos új adat vált ismertté a kritikus állapotú betegek endokrin eltéréseinek patomechanizmusáról (208).

Kritikus állapotokban a pajzsmirigy működésben is drámai változások következnek be, csökken a trijód-tironin (T_3) és emelkedik a reverz T_3 (rT_3) koncentráció. Ezt az állapotot számos névvel illeti az irodalom: “low T_3 syndrome”, “non-thyroidal illness” vagy “sick euthyroid syndrome” (204). Az eltérések hátterében a kortizolhoz hasonlóan a pajzsmirigy hormon lebontásának változása áll, csökken az 1-es típusú deiodáz ($D1$) aktivitása, amely a tiroxint (T_4) T_3 -má alakítja (aktiválja), ugyanakkor a perifériás szövetekben növekszik a 3-as típusú deiodáz ($D3$) aktivitása, amely a pajzsmirigy hormon inaktiválásáért felelős (209,210). A pajzsmirigy stimuláló hormon (TSH) és a tiroxin szintje az állapot súlyosságától függően és dinamikusan változik (211). Elhúzódó kritikus állapotban mind a TSH, mind a T_4 szintje csökken, hasonlóan a centrális hypothyreosishoz (193). Ilyenkor a mediobasalis hypothalamusban a 2-es típusú deiodáz ($D2$) aktivitása nő, a TRH termelés alacsonnyá válik (212). Az “alacsony T_3 szindróma” kialakulásában szerepe lehet a citokineknek, a hipoxiának, az éhezésnek és a magas szabad zsírsav koncentrációnak is (213). Az “alacsony T_3 szindróma” lehet adaptív mechanizmus, amely védi a kritikus állapotú beteget a fokozott katabolizmustól és csökkenti az energia felhasználást. Ugyanakkor a rT_3 emelkedés mértéke és a T_3/rT_3 arány összefüggést mutatott az állapot súlyosságával és a halálozással (210).

A tesztoszteron mint fontos anabolikus szteroid játszhat szerepet súlyos betegségekben. Műtétek után, myocardialis infarctusban és éhezésben is alacsonyabb tesztoszteron szinteket közöltek, egyidejűleg LH emelkedés volt kimutatható (214-216). Ez alapján Leydig-sejt működészavart feltételeztek, aminek a mechanizmusa nem ismert; mint sok más eltérést, ezt is citokin hatásnak vélték (217). Az LH biológiai aktivitásához a szekréció normális pulzatilitása elengedhetetlen. Elhúzódó kritikus állapotokban a pulzus frekvencia növekedését és az amplitúdó csökkenését figyelték meg, amely önmagában elegendő lehet a csökkent biológiai hatáshoz. A hypogonadismus adaptív vagy maladaptív jellege az “alacsony T_3 szindrómá”-hoz hasonlóan, itt is kérdéses (204). A reprodukív tengely szuppressziójának mértéke arányos a betegség súlyosságával (218).

A növekedési hormon termelés nagyon érzékeny a stresszre. A GH szint már a betegség kezdetén megemelkedik, megnövekszik a pulzusfrekvencia és magasabb a pulzusok közötti GH szint is (219-221). Az insulin-like growth factor 1 (IGF-1) és az insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3) szintek csökkennek, amit a GH-ra kialakuló perifériás rezisztencia magyarázhat. A csökkent GH receptor expresszióért valószínűleg citokinek felelősek. Elképzelhető, hogy elsődlegesen a GH perifériás hatása csökken,

majd az alacsonyabb IGF-I szint a csökkent negatív feedback révén stimulálja a GH termelést. Vannak olyan elképzelések is, hogy a magas GH és alacsony IGF-I előnyös lehet az erőforrások vitális szervfunkciók irányába történő átcsoportosításában – a GH direkt lipolitikus és antagonizálja az inzulin hatását, ugyanakkor az IGF-I által közvetített metabolikus hatások csökkennek. Ez az elmélet természetesen nem fér össze a GH iránti perifériás rezisztencia elképzelésével. Az elhúzódó stresszválasz során a GH szint csökken, de magasabb marad, mint egészségesekben (204,205). A GH jótékony hatását feltételezve megpróbálták kritikus állapotú betegek GH kezelését, de pozitív hatás helyett a mortalitás megduplázódását észlelték (222,223).

A prolaktin az egyik első hormon volt, amelynek stressz-indukált változását megfigyelték (224). Feltételezik, hogy a prolaktin emelkedésnek szerepe van az immunrendszer stresszhez való adaptációjában (225). A limfocitákon találtak prolaktin receptorokat. A prolaktin szekréció gátlása csökkentette a limfocita funkciókat, alacsonyabb makrofág aktivációt és elhúzódó bakteriális infekciót eredményezett (226,227). A stresszválasz krónikus fázisában a prolaktin szekréció csökken, a szekréciós mintázat megváltozik, a pulzusok alacsonyabbak (228).

5.2. ENDOKRIN PROGNOZTIKAI FAKTOROK KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK ESETÉN

A klinikai gyakorlatban a kritikus állapotú betegek halálozásának előrejelzésére számos klinikai és laboratóriumi paramétert összegző pontrendszereket használnak: APACHE (acute physiology and chronic health evaluation), SAPS (simplified acute physiology *sCORE*). Számos próbálkozás történt a betegség hátrányos kimenetelét megfelelő biztonsággal jelző biomarker kiválasztására, több hormont is vizsgáltak ebből a szempontból.

A kritikus állapot akut fázisában a kezdeti magas szérumszintű kortizol és az ACTH stimulációra adott csökkent kortizol választ írták le a rossz prognózis előrejelzőjeként (167,172). Az emelkedett reverz trijótironin (rT₃) szint és a csökkent T₃/rT₃ arány is magas halálozási kockázatot jelent (210). A felvételt követően 48 órával mért ösztadiol szint nemtől függetlenül alacsonyabb volt a túlélő betegekben (229). A magas ghrelin koncentrációt a túlélés pozitív prediktorának találták szepszis betegekben (230). A túlélőknél szignifikánsan alacsonyabb volt a nátriuretikus peptid (BNP) koncentrációja (231). Az adiponektin szint emelkedését is összefüggésbe hozták a halálozással légzési

elégtelenségben szenvedő betegek esetén (232). A növekedési hormon koncentráció felvételkor 7x magasabb volt a később elhunyt betegekben, ezért javasolták a GH szint integrálását a prognózist előrejelző modellekbe (233).

Összefoglalva, számos endokrin paraméter összefüggést mutatott a stresszválasz mértékével, a kritikus állapot súlyosságával, ezért felmerült endokrin biomarkerek beillesztése a kritikus állapotú betegek túlélését értékelő pontrendszerekbe.

5.3. CÉLKITŰZÉSEK

- a. Célunk volt egy érzékeny és specifikus HPLC-MS-alapú kortizol meghatározás kidolgozása nagy-felbontású Bruker micrOTOF tömegspektrométer használatával:
 - szérum össz-kortizol koncentráció
 - szérum szabad kortizol koncentráció meghatározására

Az új metodika segítségével:

- b. az össz- és szabad kortizol koncentrációk meghatározása kritikus állapotú betegek kevert populációjában
- c. a kortizol válasz időbeli lefolyásának követése
- d. a kortizol koncentráció prognosztikai szerepének értékelése a ma legjobbnak tartott halálzási pontrendszerekhez (APACHE II, SAPS II) viszonyítva
- e. az össz- és szabad kortizol koncentrációk értékelése, mint új prognosztikai biomarker kritikus állapotú betegek esetén

5.4. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

5.4.1. AZ LC-MS MÓDSZERREL TÖRTÉNŐ KORTIZOL MÉRÉS VALIDÁLÁSA

A vizsgálat az etikai irányelveknek megfelelően történt, a Pécsi Tudományegyetem Intézeti Kutatásetikai Bizottságának jóváhagyását követően.

5.4.1.1. BETEGEK

A mérésekhez 292 betegtől származtak a vérminták (175 nő, 117 férfi). A nők átlag életkora 59,1 év (23-82 év) volt, a férfiaké 53,4 év (24-76 év) volt. A mintákat natív

(alvadásgátló-mentes) Vacutainer (Becton Dickinson, Hungary) vérvételi csövekbe gyűjtöttük reggel 8:30 és 10:00 között. A szérumot -20 °C alatt tároltuk a minta előkészítésig.

5.4.1.2. ANYAGOK

A mérésekhez használt analitikai standardok a Sigma-Aldrichtól (Budapest, Hungary) származtak, kivéve a deuterált belső standardot (IS), (9,12,12-D3 kortizol), melyet a Cambridge Isotope Laboratories Inc. szállított (USA). Minden LC-MS minőségű oldószer a Molar Chemicals terméke volt (Hungary).

5.4.1.3. MINTA ELŐKÉSZÍTÉS

Az összkortizol meghatározásra szolgáló mintákat az alábbiak szerint kezeltük: 100 µL szérumhoz 20 µL belső standard oldatot (1,1 µmol/l) adtunk, majd 300 µL acetonitril hozzáadásával fehérje precipitációt végeztünk. Ezt követően a mintát 10 percen át centrifugáltuk (14 000g). Az autosampler csőbe 50 µL vízhez 50 µL felülúszót adtunk, melyből a HPLC oszlopba 20 µL-t injektáltunk.

A szabad kortizol analízishez 500 µL szérumot ultrafiltráltunk Amicon Ultra-0.5 mL centrifuga filterrel (Merck, Hungary), melynek molekulatömeg határa 30000 Da volt. 400 µL ultrafiltrátumhoz 20 µL belső standard oldatot (0.11 µmol/l) adtunk. Az extrakciót Strata-X (60 mg) polimer alapú fordított-fázisú extrakciós töltetekkel (Phenomenex, USA) végeztük. Az eluenst vákuum alatt szárítottuk, a rezidumot pedig 20% metanolt tartalmazó víz, 2 mmol/l ammónium-acetát és 0.05% hangyasav tartalmú oldatban visszaoldottuk. Az injektálási térfogat 20 µL volt.

5.4.1.4. ESZKÖZÖK

Az elválasztást autosamplerrel és oszloptermosztáttal (30 °C) felszerelt Dionex Ultimate 3000 (Dionex, USA) analitikai HPLC-vel végeztük. Kinetex C8 2.6 µm, 2.1×100 mm analitikai oszlopot (Phenomenex, USA) használtunk a szeparációhoz 200 µL/perc áramlási sebességen végzett többlépéses gradiens elúcióval. A HPLC oldószerek 2 mmol/l ammonium acetátot és 0.05% hangyasavat tartalmaztak 5%-os (A) illetve 95%-os (B) acetonitrilben.

Az méréseket egy HPLC-hez kapcsolt pozitív módban üzemelő electrospray ionizációs (ESI) ionforrással felszerelt Bruker micrOTOF tömegspektrométeren végeztük. Főbb

beállítások: kapilláris feszültség: 4500 V, porlasztó nyomás: 2,4 bar, szárítógáz (nitrogén) áramlási sebesség: 8 L/min és szárítási hőmérséklet: 210 °C. A 200-500 m/z között eső tömegspektrumokat gyűjtöttük. Minden mérés kezdetekor belső tömeg kalibrációt végeztünk.

5.4.2. KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK

A Pécsi Tudományegyetem I. számú Belgyógyászati Klinika Intenzív Osztályára felvételre kerülő 69 nem szelektált beteg vizsgálatára került sor prospektív módon. A vizsgálati periódus alatt 108 beteg került felvételre az intenzív osztályra, közülük 79-et tudtunk bevonni a vizsgálatba (73%). Nem kerültek bevonásra azok a betegek, akiknél beleegyezési nyilatkozat nem volt nyerhető, ill. akik 6 órán belül meghaltak. 10 beteg esetében a kritikus időpontokban nem állt rendelkezésre valamennyi adat, ezért őket a végső értékelésből kizártuk. 39 férfi és 30 nőbeteget vizsgáltunk, a medián életkor 74 (23-87) év volt. A betegadatokat és a felvételi diagnózisokat az **19. táblázat** foglalja össze.

19. táblázat A betegek jellemzői és a felvételi diagnózisok

Életkor (medián) év	74.0 (60.5/79.0)
Nem (nő/férfi)	30/39
30 napos halálozás	26.1%
Gépi lélegeztetés	33.3%
Catecholamin kezelés	34.8%
APACHE II pontszám (medián)	21.0 (16.5/29.0)
SAPS II pontszám (medián)	36.0 (25.0/55.5)
Diagnózisok	
Sepsis	20
Szívelégtelenség	14
Tüdőembolia	8
Acut myocardialis infarctus	7
Légzési elégtelenség	6
Pitvarfibrilláció	3
Kamrai tachycardia	1
Teljes pitvar-kamrai block	2
Gyógyszermérgezés	3
Acut veseelégtelenség	2
Diabeteses ketoacidózis	1
Gastrointestinalis vérzés	1
Hypothermia	1

APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation 2; SAPS II: simplified acute physiology and score 2

A vitális paramétereket, a klinikai státuszt és a rutin laboratóriumi paramétereket folyamatosan monitorozták. A betegség súlyosságát a SAPS II (simplified acute physiology and score 2) (234) és az APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation 2) (235) pontrendszerekkel jellemeztük (20. táblázat).

20. táblázat APACHE II and SAPS II klinikai pontrendszerek a betegség súlyosságának jellemzésére

APACHE II	SAPS II
Életkor	Életkor
Szervelégtelenség vagy immunuszupprimált állapot	A felvétel típusa: nem sebészi/sebészi (tervezett/nem tervezett)
Hőmérséklet	Hőmérséklet
Átlagos artériás vérnyomás	Szisztolés vérnyomás
Szívfrekvencia	Szívfrekvencia
Glasgow Coma Scale	Glasgow Coma Scale
PaO ₂ /FiO ₂	PaO ₂ /FiO ₂
Fehérvérsejt szám	Fehérvérsejt szám
Légzésszám	Vizelet mennyiség
Hematokrit	Szérum urea nitrogén
Kreatinin	Bilirubin
Kálium	Kálium
Nátrium	Nátrium
Arteriás pH	Bikarbonát
	AIDS
	Áttétes daganat
	Hematológiai malignitás

Vérmintavétel történt szabad és összkortizol meghatározásra felvételnélkor (0 óra), valamint a felvételt követően 6, 24, 48 és 96 órával. A további analízisből kizártuk azokat a betegeket, akik az ellátás során nagydózisú glukokortikoid kezelésben részesültek (felvételnélkor 3, 6 órás mintavételnél 9, 24 órás mintavételnél 7, a 48 órás mintáknál 6 eset). A glukokortikoid kezelés elsődleges indikációja a terápiára nem reagáló szeptikus sokk volt. Egy beteg sem kapott etomidátot, ketokonazolt, vagy egyéb olyan gyógyszert, amely a steroid metabolizmust befolyásolja. A rutin laboratóriumi paramétereket a Laboratóriumi Medicina Intézetben mérték, a szabad és az összkortizol meghatározás HPLC-vel kapcsolt nagy felbontású elektropray ionizáción alapuló (SI time of flight (TOF) tömegspectrométerrel történt.

5.4.3. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

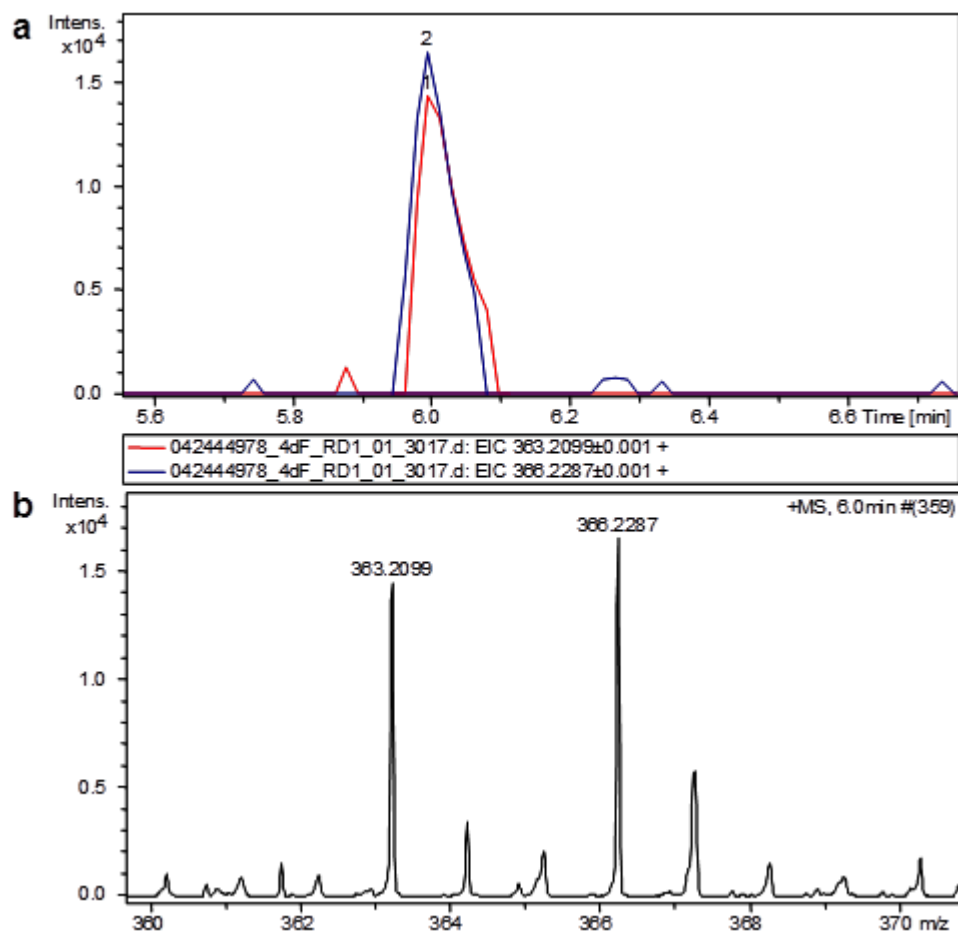
A statisztikai analízis az IBM SPSS Statistics Version 20 (IBM Magyarország Kft. Budapest, Hungary) és az SPSS Statistics Version 22,0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) szoftverekkel történt. Szignifikáns eredménynek a $p < 0,05$ értéket fogadtuk el. A túlélő és nemtúlélő csoportok össz- és szabad kortizol szintjeinek összehasonlítására Mann-Whitney U teszt szolgált. A nem-normál eloszlású mennyiségi változók közötti összefüggést Spearman korrelációval vizsgáltuk. ROC (receiver operating characteristic) analízissel határoztuk meg a kortizol szintek diagnosztikus értékét a halálozás előrejelzésében. Az optimális cut-off értéket Youden's J statisztika segítségével állapítottuk meg. Az egyes kortizol kvartilisek mortalitási rizikóját Kaplan-Meier túlélési görbékkel hasonlítottuk össze. A halálozás független determinánsainak vizsgálatát bináris logisztikus regressziós analízissel végeztük.

5.5. EREDMÉNYEK

5.5.1. ÚJ FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT TÖMEG-SPEKTROMETRIÁS MÓDSZER BEVEZETÉSE A KORTIZOL MEGHATÁROZÁSÁRA

5.5.1.1. HPLC KAPCSOLT ESI-TOF TÖMEGSPEKTROMETRIA

A kortizol és a belső standard retenciós ideje 6 perc (± 0.1 perc), a tömegszélesség minden mérésnél ± 0.001 Da (1 mDa) volt. Az extrakciós ionkromatogram (EIC) m/z értékét a kortizol (m/z 363.2099) és a belső standard (m/z 366.2287) megfigyelt tömege alapján választottuk. A tömegek a proton addukt ionok $[M+H]^+$ tömegeinek felelnek meg (9. *ábra*).



9. *ábra* Szabad kortizol minta extrakciós ion kromatogramja (A) és tömegspektruma (B). Az 1. csúcs (piros) a kortizolt, a 2. csúcs (kék) a belső standardot jelöli. A mért szabad kortizol koncentráció 12,1 nmol/l volt.

Az LC-MS-sel történő kortizol mérés validálása során a feldolgozott mintákból a következő koncentráció tartományokat hoztuk létre: TC 35,6-1088 nmol/l (átlag 372 nmol/l), FC 0,5-12,4 nmol/l (átlag 3,7 nmol/l).

5.5.1.2. A MÓDSZER VALIDÁLÁSA

Az intra-assay és az inter-assay variancia meghatározásához összesen 6 minta sorozatot gyűjtöttünk a 2 assay-hez (TC és FC). Minden sorozat 10 random módon kiválasztott mintából állt. Egy tartozott az alacsony (TC <100 nmol/l, FC <3 nmol/l), egy a közepes (TC 100-500 nmol/l, FC 3-8 nmol/l), és egy a magas tartományba (TC >500 nmol/l, FC >8 nmol/l). Mindegyik anyagot 20 alkalommal mértük le. Az inter-assay variációt a megfelelő anyagok egymást követő napokon történő 6 alkalommal megismételt

mérésével határoztuk meg. Az átlag intra-assay variancia 4,7%, az átlag inter-assay variancia pedig 6,6% volt.

A módszer kimutathatósági (LOD) és kvantifikálhatósági határát (LOQ) a szérum minták PBS-sel történő hígításával határoztuk meg, LOD esetén háromszoros, LOQ esetén pedig tízszeres átlag jel-zaj arány eléréséig hígítva a mintákat. A LOD és LOQ értékeket a megfelelő anyagok 10 ismételt analízisének eredménye alapján állapítottuk meg. LOD és LOQ értékek az FC mintáknál a következők voltak: LOD 140 pmol/l, CV 8,9%, LOQ 440 pmol/l, CV 6,6%. Az összkortizol mérések során a LOD 9 nmol/l, CV 7,8%, LOQ 12,5 nmol/l, CV 6,5%-nak bizonyult. A mérés linearitási tartománya 400 pmol/l-4000 nmol/l névleges koncentrációk között volt.

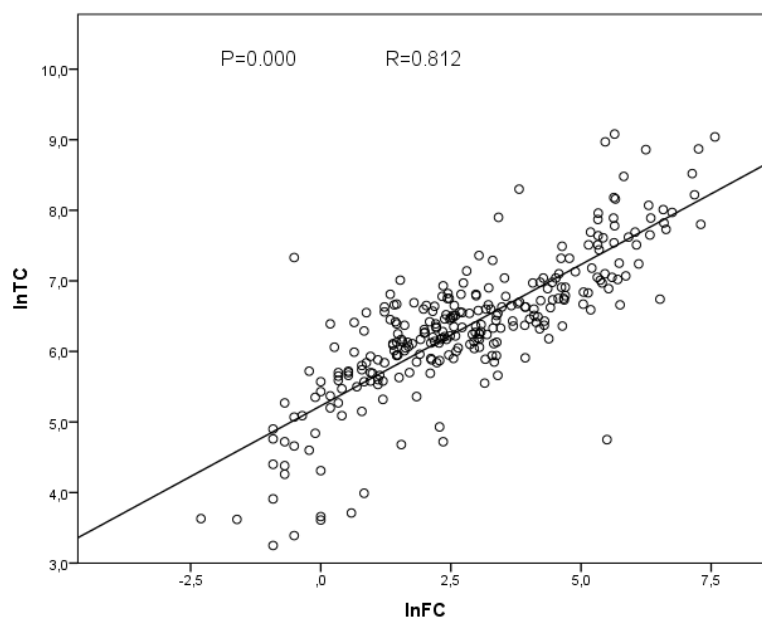
5.5.2. ÖSSZ- ÉS SZABAD KORTIZOL MÉRÉS KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEK ESETÉN

5.5.2.1. KORTIZOL VÁLASZ KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEKBEN, AZ ÖSSZ- ÉS SZABAD KORTIZOL SZINTEK KORRELÁCIÓJA

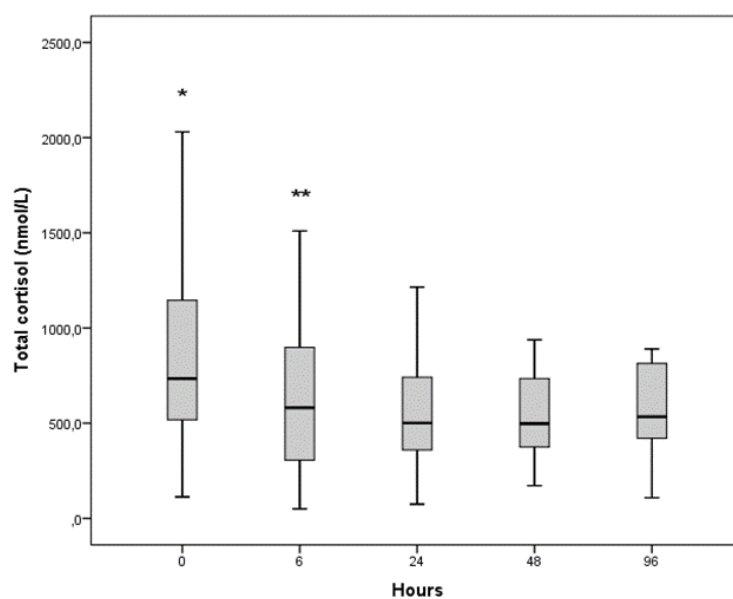
Méréseink során a total kortizol koncentráció 49,9 és 8797,8 nmol/l (referencia tartomány: 138-690 nmol/l, medián: 583,5 nmol/l, interkvartilisek: 381,5 és 855,8 nmol/l), a szabad kortizol szint 0,4 és 759,9 nmol/l (referencia tartomány: 1-8 nmol/l, median: 13,4 nmol/l, interkvartilisek: 4,3 és 60,1 nmol/l) között változott. A maximális emelkedés TC esetén a referencia tartomány felső határértékének (ULN) 13-szorosa, FC esetén pedig annak 95-szöröse volt.

A kortizol értékek nem normal eloszlást mutattak, ezért logaritmikus transzformáció után ábrázoltuk összefüggésüket (**10. ábra**).

Az intenzív osztályra történő felvételkor mért összkortizol szint szignifikánsan magasabb volt a későbbi időpontokénál, és a 6 órás érték is emelkedett volt a későbbiekhez képest (**11. ábra**).



10. ábra A TC és FC értékek szignifikánsan korreláltak egymással (Spearman korreláció $p < 0,001$, $R = 0,812$).

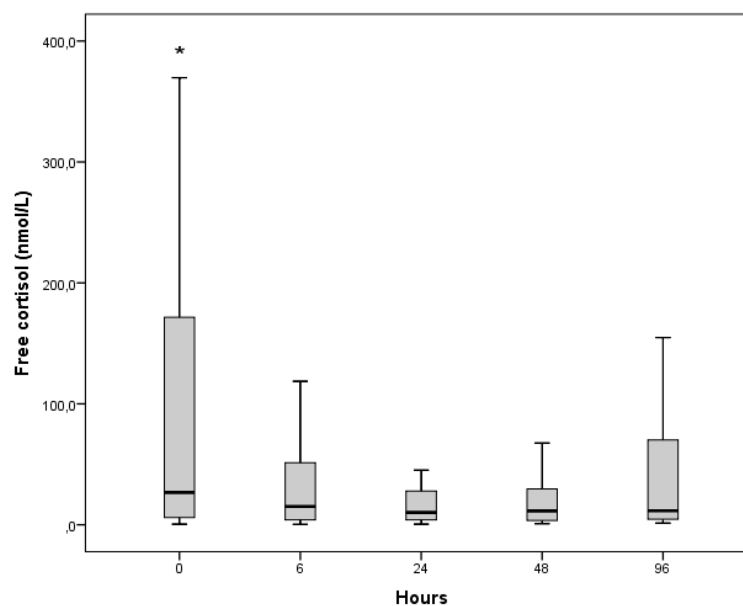


11. ábra Összkortizol koncentrációk különböző időpontokban (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum)

*A felvételnél mért összkortizol (TC0) szignifikánsan magasabb volt, mint bármely későbbi időpontban

** A felvételt követően 6 órával mért összkortizol (TC6) is szignifikánsan magasabb, mint a 24 órás érték (TC24)

A szabad kortizol szint emelkedés csak a felvételnél volt szignifikáns a többi időponthoz viszonyítva (**12. ábra**).



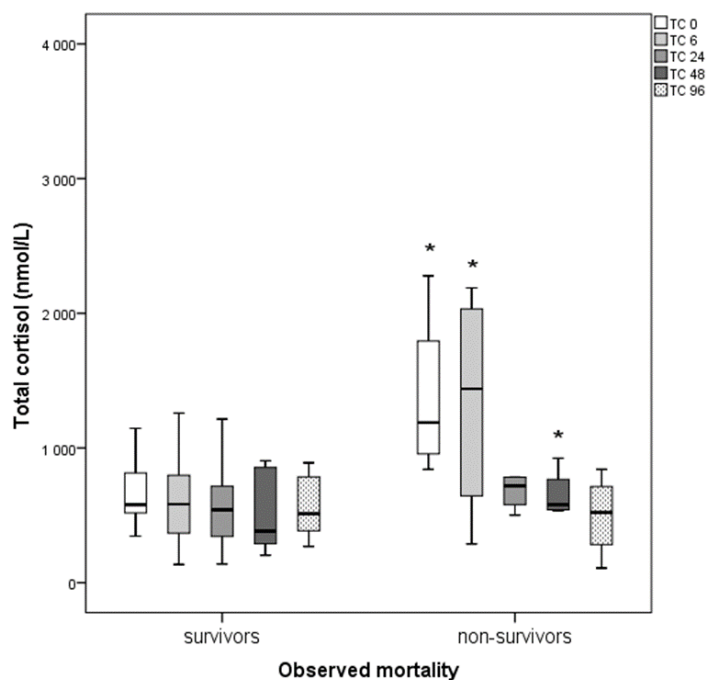
*A szabad kortizol (FC0) felvételnél szignifikánsan magasabb volt a későbbi értékekhez viszonyítva

12. ábra Szabad kortizol koncentrációk időbeli változása (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum)

5.5.2.2. A TÚLÉLŐ ÉS A NEM TÚLÉLŐ POPULÁCIÓK KORTIZOL ÉRTÉKEINEK ÖSSZEHAJONLÍTÁSA

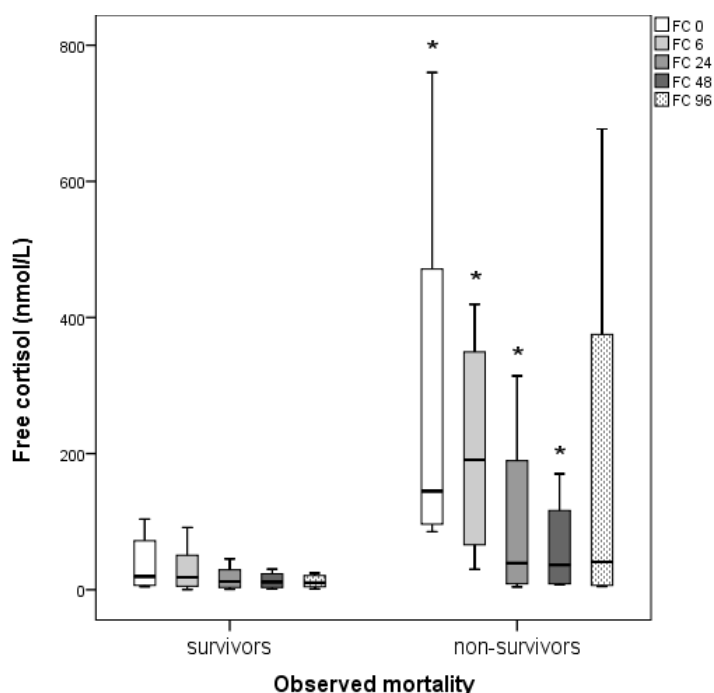
A túlélő (n=51) és a nem túlélő (n=18) (30 napos halálozás) csoportok össz- és szabad kortizol értékeit összehasonlítva, emelkedett TC értékeket figyeltünk meg a nem túlélő csoport 0, 6 és 48 órás mintáiban (**13. ábra**).

Az FC értékek a felvételnél és a 6, 24 és 48 órás mintákban voltak szignifikánsan magasabbak a nem túlélő csoportban (**14. ábra**).



* A nem túlélők összkortizol értékei szignifikánsan emelkedettek voltak a 0, 6 és 48 órás időpontokban (Mann-Whitney U-test, p értékek TC0:0,001, TC6:0,029, TC48:0,017)

13. ábra Az összkortizol szintek (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum) időbeli változása a túlélő (n=51) és nem túlélő (n=18) betegcsoportban



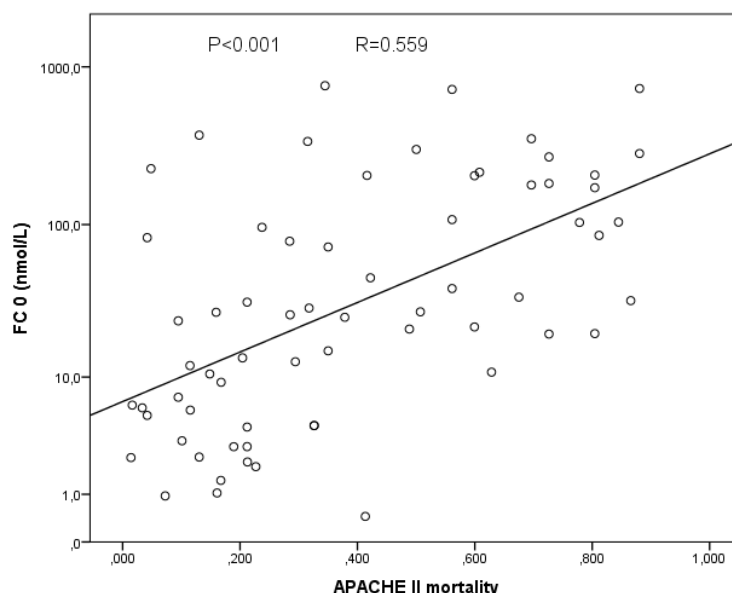
* A nem túlélők szabad kortizol értékei szignifikánsan emelkedettek voltak a 0, 6, 24 és 48 órás időpontokban (Mann-Whitney U-test, p értékek FC0:0,000, FC6:0,001, FC24:0,018, FC48:0,002)

14. ábra Szabad kortizol szintek (medián+kvartilis és 95% konfidencia intervallum) időbeli változása a túlélő (n=51) és nem túlélő (n=18) betegcsoportban

Mivel az intubáció és a mesterséges lélegeztetés is okozhat kortizol szint emelkedést, és összefüggésbe hozható a rossz prognózissal, ezért a lélegeztetett és mesterséges lélegeztetésre nem szoruló betegek kortizol szintjeit is összehasonlítottuk minden időpontban. A felvételtkor mért TC szint (TC0) ($p=0,001$), a felvételtkor mért FC szint (FC0) ($p<0,001$) és a 6 órás FC szint (FC6) ($p=0,001$) szignifikánsan magasabb volt a lélegeztetett betegeknél. A halálozási ráta is szignifikánsan emelkedett volt abban az esetben, ha a betegnek szüksége volt mesterséges lélegeztetésre ($p<0,001$).

5.5.2.3. A KORTIZOL ÉRTÉKEK HALÁLOZÁST ELŐREJELZŐ SZEREPE

A kortizol szintek prediktív szerepét a halálozás vonatkozásában a ma legjobbnak tartott prognosztikai pontrendszerekhez (APACHE II, SAPS II) viszonyítva értékeltük (**15. ábra**).



15. ábra A felvételtkor mért szabad kortizol érték (FC0) és az APACHE II prognosztikai modell korrelációja (Spearman korreláció, $p<0,001$, korrelációs koefficiens: 0,559)

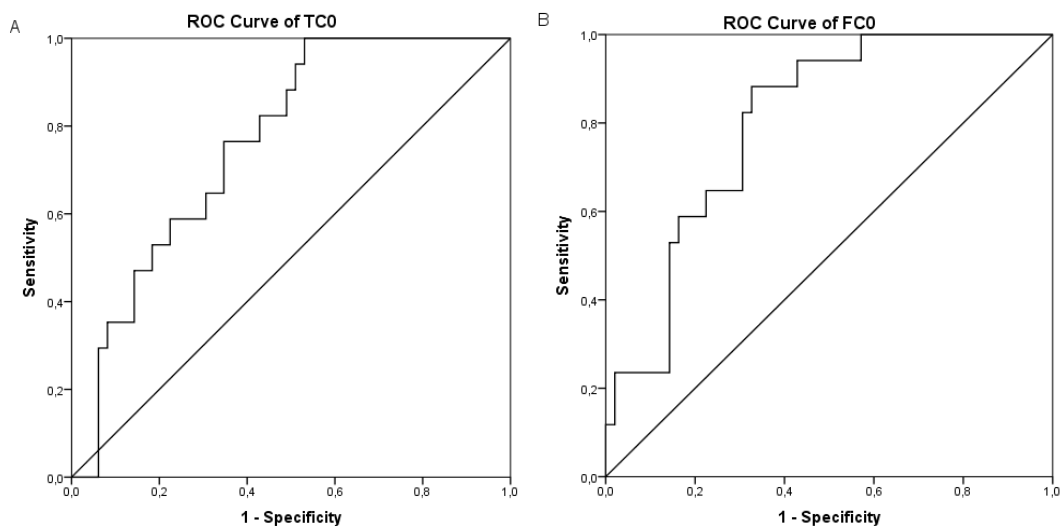
Az intenzív osztályra történő felvételtkor (FC0) és az azt követő 6. (FC6), 24. (FC24), 48. (FC48) és 96. órában (FC96) mért szabad kortizol értékek szignifikánsan korreláltak a prognosztikai modellek által megjósolt mortalitással (**20. táblázat**).

A felvételtkor (TC0) és az azt követő 6. órában (TC6) mért összkortizol szintek is korreláltak a mortalitási score-okkal, azonban a korreláció a felvételt követő 24. órában (TC24) már nem volt kimutatható (**20. táblázat**).

20. táblázat A szabad kortizol (FC) és összkortizol (TC) szintek APACHE II és SAPS II prognosztikai pontrendszerekkel való korrelációja (Spearman korreláció)

	APACHE II mortalitás		SAPS II mortalitás	
	p	korrelációs koefficiens	p	korrelációs koefficiens
FC0	0,000	0,559	0,000	0,584
FC6	0,000	0,479	0,000	0,474
FC24	0,011	0,330	0,029	0,284
FC48	0,008	0,421	0,002	0,480
FC96	0,029	0,489	0,030	0,487
TC0	0,000	0,455	0,000	0,542
TC6	0,009	0,332	0,029	0,283
TC24	0,125	0,202	0,272	0,145
TC48	0,435	0,130	0,132	0,249
TC96	0,206	0,295	0,195	0,302

A kortizol koncentrációk diagnosztikus értékét a mortalitás előrejelzésében a továbbiakban ROC analízissel vizsgáltuk (**16. ábra**)



16. ábra A felvételnél mért összkortizol (TC0, AUC=0,762) (A) és szabad kortizol (FC0, AUC=0,801) (B) ROC görbéje a halálozás előrejelzésére.

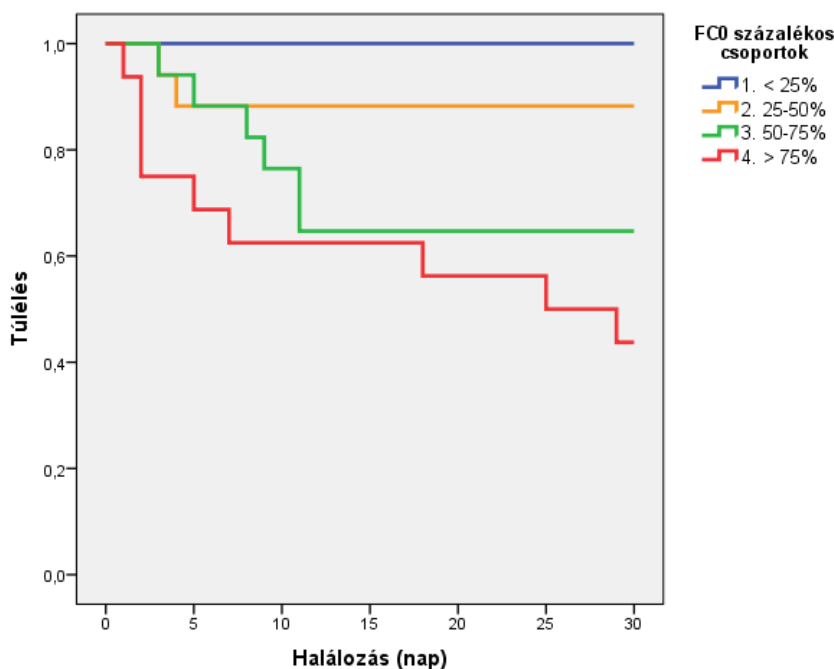
Meghatároztuk a kortizol optimális diagnosztikus pontossággal bíró cut-off értékeit, melyet a **21. táblázat**ban tüntettünk fel. Az FC0 és TC0 értékek szenzitivitása magasabb, specificitása pedig alacsonyabb volt, mint a későbbi értékeké. Az APACHE II és SAPS II mortalitások szenzitivitása és specificitása hasonló volt az FC6, FC24 és FC48 szintek diagnosztikus értékéhez.

21. táblázat A szabad kortizol (FC), összkortizol (TC) és a prognosztikai pontrendszerek (APACHE II and SAPS II mortalitás) optimális diagnosztikus pontossággal bíró határértékei a ROC analízis alapján

	AUC*	határérték	Érzékenység (%)	Fajlagosság (%)
FC 0 (nmol/l)	0,801	28,2	88,2	67,3
FC 6 (nmol/l)	0,769	51,0	62,5	87,0
FC 24 (nmol/l)	0,702	21,1	56,3	81,4
FC 48 (nmol/l)	0,847	29,7	75,0	87,1
TC 0 (nmol/l)	0,762	583,6	100,0	46,9
TC 6 (nmol/l)	0,694	886,5	57,1	82,6
APACHE II mortalitás (%)	0,814	53,4	77,8	82,4
SAPS II mortalitás (%)	0,843	54,1	66,7	88,2

* AUC: area under the curve

A túlélést Kaplan-Meier görbékkel vizsgálva a legjobb szeparációt az FC0 kvartilisek esetén kaptuk, ugyanis az alsó kvartilisbe tartozó (vagyis a felvételkor a legalacsony szabad kortizol szinttel rendelkező) betegek mind túléltek, míg a felsőben a betegek 60%-a nem élte túl a betegséget (**17. ábra**).



17. ábra A túlélést mutató Kaplan-Meier görbék a felvételnél mért szabad kortizol kvartilisek szerint. Szabad kortizol 25%: 6,0 nmol/l, 50%: 26,7 nmol/l, 75%: 173,3 nmol/l

5.5.2.4. ÖSSZ- ÉS SZABAD KORTIZOL KONCENTRÁCIÓK A HALÁLOZÁST ELŐREJELZŐ MODELLEKBEN

A kortizol értékek igen jó prognosztikus szerepének további vizsgálatára modelleket alkottunk, melyekben a kortizol szintek mellett a nem, az életkor és a ma legjobbnak tartott mortalitási score-ok (APACHE II, SAPS II) együttesen szerepeltek (**22. táblázat**).

A halálozást jelző pontrendszerek mellett a 6, 24 és 48 órás szabad kortizol értékek bizonyultak a halálozás független meghatározóinak. A modellek önmagukban is magas szenzitivitással és specifitással rendelkeztek a halálozás tekintetében. Azon túl, hogy a kortizol prediktív szerepe hasonlóan jelentős, mint a klinikai pontrendszereké, fontos szempont, hogy a mortalitási score-ok meghatározásához 12 illetve 17 paraméterre is szükség van, ezzel szemben a kortizol egyetlen paraméter.

Az intubáció és mesterséges lélegeztetés valamint a magas kortizol szint ok-okozati viszonyát nehéz megítélni. A kérdés tisztázására a lélegeztetési igényt, a mortalitási score-okat, a nemet, a kort és a kortizol szinteket tovább vizsgáltuk bináris logisztikus regressziós modellekben. A lélegeztetési igény a mortalitás rendkívül erős

determinánsának bizonyult, még a halálozási pontrendszereknél is erősebbnek. FC6, FC24 és FC48 azonban továbbra is a halálozás független meghatározói maradtak a lélegeztetés mellett is. Ezek az adatok megerősítik, hogy az intubálás és a lélegeztetés önmagában is, de legalább részben felelős a szignifikáns különbségért, amit a túlélő és a nem túlélő csoportok kortizol szintjei között megfigyelhetünk.

22. táblázat A halálozás független meghatározói 6 prognosztikai modellben bináris logisztikus regressziós analízissel

	Model 1	p	Model 2	p	Model 3	p
	Nem Életkor SAPS II - mortalitás FC6		Nem Életkor SAPS II - mortalitás FC24		Nem Életkor SAPS II - mortalitás FC48	
Független determináns	FC6 SAPS II - mortalitás	0,024 0,001	FC24 SAPS II - mortalitás	0,003 <0,001	FC48 SAPS II - mortalitás	0,023 0,051
Cox & Snell R ²	0,331		0,477		0,470	
Nagelkerke R ²	0,486		0,692		0,738	
Szenzitivitás	89,1		90,7		96,8	
Specifititás	56,3		81,3		75,0	
Validitás	80,6		88,1		92,3	

	Model 4	p	Model 5	p	Model 6	p
	Nem Életkor APACHE II -mortalitás FC6		Nem Életkor APACHE II -mortalitás FC24		Nem Életkor APACHE II -mortalitás FC48	
Független determináns	FC6 APACHE II -mortalitás	0,058 0,006	FC24 APACHE II - mortalitás	0,004 0,001	FC48 életkor	0,021 0,056
Cox & Snell R ²	0,267		0,394	0	0,419	(
Nagelkerke R ²	0,393		0,572		0,658	
Szenzitivitás	87		86		96,8	
Specifititás	37,5		56,3		62,5	
Validitás	74,2		78		89,7	

5.6. MEGBESZÉLÉS

5.6.1. FOLYADÉKKROMATOGRÁFIÁVAL KAPCSOLT

TÖMEGSPEKTROMETRIÁS MÓDSZER KIDOLGOZÁSA A KORTIZOL MEGHATÁROZÁSÁRA

A tömegspektrometriás mérések kivitelezésére általában triple-quadrupole tömegspektrométereket használnak, melyek előnye, hogy képesek az analitot fragmentálni, és szignifikáns fragmentációs mintázatot biztosítani. A módszer a mennyiségi meghatározáshoz az anya tömeg mérése helyett a fragmentationok csúcsait integrálja.

A HPLC-MS módszer validálása során elsőként a LOD és LOQ értékeket határoztuk meg. A LOQ értékek (FC: 440 pmol/l, TC: 12,5 nmol/l) jóval a fiziológiás állapot során megfigyelhető tartomány (FC: 1-8 nmol/l, TC: 100-800 nmol/l) alatt voltak (201); TC értékek esetén azonban sokkal magasabbnak bizonyultak. Ennek oka, hogy a TC koncentráció tartománya viszonylag nagy, bőven a tömegspektrometria szenzitivitásán belül van, ezért nem volt szükség SPE alkalmazására a minták koncentrálásához. Ehelyett, elegendő volt egy egyszerű acetonnitriles fehérjeprecipitáció.

A mintáink koncentráció átlaga némileg magasabb (TC 372 nmol/l, FC 3,7 nmol/l) volt, mint az irodalomban fellelhető értékek (TC <300 nmol/l, FC and SC <3 nmol/l) (181,202). Ez azért lehet, mert a mintavételeket a reggeli órákban végeztük.

5.6.2. A KORTIZOL HASZNOS PROGNOSZTIKAI MARKER KRITIKUS ÁLLAPOTÚ BETEGEKBEN

Ebben a prospektív, követéses vizsgálatban össz- és szabad kortizol szinteket határoztunk meg LC-MS módszerrel kritikus állapotú betegek szérumban. Rendkívül széles kortizol koncentráció tartományt figyeltünk meg, mely a referencia tartomány felső határát (ULN) összkortizol esetében 13-szorosan, szabad kortizol esetében pedig 95-szörösen haladta meg. Mind az össz-, mind a szabad kortizol értékek emelkedettek voltak az intenzív osztályra történő felvételkor a későbbi időpontokhoz képest. A 2 napon belül mért szabad kortizol és a 6 órán belül mért összkortizol értékek jól korreláltak a halálozással. A magasabb kortizol szinttel rendelkező betegek halálozási rizikója is magasabb volt. A mesterséges lélegeztetés szükségessége részben felelős lehet a

magasabb kortizol szintért a nem túlélő csoportban. A kortizol koncentráció diagnosztikus értéke a halálozás megítélésében hasonló volt a rutinszerűen használt klinikai halálozási pontrendszerekéhez (APACHE II, SAPS II). A FC6, FC24 és FC48 prediktív modellekben a halálozás független determinánsainak bizonyultak még úgy is, ha a kor és nem mellett a modellekben a mortalitási score-ok is szerepeltek. A kortizol értékek önálló paraméterek, és az általuk a prognózisról nyújtott információ hasonló a komplex, 12 illetve 17 paramétert magában foglaló halálozási score-okéhoz.

Az összkortizol koncentrációt kritikus állapotú betegekben számos közlemény vizsgálta (173,184,187,236). A szabad kortizol szintek méréséről kevés tanulmány számol be, és alig érhető el adat az LC-MS technikával meghatározott szabad kortizol értékekről (187,195,203). Csúpn egy közlemény hozzáférhető, melyben össz- és szabad kortizol szinteket is mértek LC-MS/MS módszerrel septicus sokkban szenvedő betegpopulációban (237). Az immunvizsgálaton alapuló kortizol méréseket számos analitikai hiba zavarhatja, különösképpen kritikus állapotú betegekben. A CBG és albumin koncentrációk változásai, az antitestek keresztreaktivitása hasonló kémiai szerkezetű anyagokkal szemben és a heterofil antitestek mind befolyásolják az eredményt. Ezek a hibalehetőségek az LC-MS technikával kiküszöbölhetőek (174,184,187). Az általunk kortizol szint mérésre alkalmazott LC-MS módszert előzetesen validáltuk egészséges populációban (238). A módszer alkalmas a kortizol pontos tömegazonosításon alapuló specifikus mennyiségi meghatározására különböző mátrixok esetén. Az összkortizol mérés egyszerű és pontos, ezért rutinszerűen alkalmazható. A szabad kortizol meghatározás jóval összetettebb minta előkészítést igényel, mely a rutinban történő elterjedésének egyelőre gátat szab. Minden tényezőt figyelembe véve, a szabad kortizol szint mérése LC-MS technikával a legjobb módszer a stresszválasz tanulmányozására kritikus állapotú betegekben, azonban prognosztikus célokra az LC-MS-sel történő összkortizol mérés sokkal elérhetőbbnek tűnik a napi gyakorlatban.

A gyakorlati következtetéseken túl, az eredményeink elméleti vonatkozásai is jelentősek. A kritikus állapotra adott kortizol válasz arányosnak tűnik a betegség súlyosságával. Feltételezhető, hogy a stresszválasz az életet veszélyeztető állapotnak megfelelően maximális (156,236). Nem tisztázott, hogy vajon a kortizol szint tovább növelhető-e ACTH stimuláció révén. A kritikus állapot kortizol homeosztázisának új elmélete alapján, az ACTH nem emelkedett, inkább szuprimált a magas kortizol szint miatt (185).

Lehetséges, hogy az ACTH stimulációs teszt nem eredményez szignifikáns kortizol emelkedést azokban a betegekben, akiknek már eleve magas kortizol értékeik vannak. Őket tekintik relatív mellékvese elégtelenségben szenvedő betegeknek (163,165,168). A megnövekedett kortizol termelés is vitatott. A kortizol szint emelkedés elsődleges okának a glukokortikoidok csökkent metabolizmusát tartják (204). A relatív mellékvese elégtelenség elméletét (RAI) célszerű lenne az új vizsgálatok alapján újraértékelni. A mi eredményeink nem támasztják alá a RAI létezését, és szerepét a kritikus állapotú betegek rossz prognózisában. További vizsgálatok szükségesek terápia refrakter szeptikus sokkban szenvedő betegekben, akiknél a nagy dózisú hidrokortizon kezelés ma rutin eljárás (236,239,240).

Összefoglalva, az általunk alkalmazott ESI-TOF pontos tömegmeghatározáson alapuló HPLC-MS módszer valódi alternatív technikának bizonyult az elterjedt MS assay mellett, és a módszer kivitelezése is kevésbé bonyolult. Az egyetlen lehetséges hátránya, hogy a triple-quadrupole berendezés szenzitivitása általában magasabb. A munkánkban elért LOD és LOQ értékek azonban jóval alacsonyabbak, mint a fiziológiás tartományként elfogadott és leírt értékek. Ezzel a módszerrel nagyszámú különböző vegyület vizsgálható egy analitikai futtatás során.

Az össz- és szabad kortizol koncentráció kritikus állapotú betegekben olyan széles tartományon belül változik, hogy a legmagasabb összkortizol érték 13-szorosan, a legmagasabb szabad kortizol érték pedig 95-szörösen meghaladja a referencia tartomány felső határát. Az LC-MS módszerrel mért össz- és szabad kortizol szintek egyaránt hasznos prognosztikai markernek bizonyultak. A magas kortizol értékkel rendelkező betegek halálozási rizikója is magasabb volt. A szabad kortizol előnye az összkortizolhoz képest, hogy az intenzív osztályos felvételt követő első 2 napban előrejelzi a halálozást. A 6, 24 és 48 órás szabad kortizol értékek prognosztikus modellekben a halálozás független prediktorának bizonyultak abban az esetben is, ha a modellek tartalmazták a SAPS II és APACHE II halálozási pontrendszereket. Az intenzív ellátást igénylő állapotra adott kortizol válasz valószínűleg jól tükrözi a betegség súlyosságát.

6. A POSZTTTRAUMÁS HYPOPHYSISÉLÉGTELENSÉG KIALAKULÁSÁNAK ELŐREJELZÉSE

6.1. POSZTTTRAUMÁS HYPOPHYSISÉLÉGTELENSÉG

6.1.1. EPIDEMIOLOGIA, OSZTÁLYOZÁS

A traumás agysérülés (traumatic brain injury, TBI) jelentős közegészségügyi probléma, átlagos incidenciája 235/100 000, a fiatal felnőttek között a vezető halálok, és a súlyos egészségkárosodás elsődleges oka (241). A traumás agysérülés súlyosságának mérésére a 15 pontos Glasgow Coma Scale (GCS) szolgál: súlyos agysérülésben a GCS pontszám 3-8, közepesen súlyos károsodásban 9-12, enyhe agysérülés esetén pedig 13-15 (242). Az utóbbi időben kérdésessé vált, hogy a GCS pontszám-e a legalkalmasabb a klinikai állapot mérésére, egyelőre azonban ez a leginkább elfogadott módszer, ezért a jelen vizsgálatokban is ezt használtuk.

6.1.2. PATOMECHANIZMUS

Bár a koponyatrauma következtében kialakuló hypopituitarismusról az első közlés 1918-ból származik, sokáig úgy gondolták, hogy trauma ritkán áll a hypophysis működészavar hátterében. 2000-ben Benvenga és mtsai vetették fel ismét a koponyatrauma és a hypophysiselégtelenség közötti kapcsolatot, amelyet azóta számos közlemény megerősített (243). A patomechanizmust illetően azonban máig sem teljes a tudásunk, több hipotézis is született. Az agyalapi mirigy speciális anatómiája felvetette a vérrellátás zavarának lehetőségét, amit az első kórbonctani vizsgálatok is megerősítettek; fatális traumát követően a kórbonctani leletek az elhunytak >70%-ában vérzéses infarktust írtak le a hypophysisben és 40%-ban bevérzéseket találtak a hypothalamusban is (244). Elsősorban a hypophysis perifériáját ellátó hosszú portális vénák sérülhetnek a koponyatrauma során fellépő nyíróerők következtében. Később felmerült az oxigén hiány és az emelkedett intrakraniális nyomás következtében felszabaduló gyulladásos mediátorok és szabad gyökök károsító szerepe is (245-247).

6.1.3. PREVAENCIA

Az elmúlt évtizedekben számos közlemény megerősítette a poszttraumás hypophysiselégtelenség gyakori kialakulását, amely a közepes és súlyos koponyatraumát

elszenvedett betegek vezető hosszútávú szövődménye (248-259). A hypophysis működészavar prevalenciája az irodalmi közlésekben 15,4-50% között változik, a jelentős ingadozás részben a különböző módszereknek, az endokrin vizsgálat változó időpontjának és a trauma különböző súlyosságának tudható be. A leggyakrabban a növekedési hormon termelés károsodását észlelték (16%), ezt követte a gonadotrop hormonok kiesése (14%), majd gyakoriságban az ACTH hiány következett (8%) (245,258). Szekunder hypothyreosis jelentkezését 5%-ban találták, diabetes insipidus pedig ritkán, mindössze 2%-ban alakult ki. Egy 2001-ben publikált, 1137 beteget 19 vizsgálatból értékelő meta-analízis az átlagos prevalenciát 27,5%-nak találta (258). A legújabb meta-analízis már 66 közleményt tudott értékelni 5386 beteggel (260). Az eredmény hasonló, 30%-os prevalencia volt.

6.1.4. A HORMONÁLIS ELTÉRÉSEK DINAMIKUSAN VÁLTOZÓ JELLEGE

A poszttraumás hypophysiselégtelenség jelentőségének értékelésében további nehézséget jelent, hogy az endokrin működészavar súlyossága dinamikusan változhat: egyes hormonhiányok átmeneti jellegűek, míg más hormonhiányok sok évvel a koponyatraumát követően alakulnak ki (247). Azoknál a betegeknél, akiknél a trauma után 3 hónappal jelentős hormonális működészavart észleltek, közel 50%-ban spontán rendeződött az állapot (261,262). Mások azt találták, hogy a tartós hormonhiányoknak csak 70%-a alakult ki egy éven belül (247,263). A késői hypophysis működészavar magyarázatára a hypophysis és az infundibulum progresszív atrófiájának hipotézisét állították fel (262).

6.1.5. RIZIKÓFAKTOROK

A poszttraumás hypophysiselégtelenség klinikai tünetei hasonlóak lehetnek a koponyatrauma által kiváltott agysérülés tünettanához, ugyanakkor rosszabb kimenetelt eredményezhetnek, és hozzájárulhatnak a rehabilitáció sikertelenségéhez. A traumás agysérülést követően a növekedési hormon hiánya a leggyakoribb endokrin eltérés (244), ez egyértelmű negatív hatást gyakorol az életminőségre és a mortalitásra (264). A kialakuló hormonális működészavarok előrejelzésére ezért számos vizsgálat törekedett, az eredmények azonban ellentmondóak. Egyes tanulmányok nem találtak összefüggést a sérülés jellemzői és az endokrin működészavar között (251-254,259). Mások szerint a felvételtkor készült koponya CT-n leírt koponyasérülés súlyossága a későbbi

hypophysiselégtelenség egyértelmű meghatározója, legerősebb előrejelzője (248). Más vizsgálatokban azt találták, hogy a hypophysiselégtelenség gyakoribb, ha az intracranialis nyomás megnövekedett, ha idősebb a beteg, koponyatörése is van vagy diffúz axonális károsodás mutatható ki (255,265,266). A legutóbbi meta-analízisben 3 szignifikáns előrejelző tényezőt határoztak meg az endokrin hiányállapotok vonatkozásában: az idősebb életkor, a koponyatörés, és a sérülés súlyossága voltak a prognózist előrejelző faktorok (260). Ugyanakkor fontos kiemelni, hogy ezen rizikófaktorok is csak minimális, vagy marginális hatással rendelkeztek a későbbi endokrin funkciózavar előrejelzésében (RR:3,19, 1,73 ill. 2,15 volt). Ha feltételezzük, hogy a hypophysis károsodás mechanizmusa infarktus, bevérzés, nyélsérülés, hypoxia, vagy a megnövekedett intrakraniális nyomás következménye lehet, valójában meglepő, hogy egyéb rizikótényezőt nem sikerült megállapítani. Ugyanakkor a koponyatrauma utáni mortalitásnak számos klinikai és laboratóriumi előrejelzője van, beleértve az intenzív osztályon monitorozott alapvető élettani paramétereket is (267). A koponyatrauma utáni mortalitás prognózisát egy IMPACT kalkulátorral próbálják pontosítani, amely tartalmazza a motor-score-t, a pupillareakciót, a vércukor, hemoglobint, vér-oxigén szinteket, és a vérnyomás értékeit is (268). Mivel a traumás agysérülés különböző súlyossági formái gyakoriak, a rendszeres endokrin vizsgálatok kivitelezése valamennyi koponyatraumát szenvedett beteg esetében lehetetlen, ezért kiemelt jelentőségű azon egyének azonosítása, akik a későbbiekben nagyobb eséllyel fognak hormonális működészavarban szenvedni.

6.2. CÉLKITŰZÉS

- a. Első vizsgálatunk célja volt a Pécsi Tudományegyetem Idegsebészeti Klinikáján gondozott, koponyatraumát szenvedett betegek körében
 - a hypophysiselégtelenség előfordulásának felmérése
 - az ismert és potenciális rizikófaktorok szerepének értékelése a hormonális eltérések kialakulásában, hosszú távú követés során.
- b. Ezt követően a felvételi klinikai, laboratóriumi és intenzív osztályon monitorozott paraméterek (folyamatos intrakraniális nyomás, agyi perfúziós nyomás) lehetséges előrejelző szerepét vizsgáltuk a hormonális működészavar kialakulásában. Használtuk azokat a paramétereket, amelyek szerepelnek a mortalitást előrejelző kalkulátorban, figyelembe vettük a szisztémás és központi

idegrendszeri fertőzésre utaló laboratóriumi eltéréseket és értékeltük a sebészi beavatkozás szükségességét is.

6.3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

6.3.1. BETEGADATOK A HOSSZÚ TÁVÚ ENDOKRIN KÖVETÉSES VIZSGÁLATBAN

Az endokrin szempontból is követett koponyasérült betegek balesete 2003 és 2013 között történt. Az agysérülés súlyosságára, a hormon leletekre, illetve az egyéb klinikai, radiológiai paraméterekre vonatkozó adatokat a PTE Idegsebészeti Klinika és az I. sz. Belgyógyászati Klinika közös elektronikus adatbázisából nyertük. Az endokrin felmérés részben az idegsebészeti gondozás részét képezte, részben a betegeknek levélben felajánlott szűrést követően történt. A követési periódus során súlyos koponya sérülést szenvedett 413 betegből mindössze 86 élte túl a balesetét, közülük 76 fő rendelkezett értékelhető endokrin teszt eredményekkel. 2007 és 2012 között 392 közepsúlyos koponya sérülést szenvedett beteg közül 50 fő vett részt az endokrin szűrő programban. Traumás agysérülést (TBI) követően a hypophysis működés felmérése 126 betegnél történt meg, a betegadatokat a **23. táblázat** foglalja össze.

23. táblázat Traumás koponyasérülést szenvedett betegek adatai

		N	%	átlag	SD	Min	Max
életkor (év)		126	100	42,40	18,67	11	89
Nem	férfi	103	82				
	nő	23	18				
első endokrin vizsgálat (év)		126	100	2,04	1,49	0,08	5,75
hormonvizsgálatok száma				3,38	1,76	1	7
követési idő a trauma után (év)		126	100	3,98	2,54	0,08	10,25
endokrin követési idő (év)		82	65	2,99	2,66	0,17	8,50
súlyos koponyatrauma		76	60				
közepesen súlyos trauma		50	40				
idegsebészeti műtét		68	54				
kamradrain		63	50				
konzervatív kezelés		33	26				
fokális sérülés		87	69				
diffúz sérülés		39	31				

Kilenc beteg volt 18 év alatti a baleset időpontjában, a legfiatalabb 11 évesen, a legidősebb páciens 89 évesen szenvedett koponyasérülést. A betegek átlag életkora a sérülés időpontjában 42,4 év volt (férfiak: 42,3 év, nők: 43,0 év, NS). Az agysérülés súlyosságát az idegsebészeti és intenzív osztályos kezelés során megállapított legsúlyosabb Glasgow Kóma Skála (GCS) érték alapján határoztuk meg, tekintettel arra, hogy a súlyos koponya sérültek érkezési, még magasabb GCS értéke az akut szakban gyakran jelentősen romlik, súlyosbodó agysérülést jelezve. Ennek figyelembe vételével a 8 és ez alatti GCS értékkel bíró betegek a súlyos, míg a 9-12 GCS értéket elérő betegek a közepsúlyos koponyasérült csoportba kerültek vizsgálatunkban. Ez alapján 76 súlyos és 50 közepsúlyos koponya sérült adatait elemeztük. Idegsebészeti beavatkozás 68 főnél vált szükségessé, 38 betegnél külső kamradrain behelyezés is történt, 25 esetben csak kamradrain-re volt szükség. Intenzív osztályos megfigyelés sebészeti beavatkozás nélkül mindössze 33 páciensnél volt elegendő.

A poszttraumás hypophysis működészavarhoz vezető lehetséges rizikó faktorok felmérése céljából az akut ellátás során készült CT és/vagy MR felvételek alapján a koponyasérülés típusait is rögzítettük. Primer fokális agysérülés 87 esetben történt, 39 fő diffúz agysérülést szenvedett. A képalkotó vizsgálatok eredményei alapján a leggyakoribb sérülés típus a subduralis vérzés volt (SDH): 37 eset, ezt követte az agyállományi vérzés (ICH): 27 főnél. Az előbbi vérzések kombináltan 12 esetben fordultak elő, 16 beteg epiduralis vérzés (EDH) miatt került ellátásra, míg diffúz agysérülés (DIFF) 34 főt érintett. Koponyaalapi törés 22 esetben komplikálta a képet.

Az első endokrin szűrés a koponyasérülést követően 1 hónappal, illetve 5,75 évvel (átlag: 2,0 év) történt. Az átlagos követési idő $\pm$ SD a koponya sérülés után 3,98 $\pm$ 2,54 év volt. Több vérvételi tesztre volt lehetőség 82 betegnél, átlagos endokrin követési idő esetükben 3 év volt.

Az endokrin kivizsgálás teljessége és a követés lehetősége alapján a betegeket 3 csoportra osztottuk. Az A csoport (n=44) tagjainál csak egy alkalommal történtek részletes hormonvizsgálatok (fT₄, TSH, tesztoszteron, LH, FSH, ACTH, kortizol, GH, IGF-I, prolactin). A B csoportba tartozó 48 főnél az alap hormoneredmények mellett a GH és ACTH rezerv felmérésére stimulációs tesztek is történtek. A C csoportot az a 34 beteg képezte, akiknél a követés során több alkalommal is megtörtént az alap hormonszint ellenőrzése. Ideálisabb lett volna, ha több betegnél sikerül a stimulációs tesztek

elvégezni, azonban az A csoport tagjainak nagy része nem volt elérhető kontroll céljából. A növekedési hormon hiány (GHD) diagnosztikájára egy stimulációs teszt elegendő volt azokban az esetekben, akiknél az alap endokrin felmérés egyéb hormon tengely zavarát is jelezte. Közülük 25 főnél inzulin tolerancia teszt (ITT), 14 esetben glukagon teszt, illetve 1 főnél arginin teszt történt. Abban a nyolc esetben, akiknél izolált GH hiány lehetősége merült fel, két GH stimulációs teszt elvégzésére volt szükség. Glukagon+arginin teszt 5 betegnél, ITT és glukagon teszt 2 főnél, egy esetben pedig ITT és arginin teszt képezte a kivizsgálást.

6.3.2. LABORATÓRIUMI VIZSGÁLATOK

A hormonmeghatározásokat a Pécsi Tudományegyetem Laboratóriumi Medicina Intézete végezte (ISO 15189 akkreditáció). A szérum TSH (norm. tartomány: 0,27-4,2 mU/l, szabad T₄ (12-22 pmol/l), kortizol (260-720 nmol/l), LH (ffi:1,7-8,6, nő menopauza után:7,7- 58,5 U/l) FSH (ffi:1,5-12,4, nő menopauza után:25,8-134,8 U/l) és a tesztoszteron (ffi:9,9-29 nmol/l) meghatározásokra Cobas esszé szolgált (Roche Diagnostic). A plazma ACTH (<46 pg/ml), és GH (norm. tartomány nem és életkor specifikus) szintek meghatározását Imulite 1000 ACTH és GH kittel (Siemens) végezték, amely kemiluminescens immunometrikus esszé. A szérum inzulinszerű növekedési faktor-1 (IGF-I) meghatározás (a norm. tartomány nem- és életkor specifikus) meghatározása Immulite automata kemiluminescens esszével történt. A hormonális működészavarok definícióit a **24. táblázatban** tünettük fel.

24. táblázat A vizsgálatokban szereplő hormonhiányok laboratóriumi definíciója

TSH hiány	szabad tiroxin <12 pmol/l és TSH ≤2,5 U/L
ACTH hiány	alap kortizol <100 nmol/l vagy csúcs kortizol <500 nmol/l stimulációs teszt során (insulin tolerancia, vagy glukagon teszt)
LH/FSH hiány férfiakban	tesztoszteron szint <9,9 nmol/l és LH ≤ 8,6 U/L és/vagy FSH ≤ 12,4 U/L
LH/FSH hiány nőkben <50 év	amenorrhea és/vagy LH ≤ 1,7 U/L és FSH ≤ 1,5 U/L
LH/FSH hiány nőkben ≥50 év	LH ≤ 7,7 U/L és/vagy FSH: ≤ 15 U/L
GH hiány (GHD)	csúcs GH az elvágási határérték alatt stimulációs tesztben (ITT/glukagon teszt: csúcs GH <3 ng/ml, arginin teszt: csúcs GH <4-11 ng/ml a BMI függvényében)
GH elégtelenség (GHI)	insulin-like growth factor-I (IGF-I) szint a nemnek/kornak megfelelő specifikus referencia érték alatt (IGF-I SDS < -2,00) és a stimulációs teszt nem kivitelezhető, vagy stimulált GH csúcs 3-10 ng/ml ITT/glukagon tesztben

A GHI kategória használata ellentmondásos, mivel a GHD igazolására használt elvágási érték (3 ng/ml) önkényes, és több vizsgálat javasolta magasabb cut-off érték használatát a ROC analízisek eredményei alapján (ITT esetén ez 5,62 ng/ml volt) (269). Mint több más biológiai paraméter, a stimulált GH érték is folyamatos változó. A stimulációs tesztekre határérték GH választ adó betegeknek is lehetnek növekedési hormon hiányra utaló tüneteik (270). Csökkent GH választ adó betegcsoportunkban (N=31) 14 főnél alakult ki többszörös hormon hiány. Az IGF-I SDS értékeik szignifikánsan alacsonyabbak voltak (átlag $\pm$ SD: -2,96 $\pm$ 1,72 ng/ml, $p < 0,001$), mint a normális GH választ adó csoportban és nem különböztek a GHD csoport értékeitől (átlag $\pm$ SD: -2,50 $\pm$ 1,48 ng/ml, $p = 0,35$). A károsodott GH választ adó betegek közül 13 főnél történt stimulációs teszt is, ahol az átlagos GH csúcsérték 7,04 ng/ml (min: 3,36 ng/ml, max: 9,4 ng/ml) volt. A rendelkezésre álló klinikai és laboratóriumi eredményeket egyénileg értékeltük minden GHI csoportba sorolt betegnél.

6.3.3. BETEGADATOK A KORAI KLINIKAI ÉS LABORPARAMÉTEREK ÉRTÉKELŐ VIZSGÁLATBAN

A 10 éves követési periódus során súlyos koponyasérülést szenvedett 413 betegből (egymást követő esetek) 86 élte túl a balesetét. Közülük 76 fő rendelkezett értékelhető endokrin teszt eredményekkel, azonban csak 63 páciens klinikai felvételi paraméterei és intenzív osztályos monitoros adatai voltak elérhetők a statisztikai feldolgozás számára (25. táblázat).

Betegeink átlagos életkora a sérülés idején 37,5 $\pm$ 17,0 év volt, többségben férfiak voltak (82,5%). Az átlagos felvételi GCS és GCS motoros értékek 6,7 $\pm$ 2,8, illetve 3,7 $\pm$ 1,5 voltak. A leggyakoribb sérülés típus, a betegek 47,6 %-ában a közlekedési baleset volt, 13 fő szenvedett többszörös sérülést. A koponya CT felvételeket a Marshall CT klasszifikációs rendszer szerint értékeltük (271). Diffúz agysérülés – a fokális léziók hiánya – a betegek 33,3%-át érintette, 18 koponyasérült esetében subduralis hematoma igazolódott, ez volt a második leggyakoribb sérülés típus. Koponyatörést a vizsgált betegek fele (50,8%) szenvedett. Az intenzív osztályon töltött átlagos idő 13,8 $\pm$ 9,7 nap volt, a vizsgált súlyos koponyasérültek 61,9 %-a idegsebészeti műtétet igényelt, 87,3 %-ban kamradrain behelyezésre is szükség volt. Az első endokrin felmérés közép ideje a TBI után 1,1 év volt. Többszöri endokrin vizsgálatra 48 betegnél volt lehetőség, átlagos követési idejük 3,9 év volt.

25. táblázat A vizsgálatba bevont 63 súlyos koponyatraumát szenvedett beteg adatai

	n	63	
Demográfiai jellemzők	életkor (átlag±SD)	37,5±17,0 év	
	nem	nő:	11 (17,5%)
		férfi:	52 (82,5%)
	GCS felvételtkor (átlag±SD)	6,7±2,8	
	GCS motor score	3,7±1,5	
	Mechanizmus	közúti baleset:	30 (47,6%)
		elesés:	18 (28,6%)
		egyéb/ismeretlen	15 (23,8%)
	Multitrauma	13 (20,6%)	
	fő diagnózis/intrakraniális lézió típusa	subdurális vérzés:	18 (28,6%)
		epidurális vérzés:	11 (17,5%)
		intrakraniális	10 (15,9%)
		diffúz:	21 (33,3%)
		egyéb/összetett:	3 (4,8%)
	koponyatörés	32 (50,8%)	
	pupilla reakció	mindkettő:	29 (46,0%)
		egyik:	5 (7,9%)
		egyik sem:	21 (33,3%)
		ismeretlen:	8 (12,7%)
	Coagulopathia	29 (46,0%)	
	első vércukor (átlag±SD)	7,5±2,3 mmol/l	
	első hemoglobin (átlag±SD)	124,7±17,3 g/L	
	első intrakraniális nyomás (átlag±SD)	8,0±9,9 Hgmm	
	első artériás középnyomás (átlag±SD)	88,7±15,3 Hgmm	
a kezelés és az intenzív monitorozás paraméterei	kamradrain	55 (87,3%)	
	műtét	39 (61,9%)	
	intenzív kezelés napjai (átlag±SD)	13,8±9,7	
	szisztémás és/vagy központi idegrendszeri fertőzés	31 (49,2%)	
	ICP>20 Hgmm	12,7±15,5%	
	CPP<60 Hgmm	9,4±12,9%	

6.3.4. STATISZTIKAI ÉRTÉKELÉS

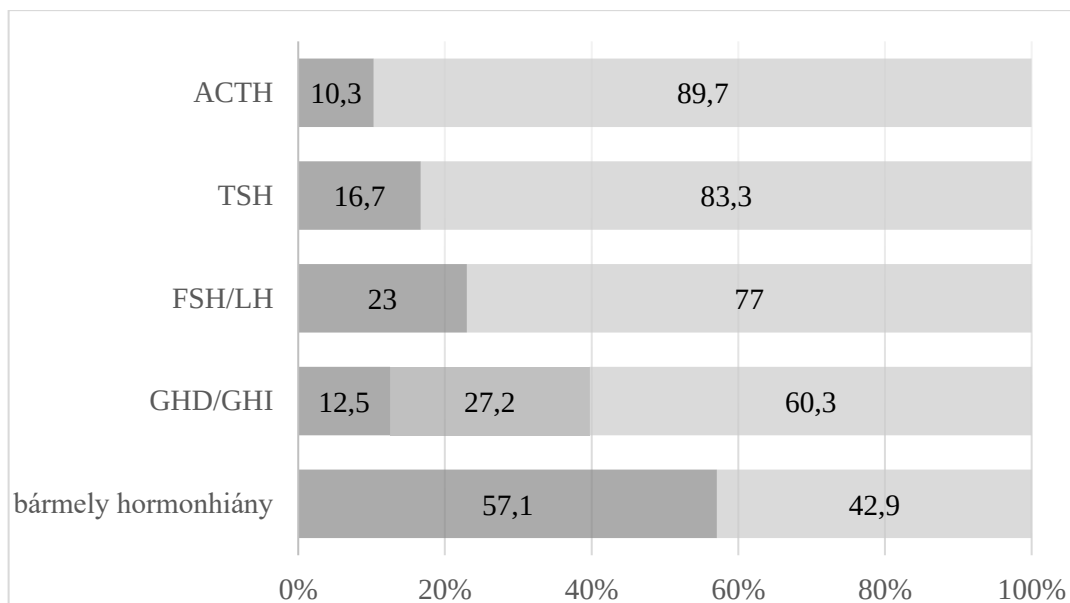
A statisztikai elemzéseket az SPSS 22.0 és 23.0 software (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA) segítségével végeztük. A normális eloszlású változókat átlag $\pm$ SD, a nem normális eloszlású változókat középérték és kvartilis formájában fejeztük ki. A bináris változók összehasonlítására az elemszámtól függően χ^2 -próbát vagy Fisher-egzakt tesztet használtunk. A folyamatos változók összehasonlítására Student-féle t-próba szolgált. Két változó összefüggésének elemzését korreláció analízissel végeztük. A hypophysis elégtelenségre, egyszeres és többszörös hormon diszfunkciókra, illetve új hormon hiány kialakulására hajlamosító tényezők kimutatására bináris logisztikus regressziós analízis történt. Statisztikailag szignifikáns volt az eltérés $P < 0,05$ esetén.

6.4. EREDMÉNYEK

6.4.1. AZ AGYALAPI MIRIGY ELÉGTELENSÉG PREVALENCIÁJA

Az adenohypophysis elégtelenség prevalenciája a 126 vizsgált betegben 57,1% volt. A leggyakoribb hormon hiány a GHD/GHI volt (39,7%), ezt követte a szekunder hypogonadismus előfordulása 23 %-ban. Szekunder hypothyreosis és ACTH hiány a betegek 16,7 % és 10,3%-ában igazolódott. A vizsgált férfiak 28,2%-ában alakult ki szekunder hypogonadismus, ugyanakkor a nők gonád működése megtartott maradt (**18. ábra**).

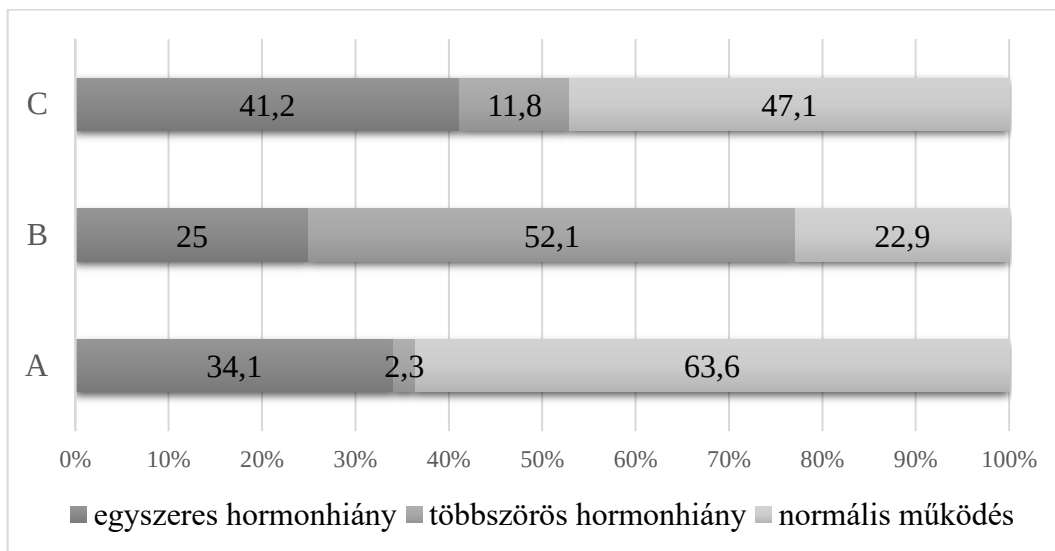
A hormonhiányos esetek 56,9%-ában csak egy hypophysis tengely volt érintett, 30%-ban két hormontengely, 10%-ban 3 hormontengely csökkent működése igazolódott, két betegnél pedig teljes adenohypophysis elégtelenség fejlődött ki a követési idő során. Nemcsak a GHD/GHI jelentkezett izolált hormonhiányként, hanem 20 más izolált hypophysis tengely elégtelenséget is találtunk (9 TSH, 9 FSH/LH and 2 ACTH).



18. ábra Az egyes hypophysis hormonhiányok prevalenciája közepes és súlyos traumás agysérülést követően (n=126)

A többszörös hormonhiányok leggyakrabban azokban a betegekben (52,1%) kerültek felismerésre, akiknél stimulációs tesztek elvégzésére is volt lehetőség (B csoport). Ennek megfelelően izolált hormonhiányt leggyakrabban a csak alap hormonvizsgálati eredményekkel rendelkező betegekben találtuk (A csoport: 34,1%, C csoport: 41,2 %)

(19. ábra)



A: egy alap hormon eredménnyel bíró betegek, B: alap és stimulációs hormon eredményekkel bíró betegek, C: több alap hormon eredménnyel bíró betegek

19. ábra Egyszeres és többszörös hypophysis hormon hiányok %-os aránya a különböző betegcsoportokban

Bár a csoportok összehasonlítását a beválogatási hiba befolyásolta, tekintve, hogy a stimulációs tesztek gyakoribbak voltak a kóros alap hormoneredményt mutató betegeknél, az alap eredmények a pajzsmirigy és gonád tengely vizsgálatára elegendőek, stimulációs teszt csak a GH és ACTH termelés felmérésére szükséges.

A subdurális haematoma (n=37) és a diffúz károsodás (n=34) voltak a leggyakoribb sérüléstípusok. A sérüléstípusok és a hormonhiányok összefüggését a **26. táblázat** mutatja. A hypophysis működészavar és a koponyasérülés típusa között nem látszott összefüggés.

26. táblázat A traumás agysérülés típusai és a hormonhiányok összefüggése

CT lelet	Hormonhiány (%)		Fischer p érték
	igen	nem	
Subduralis hematoma (SDH)	21 (29,2)	16 (29,6)	0,555
Intracranialis vérzés (ICH)	14 (19,4)	11 (20,4)	0,536
SDH+ICH	7 (9,5)	5 (9,6)	0,591
Epiduralis haematoma	11 (15,3)	5 (9,3)	0,234
Diffúz károsodás	19 (26,4)	15 (27,8)	0,510
Koponyaalapi törés	10 (13,9)	12 (22,2)	0,163
Összes	72	54	

A több endokrin eredménnyel rendelkező 82 beteg 31,7 %-ában a követési idő során változás látszott a hormonhiányokban. Átlagosan 44 hónapos követési idő során 16 betegnél új hormonhiányok alakultak ki (GHD/GHI: 3/5, LH/FSH: 9, ACTH: 5, TSH: 2), míg 10 fő korábban igazolt hormon elégtelensége átlagosan 52 hónapos követés során rendeződött (GHI: 1, LH/FSH: 4, TSH: 4, ACTH: 1) (**27. táblázat**)

27. táblázat A hormonhiányok változása a követés során (n=82)

Hormonhiányok száma	az első vizsgálat során diagnosztizált eltérések	a követés végén észlelt eltérések
0	38	31
1	23	25
2	16	19
3	4	5
4	1	2

6.4.2. A HYPOPHYSISÉLÉGTELENSÉGRE HAJLAMOSÍTÓ TÉNYEZŐK

A poszttraumás hypophysis működészavar kialakulásában szerepet játszó tényezők felmérése céljából összefüggést kerestünk a hormonhiányok és az életkor, nem, GCS érték, sérülés típus, koponyaalapi törés, kamradrain behelyezés és a műtéti beavatkozás között (28. táblázat).

28. táblázat A hypophysiselégtelenség és a lehetséges hajlamosító tényezők összefüggése. Szignifikáns korreláció esetén az OR-t is feltüntettük.

hormon- hiány	TBI súlyossága ^a (súlyos vs.közepes)		TBI típusa ^a (fokális vs. diffúz)		kamra- drain ^a (igen vs. nem)		műtét ^a (igen vs. nem)		törés ^a (igen vs. nem)	élet- kor ^b	nem ^a (férfi vs. nő)	
	p	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p	p	p	OR
GHI+GHD	0,01	2,70	0,17		0,01	2,58	<0,01	3,53	0,07	0,31	0,05	
GHD	0,78		0,03	4,49	0,80		<0,01	9,33	0,84	0,32	0,11	
FSH/LH	0,05		0,65		0,14		0,15		0,60	0,75	<0,01	9,01
TSH	0,10		0,19		0,23		0,07		0,29	0,75	0,92	
ACTH	0,62		0,21		0,38		0,56		0,84	0,87	0,64	
Többszörös	0,03	2,66	0,30		0,09		<0,01	3,72	0,21	0,71	0,06	
Összes	<0,01	3,25	0,62		0,01	2,52	0,06		0,22	0,13	0,14	

a: Chi-négyzet teszt, b: Student t-teszt

GHD és GHI kialakulása gyakoribbnak bizonyult súlyos agysérülést, kamradrain behelyezést, illetve koponyaműtétet követően (OR: 2,70, 2,58 and 3,53). A GHD gyakrabban alakult ki fokális sérüléseket követően (OR: 4,49), illetve szoros összefüggést mutatott a sebészeti beavatkozásokkal (OR: 9,33). A férfi nem hajlamosított FSH/LH elégtelenségre (OR: 9,01). A többszörös hormonhiányok kifejlődése korrelált a traumás koponyasérülés súlyosságával (OR: 2,66) és az idegsebészeti műtéttel (OR: 3,72). Hormonhiány gyakrabban igazolódott súlyos fejtraumát (OR: 3,25) és kamradrain behelyezést követően (OR: 2,52).

Bináris logisztikus regressziós modellel vizsgáltuk a hypophysiselégtelenség független meghatározóit. Külön vizsgáltuk az egyes és kombinált hormonhiányokat és a bekövetkező változásokat a követési idő során. Az első vizsgálatkor észlelt hormonhiányokat a trauma súlyossága és a sérülés fokális jellege határozta meg, később

a követés végén pedig csak a trauma súlyossága volt prediktor. Az új hormonhiányok kialakulásában egyik vizsgált tényező sem volt meghatározó. A többszörös hormonhiányt, a növekedési hormonhiányt és elégtelenséget, ill. a súlyos GH hiányt mind befolyásolta a műtét szükségessége. A növekedési hormon hiányos+elégtelen alcsoport összefüggést mutatott a kamradrain behelyezéssel is. Az FSH/LH, TSH és ACTH hiány kialakulását illetően nem igazolódott független rizikófaktor (**29. táblázat**).

29. táblázat A hypophysis hormonhiányok független meghatározói (bináris logisztikus regressziós analízis)

Hormonhiány	Független meghatározók	p érték
összes hormonhiány az első vizsgálatkor	súlyos sérülés focalis sérülés	0,033 0,033
összes hormonhiány a követés végén	súlyos sérülés	0,003
összes hormonhiány	súlyos sérülés	0,002
új hormonhiány kialakulása	nincs determináns	
többszörös hormonhiányok	műtét	0,019
GHD + GHI	kamradrain műtét	0,012 0,013
GHD	műtét	0,004
FSH / LH	nincs determináns	
TSH	nincs determináns	
ACTH	nincs determináns	

6.4.3. A KORAI KLINIKAI ÉS LABORATÓRIUMI PARAMÉTEREK SZEREPE A HYPOPHYSISÉLÉGTELENSÉG KIALAKULÁSÁBAN SÚLYOS AGYSÉRÜLÉS ESETÉN

A súlyos koponyatraumát szenvedett betegek 68,3%-nál fordult elő hypophysis működészavar, a leggyakoribb a növekedési hormon elégtelen termelése volt a betegek 50,8%-ában (GHD:11,1%, GHI:39,7%) (**30. táblázat**). A centrális hypogonadizmus csak a férfibetegeket érintette, 23,8%-ban. Centrális hypothyreosis 22,2%-ban, másodlagos mellékvesekéreg elégtelenség 9,5%-ban fordult elő. 25 esetben izolált hormonhiányt mutattak a vizsgálatok (GH:16, LH, FSH:3, TSH:5, ACTH:1), két hormontengely elégtelensége 13 betegnél volt kimutatható (GH+ LH,FSH:6, GH+TSH:3, GH+ACTH:2, LH,FSH+ACTH:1, TSH+ACTH:1) (**30. táblázat**). A GH, LH, FSH és TSH elégtelen működése 4 beteget érintett, és egy beteg teljes adenohypophysis elégtelenségben szenvedett.

30. táblázat A hypophysiselégtelenség gyakorisága súlyos agysérülés után (n=63)

Hormonhiány	n	%
GH tengely	32	50,8
gonád tengely	15	23,8
pajzsmirigy tengely	14	22,2
mellékvese tengely	6	9,5
összes	43	68,3
izolált	25	39,6
két tengely	13	20,6
három tengely	4	6,3
négy tengely	1	1,6
korai (<1 év)	24	38,1
késői (>1 év)	21	33,3

Korai kezdetű (egy éven belüli) hypophysiselégtelenség 24 esetben volt kimutatható (38,1%). A felvételi és intenzív osztályos klinikai paraméterek és a később kifejlődő hypophysiselégtelenség közötti kapcsolatot bináris regresszióval elemeztük tovább. Nem volt olyan paraméter, amelynek előrejelző szerepe igazolható lett volna. Amikor a korai és késői (egy éven belüli és egy év után) kimutatható hypophysis működészavart különválasztottuk, szignifikáns korrelációt észleltünk a korai endokrin működészavarok és a sebészeti beavatkozás szükségessége (OR 4,64), valamint a subduralis hematoma (OR:12) között. Késői hypophysiselégtelenség ritkábban jelentkezett közlekedési balesetet követően (OR:0,22) (**31. táblázat**).

31. táblázat Endokrin eltérések és a korai/késői PTH, valamint a TBI paraméterek közötti összefüggések (a szignifikáns eredményeket kiemelt betűkkel és csillaggal jelöltük)

	GH tengely OR [95%CI]	Gonad tengely OR [95%CI]	Mellékvese tengely OR [95%CI]	Fajzsimirigy tengely OR [95%CI]	Összes OR [95%CI]	Korai kezdetű PTH OR [95%CI]	Késői kezdetű PTH OR [95%CI]
Életkor	0.98 [0.95; 1.01]	1.02 [0.98; 1.05]	0.95 [0.89; 1.01]	1.00 [0.96; 1.03]	0.98 [0.95; 1.01]	1.00 [0.97; 1.04]	1.03 [0.99; 1.07]
Nem	0.77 [0.21; 2.85]	<i>nem számítható</i>	2.67 [0.42; 16.80]	0.30 [0.04; 2.57]	0.49 [0.13; 1.84]	2.88 [0.63; 13.22]	1.07 [0.25; 4.60]
GCS felvételtkor	0.95 [0.79; 1.15]	1.02 [0.82; 1.26]	0.89 [0.62; 1.29]	0.89 [0.69; 1.15]	1.08 [0.87; 1.34]	1.01 [0.81; 1.26]	1.01 [0.81; 1.26]
GCS motor score	0.89 [0.61; 1.31]	0.83 [0.52; 1.32]	0.84 [0.47; 1.50]	0.65 [0.40; 1.05]	0.86 [0.57; 1.31]	0.72 [0.44; 1.15]	0.88 [0.56; 1.39]
Mechanizmus	0.93 [0.34; 2.59]	0.63 [0.17; 2.27]	<i>nem számítható</i>	0.53 [0.15; 1.85]	0.66 [0.22; 1.98]	0.46 [0.14; 1.52]	0.22 [0.06; 0.81]*
közúti baleset/egyéb	0.69 [0.23; 2.11]	0.71 [0.17; 3.01]	<i>nem számítható</i>	1.02 [0.27; 3.86]	0.65 [0.20; 2.08]	1.20 [0.32; 4.51]	2.13 [0.53; 8.45]
Elesés/egyéb	1.73 [0.50; 6.04]	1.58 [0.41; 6.11]	2.09 [0.34; 12.91]	1.06 [0.25; 4.55]	1.72 [0.42; 7.08]	3.58 [0.80; 16.05]	0.49 [0.12; 2.01]
Multitrauma	1.31 [0.44; 3.92]	0.88 [0.24; 3.25]	0.47 [0.06; 4.34]	1.54 [0.44; 5.45]	1.93 [0.54; 6.86]	12.00 [2.27; 63.56]*	0.98 [0.27; 3.52]
SDH/egyéb	3.11 [0.74; 13.06]	0.67 [0.13; 3.49]	<i>Not calculable</i>	1.40 [0.32; 6.17]	1.30 [0.30; 5.51]	0.87 [0.17; 4.38]	6.30 [0.70; 57.07]
Fődiagnózis/lezió típusa	0.36 [0.08; 1.52]	1.46 [0.33; 6.55]	<i>nem számítható</i>	1.64 [0.36; 7.38]	0.65 [0.16; 2.62]	0.42 [0.07; 2.42]	0.28 [0.05; 1.64]
EDH/egyéb	0.83 [0.29; 2.36]	0.66 [0.18; 2.41]	2.17 [0.40; 11.80]	0.26 [0.05; 1.31]	0.65 [0.22; 1.97]	0.44 [0.13; 1.47]	0.77 [0.24; 2.47]
ICH/egyéb	0.50 [0.17; 1.53]	0.40 [0.11; 1.47]	0.42 [0.06; 2.77]	0.79 [0.21; 2.98]	0.38 [0.11; 1.28]	0.34 [0.10; 1.22]	0.49 [0.14; 1.72]
Diffúz/egyéb	0.92 [0.52; 1.61]	1.01 [0.52; 1.96]	0.83 [0.34; 2.03]	1.03 [0.52; 2.04]	1.03 [0.56; 1.91]	0.78 [0.41; 1.48]	1.26 [0.66; 2.40]
koponyatörés	0.78 [0.29; 2.11]	0.70 [0.21; 2.27]	6.67 [0.73; 60.85]	0.56 [0.16; 1.90]	0.97 [0.33; 2.85]	0.32 [0.10; 1.06]	0.64 [0.20; 2.05]
pupillareakció	1.19 [0.92; 1.53]	1.13 [0.88; 1.45]	0.98 [0.68; 1.43]	1.14 [0.89; 1.47]	1.03 [0.79; 1.35]	1.13 [0.86; 1.48]	0.99 [0.76; 1.28]
koagulopátia	1.01 [0.98; 1.04]	1.00 [0.96; 1.03]	0.97 [0.93; 1.03]	1.01 [0.98; 1.05]	1.00 [0.97; 1.03]	0.97 [0.93; 1.00]	1.02 [0.98; 1.05]
első vércukor	1.03 [0.97; 1.10]	1.04 [0.97; 1.11]	0.89 [0.77; 1.03]	0.99 [0.92; 1.06]	1.04 [0.97; 1.12]	1.05 [0.97; 1.14]	0.94 [0.87; 1.02]
első hemoglobín	1.01 [0.98; 1.05]	1.00 [0.96; 1.04]	0.99 [0.93; 1.05]	0.98 [0.94; 1.02]	0.99 [0.95; 1.03]	0.99 [0.95; 1.03]	1.00 [0.97; 1.04]
első ICP	3.60 [0.67; 19.43]	0.93 [0.17; 5.17]	<i>nem számítható</i>	0.84 [0.15; 4.69]	1.34 [0.29; 6.27]	0.83 [0.15; 4.58]	2.67 [0.44; 16.20]
első MABP	1.81 [0.65; 5.07]	3.11 [0.78; 12.46]	0.58 [0.11; 3.16]	2.75 [0.68; 11.11]	2.07 [0.70; 6.12]	4.64 [1.31; 16.42]*	1.89 [0.59; 6.04]
kamradrain	0.98 [0.93; 1.03]	1.04 [0.98; 1.11]	1.02 [0.94; 1.10]	0.94 [0.86; 1.02]	0.99 [0.94; 1.05]	0.98 [0.92; 1.05]	0.96 [0.90; 1.03]
műtét	1.38 [0.51; 3.71]	1.77 [0.55; 5.76]	2.22 [0.38; 13.12]	1.51 [0.46; 4.99]	1.28 [0.44; 3.71]	1.50 [0.47; 4.79]	0.47 [0.14; 1.52]
ICU kezelés (nap)	0.46 [0.01; 18.54]	15.46 [0.26; 907.22]	0.21 [0.00; 262.33]	1.60 [0.02; 117.22]	3.30 [0.03; 338.72]	0.99 [0.00; 264.66]	0.08 [0.00; 24.57]
szisztémás vagy CNS fertőzés	3.99 [0.04; 411.92]	0.87 [0.00; 178.58]	0.03 [0.00; 526.17]	1.79 [0.01; 332.01]	96.28 [0.07; 126389.55]	148.28 [0.13; 168447.58]	1.35 [0.00; 1185.19]
ICP>20 Hgmm							
CPP<60 Hgmm							

PTH: posztraumás hipopituitarizmus, GCS: Glasgow Coma Scale, SDH: subdurális hematoma, EDH: epidurális hematoma, ICH: intrakraniális hematoma, ICP: intrakraniális nyomás, MABP: átlagos artériás nyomás, ICU: intensive care unit, CPP: agyi perfúziós nyomás, GH: növekedési hormon

6.5. MEGBESZÉLÉS

A traumás agysérülést követően kialakuló hypophysis működészavar jelentősége az utóbbi években közismertté vált, a betegek rutin ellátási protokollja azonban továbbra sem tisztázott. Az irodalomban leginkább az a kérdés, hogy kinek és mikor kell az agyalapi mirigy működését ellenőrizni, tekintettel arra, hogy a koponyatrauma nagyon gyakori, és a követés során változnak a hormonális eltérések (272,273). Ugyanakkor a tartós hypophysis működészavar felismerése a beteg számára kiemelt jelentőségű, hiszen élethossziglan hormonpótló kezelést igényel, amely lényegesen javítja a túlélési esélyeket és az életminőséget. Az egységes kezelési irányelv kidolgozását nehezíti a hypopituitarismus klinikai képének sokszínűsége is; amíg az ACTH hiány és a teljes hypophysis elégtelenség életveszélyes állapotot eredményezhet és azonnali kezelést igényel, a leggyakoribb hormonhiány, a növekedési hormon elégtelenség diagnózisa halasztható egy évig a trauma után. A GH hiány ugyan rontja az életminőséget és hosszú távon fokozza a kardiovaszkuláris halálozást, de rövid távon az élettel nem összeegyeztethetetlen (274-276).

Az első vizsgálatban traumás koponyasérülésen átesett betegek hypophysis funkcióját és a hypopituitarismusra hajlamosító tényezőket elemeztük hosszú távú endokrin követés során. A közepesen súlyos és súlyos agysérültek több mint fele (57,1%) szenvedett a hypophysiselégtelenség valamely formájában. Ha nem tekintjük azokat a betegeket, akiknél a GH hiány csak részleges volt (GHI), a hypophysis elégtelenség előfordulása még mindig nagyon jelentős, 42,9%-nak adódik. Az irodalmi adatokkal összehasonlítva adataink a poszttraumás hypopituitarismus előfordulásának felső tartományában vannak (243,248,250,255,258,277,278).

Az irodalomban mostanáig kevés adat állt rendelkezésre a 12 hónapon túli hormonális rendellenességekről (252,253). A jelen vizsgálat legfontosabb újdonsága, hogy a hosszú távú követés során jelentős változékonyságot tapasztaltunk az endokrin eltérésekben; a betegek 31,7%-ában legalább egy hormontengely működésében szignifikáns változás következett be egy éven túl: 19,5%-ban új hormonhiány alakult ki, míg 12,2%-ban valamely hormonális elégtelenség spontán megoldódott.

A korábbi közlésekkel összhangban a GH és a gonadotrop hormonok elégtelensége volt a leggyakrabban észlelt eltérés, 39,7 és 23,0%-ban (246,279). A hypogonadismus csak a férfi betegeket érintette. Az izolált hormonhiány volt a leggyakoribb, de fontos

megemlíteni, hogy az érintett betegek 43,1%-ában több hormontengely működése is elégtelenné vált, és közepesen súlyos trauma után is észleltünk teljes adenohypophysis elégtelenséget. A klinikailag legnagyobb jelentőséggel bíró ACTH hiány a betegek 10%-át érintette – az ő esetükben a szekunder hypadrenia felismerése életmentő lehet. Korábbi tanulmányok az ACTH hiány hasonló gyakoriságáról számoltak be (280,281).

A hypophysis elégtelenség kialakulására hajlamosító tényezők azonosítása több szempontból is előrelépést jelentene: egyrészt kiválaszthatnánk a rendszeres ellenőrzést igénylő betegeket, másrészt az agyalapi mirigy károsodásának patomechanizmusát is jobban megértenénk, amely lehetőséget adhat a károsodás mértékének csökkentésére. Bár számos irodalmi közlésben összefüggést sikerült találni klinikai paraméterek (emelkedett intrakraniális nyomás, koponyaalapi törés, súlyos akut CT eltérések) és a koponyatraumát követő endokrin elégtelenség között (265,266), a vizsgálatok metaanalízise csak három releváns előrejelző tényezőt mutatott: életkor, koponyatörés és a sérülés súlyossága (260).

Saját munkánkban a sérülés súlyossága szintén az összes hormonhiány független meghatározójának bizonyult. Az első endokrin vizsgálat során gyakrabban észleltünk hormonhiányt azoknál a betegeknél, akiknél fokális eltérést mutatott a CT vizsgálat, a késői hormonhiányokkal azonban csak a sérülés súlyossága korrelált. Az agysérülés típusa és a koponyaalapi törés más közlésekkel ellentétben nem volt meghatározó tényező (247,266). Első alkalommal sikerült összefüggést kimutatni a sebészi beavatkozás szükségessége és a multiplex hormonhiányok valamint a GH hiány között; GHD 9,33-szor gyakrabban fordult elő az idegsebészeti műtéten átesett betegek között. A GH termelés zavara kamradrain behelyezés után is gyakoribb volt, ami az agynyomás fokozódás lehetséges szerepére hívja fel a figyelmet (255). Más hormontengelyek működésének zavara nem függött a vizsgált paraméterektől. Elképzelhető, hogy a GH termelés a legérzékenyebb az agynyomás emelkedésére, de egyéb hipotézisek sem zárhatók ki; a trauma következtében kialakuló hypophysiskárosodás multifaktoriális lehet részben máig ismeretlen mechanizmusokkal.

A hormonális kiesések mintázata a betegek egy részében nem követi az egyéb betegségekben, például hypophysis adenomákban észlelt szabályos sorrendet, ott a GH kiesése az első, majd ezt követi az LH/FSH, TSH és végül az ACTH elégtelenség. Betegeink között nemcsak a GHD fordult elő izolált hiányként, hanem 20 egyéb esetben is találtunk egy hormontengelyt érintő kiesést (9 TSH, 9 FSH/LH, 2 ACTH). A károsodás

mechanizmusai mellett a hosszú távú endokrin következmények kialakulásában bizonyosan szerepet játszanak a regenerációs folyamatok, amelyek szintén mutathatnak jelentős egyéni változékonyságot.

A trauma körülményei és a sebészeti beavatkozások magyarázatot adnak a korai hormonális rendellenességekre, de önmagukban nem elegendők a trauma után évekkel kifejlődő hormonhiányok megértéséhez. Az agyalapi mirigy és környezetének fokozódó atrófiája, hypothalamus működészavar, autoimmun folyamatok és genetikai hajlamosító tényezők (például az apolipoprotein E gén polimorfizmusa) egyaránt felmerültek ennek hátterében (281-284). Az elméleti megfontolásoknak megfelelően a betegadatok között mi sem találtunk olyan tényezőt, amely a követés során kifejlődő új hormonális rendellenességet előre tudta volna jelezni. Új molekuláris és genetikai markerek a jövőben remélhetően előbbre visznek majd a hypophysis károsodás mechanizmusának megértésében.

A hypophysis károsodás patomechanizmusának jobb megértése céljából 63 súlyos koponyasérülést szenvedett túlélőben tovább kerestük a hormonális rendellenességek prognosztikai faktorait a korai klinikai és laboratóriumi paraméterek között. A paraméterek kiválasztásánál figyelembe vettük a koponyatraumában használt IMPACT prognózis kalkulátor összetevőit. Külön értékeltük a korai és késői kezdetű hypopituitarizmus előrejelző tényezőit. A betegcsoportban a hypophysiselégtelenség prevalenciája 68,3% volt, ami az irodalmi közlések felső tartományában helyezkedik el (248,250,255,258). Koponyasérülést követően a GH és a gonadotrop tengely a legérzékenyebb, ezek sérülése 50,8 és 23,8%-ban fordult elő. A potenciálisan életveszélyes centrális hypadrenia és a hypothyreosis kevésbé gyakori volt, a betegek 9,5 és 22,2 %-án érintette. A felvételtől észlelt részletes fizikai és laboratóriumi paraméterek nem mutattak szignifikáns összefüggést a hypophysis működészavarral. Az összefüggéseket tovább elemezve a korai hypophysis elégtelenség gyakoribb volt sebészi beavatkozás szükségessége és subduralis hematoma esetén, a késői hypophysis elégtelenség pedig szignifikánsan ritkábban fordult elő közlekedési baleset után, valószínűleg azért, mert ezek a betegek lényegesen fiatalabbak voltak (27 vs. 47 év) és feltételezhető, hogy jobb regenerációs képességgel rendelkeztek.

Tekintettel arra, hogy vizsgálatunkban kizárólag súlyos koponyasérültek szerepeltek, a károsodás súlyosságának hatását nem tudtuk vizsgálni. A betegszelekció torzítja a

koponyatörés és az endokrin rendellenességek összefüggésének kimutatását is, mivel a koponyatörés sokkal gyakoribb súlyos koponyasérülés esetén, betegeink között > 50%-ban fordult elő. A tanulmányban az endokrin eltérések és az életkor szignifikáns összefüggését sem tudtuk igazolni, ennek hátterében a vizsgálatba bevont betegek kis száma feltételezhető. A vizsgálat további korlátjaként említhető, hogy egy centrumban történt, és az endokrin vizsgálatok viszonylag heterogének voltak, ami összefügg a koponyatraumán átesett betegek rossz együttműködési képességével, súlyos kognitív, fizikai és pszichológiai deficitjével.

Az alacsony betegszám korlátait a választott statisztikai módszerekkel próbáltuk kompenzálni, a bináris logisztikus regresszió alkalmas tíznél kevesebb esemény/változó vizsgálatára is (285)(20). Bár az idegsebészeti beavatkozás, és a subduralis hematoma mint sérüléstípus összefüggést mutatott a korai kezdetű hypophysiselégtelenség gyakoribb előfordulásával, az eredmények azt mutatják, hogy a vizsgált klinikai és labor paraméterek széles spektruma sem volt elegendő az endokrin működészavar szempontjából magas rizikó előrejelzésére. Ennek hátterében feltételezhető, hogy nemcsak a sérülés maga, hanem az egyén regenerációs képességei is fontos szerepet játszanak az endokrin kimenetelben. A rendszeres endokrin vizsgálatok elkerülhetetlenek a súlyos koponyatraumát szenvedett túlélők követése során. Ezek az eredmények összhangban vannak Lausier és mtsai 5386 koponyatraumát szenvedett beteg adatait feldolgozó metaanalízisével. Javaslatuk szerint további vizsgálatok szükségesek, hogy ki tudjuk választani azokat a betegeket, akiknél a későbbiekben hypophysiselégtelenség nagy valószínűséggel kialakul (260). A további tanulmányokban kiemelten kell vizsgálni a regenerációs folyamatok markereit.

Összefoglalva, adataink szerint a TBI után gyakori az agyalapi mirigy működészavar, főleg súlyos sérüléseket követően. Kialakulásában az idegsebészeti intervenció független rizikófaktornak bizonyult. A poszttraumás akut időszak eseményei nem prediktívek a későbbi agyalapi mirigy funkcióra nézve. A hypophysiselégtelenség kialakulása dinamikus, súlyossága a hosszú távú követés során változhat a betegek jelentős százalékában. Az agyalapi mirigy károsodásával és regenerációjával kapcsolatban traumás koponyasérüléseket követően tudásunk még hiányos. Egy éven túli endokrin szűrés javasolt az operált, súlyos sérültek, vagy klinikai jeleket mutató betegeknél, mivel esetükben hosszú távon változhat a hypophysis működés.

7. ÚJ TUDOMÁNYOS EREDMÉNYEK

- 7.1. Graves-Basedow-kór által okozott hyperthyreosisban a két évet meghaladó időtartamú tireosztatikus kezelés nem csökkentette a recidíva valószínűségét.
A recidíva vonatkozásában rizikó tényezőnek bizonyult a 40 évnél fiatalabb életkor, a nagy strúma, a pozitív TRAK titer, a társuló autoimmun betegség, az endokrin orbitopathia és a Metothylin allergia. Ritkábban recidiváltak a kombinált (tireosztatikum és L-thyroxin) kezelésben részesülő betegek. Nem befolyásolta a betegség kiújulását a nem, a pajzsmirigy göbössége és a negatív TRAK titer.
- 7.2. Graves-Basedow-kórban a pajzsmirigy tömeg és a szükséges radiojód aktivitás közötti összefüggés nem lineáris; 50 g-t meghaladó pajzsmirigy méret esetén 70 Gy elnyelt dózis elégtelen a hyperthyreosis rövid távú megszüntetésére. Az elnyelt dózis emelésével (100 Gy-ig) és egyéni dózisszámítással nagy golyvák esetén is kielégítő terápiás eredmény érhető el. A késői (7 napos) jódfelvételi érték meghatározásával az effektív felezési idő megfelelő pontossággal számítható.
- 7.3. A ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia hatékonyan alkalmazható a ^{99m}Tc -pertechnetát hideg göbök további vizsgálatára. A magas MIBI felvétel jelentősen növeli a differenciált pajzsmirigyrák valószínűségét, míg az alacsony felvétel gyakorlatilag kizárja azt. A MIBI szcintigráfia azoknál a betegeknél lehet a leghasznosabb módszer, ahol a malignitás rizikója alacsony, vagy az FNA értékelhetősége korlátozott (mint a follicularis rákok). Ha a benignus és malignus tumorokat együttesen tekintjük, a MIBI szcintigráfia fajlagossága nagyon magas, ami segít a műtéti indikáció felállításában.
- 7.4. A radiojód kezelés után végzett SPECT/CT hasznos módszer a DTC-ben szenvedő betegek korai rizikóbesorolása szempontjából, jelentősen befolyásolja a betegek további kezelését, ez alapján javasolt beillesztése a DTC-ben szenvedő betegek rizikóklasszifikációjába. Az ATA és ETA rizikóbesorolási módszerek érzékenyek és magas negatív prediktív értékkel rendelkeznek, de kevésbé fajlagosak a posztterápiás SPECT/CT-hez viszonyítva. A posztterápiás SPECT/CT jobb diagnosztikus pontossággal rendelkezik, mint a ma rutinszerűen használt rizikóbecslő algoritmusok.
- 7.5. A thyreoglobulin fontos prognosztikai marker DTC-ben, mérése javasolt a RAI kezelés előtt és a beteg követése során egyaránt. A posztoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke ugyanakkor elmarad a posztoperatív nem stimulált értékekhez

viszonyítva. A követés során mért nem stimulált Tg értékek kiváló prognosztikai értékkel rendelkeznek, mind az alacsony, mind az emelkedő Tg értéknek jelentősége van. A követés során mért legmagasabb Tg különítette el legjobban a tumormenteseket és a maradék betegséggel élőket, 7,7 ng/ml fölé emelkedő nem stimulált Tg 30-szoros rizikónövekedést jelentett.

- 7.6. Kidolgoztunk és validáltunk egy új LC-MS módszert a szérum összkortizol és a szérum szabad kortizol meghatározására. Az új módszer alkalmas pontos molekula tömeg alapján a kortizol mennyiségi meghatározására. Az összkortizol szint mérés egyszerű, pontos és költséghatékony.
- 7.7. Az LC-MS módszerrel mért össz- és szabad kortizol értékek hasznos prognosztikai markernek bizonyultak kritikus állapotú betegek esetén. A kortizol koncentrációk prognosztikus értéke a halálozás előrejelzésében hasonló a rutinszerűen használt klinikai halálozási pontrendszerekéhez (APACHE II és SAPS II), melyeket ma a legjobbnak tartanak a halálozási rizikó megítélésére. A magasabb kortizol szinttel rendelkező kritikus állapotú betegek halálozási rizikója magasabb; a kritikus állapot különböző időpontjaiban mért kortizol koncentrációk a halálozás független előre jelzői.
- 7.8. A súlyos, illetve közepsúlyos TBI-t elszenvedett betegek között az adenohypophysis elégtelenség prevalenciája 57,1 %-nak bizonyult. Hosszú távú követés során jelentős változékonyságot tapasztaltunk az endokrin eltérésekben; a betegek 31,7%-ában legalább egy hormontengely működésében szignifikáns változás következett be egy éven túl: 19,5%-ban új hormonhiány alakult ki, míg 12,2%-ban valamely hormonális elégtelenség spontán megoldódott. A koponya/agy sérülés típusa és a hypophysis működészavar között nem igazolódott statisztikailag szignifikáns összefüggés. A növekedési hormon termelésének zavara gyakoribb volt súlyos koponyasérülést, kamradrain behelyezést és idegsebészeti műtétet követően. A férfi nem hajlamosított szekunder hypogonadismus megjelenésére. A többszörös hormonhiányok kifejlődése a trauma súlyosságával és az idegsebészeti műtéttel korrelált. A hormonhiányok összességében gyakoribbak voltak súlyos fejsérülést és kamradrain behelyezést követően. A szekunder hypogonadismus, hypothyreosis és hypadrenia kialakulásával kapcsolatban nem igazolódott független rizikófaktor.

- 7.9. A korai, akut felvételt követően részletesen dokumentált klinikai és laboratóriumi paraméterek elemzése során nem találtunk olyan prediktív tényezőt, mely segíthetné a későbbi hypophysis működészavar szempontjából nagy rizikójú betegcsoport elkülönítését. Eredményeink megerősítik a rendszeres endokrin szűrés fontosságát a súlyos koponyasérülést túlélő betegek követése során.

8. AZ EREDMÉNYEK GYAKORLATI ALKALMAZHATÓSÁGA

A Graves-Basedow-kór ellátása során fontos a betegség kiújulását előre jelző rizikótényezők értékelése. A két éves időtartamot meghaladó tireosztatikus kezelés nem véd a recidívától, a tartós gyógyszeres kezelés helyett a magas rizikójú esetekben az ablatív kezelés mérlegelendő.

A Graves-Basedow-kór radiojód kezelése során bevezetett, a pajzsmirigy tömegre és a 7. napos jódfelvételi értékre alapozott egyéni dózisszámítás megfelelő terápiás eredményt adott, a közlemény megjelenését követően a Debreceni Egyetem I. sz. Belgyógyászati Klinikán, majd 2004 óta a Pécsi Tudományegyetem Nukleáris Medicina Intézetében rutin eljárássá vált.

A ^{99m}Tc -MIBI szcintigráfia diagnosztikai szerepét értékelő közleményünk eredménye tankönyvi adattá vált és a módszer ma rutinszerűen alkalmazott a differenciáldiagnosztikai kérdést jelentő pajzsmirigy göbök kivizsgálása során.

A differenciált pajzsmirigyrák nagy dózisú radiojód kezelését követően végzett SPECT/CT diagnosztikai és prognosztikai szerepe jobbnak bizonyult a jelenleg használt rizikóbecslő módszereknél, jelentősen módosíthatja a további kezelést, ezért javasolt beillesztése a DTC-ben szenvedő betegek ellátásának algoritmusába.

A thyreoglobulin alapvető tumormarker DTC-ben, mérése javasolt a radiojód kezelés előtt és a beteg követése során egyaránt. A posztoperatív stimulált Tg prognosztikai értéke jó, ugyanakkor elmarad a posztablatív nem stimulált értékekhez viszonyítva. A követés során mért nem stimulált Tg értékek kiváló prognosztikai értékkel rendelkeznek, korán felhívják a figyelmet a maradék vagy kiújuló betegségre.

A modern képalkotó módszerek és érzékeny laboratóriumi marker birtokában módosítást igényel az a korábbi elképzelés, hogy a DTC gyakran recidívál; az esetek jelentős részében maradék betegségről van szó, amely a korábbi módszerekkel nem volt kimutatható. A gondos korai állapotfelmérés (amelyben alapvető szerepe van a SPECT/CT-nek és a Tg értéknek) lehetőséget ad a maradék betegség felderítésére, radikális kezelésére és a beteg teljes gyógyulására.

Kidolgoztunk egy új LC-MS módszert a szérumszékortizol és a szérumszabad kortizol meghatározására. Az összekortizol szint mérése egyszerű, pontos és költséghatékony, átmenetileg a rutin diagnosztika céljait is szolgálta a PTE Laboratóriumi Medicina Intézetben. A szérumszabad kortizol meghatározás új adatokat szolgáltatott kritikus állapotú betegek mellékvese működéséről és alapvetően megkérdőjelezte a relatív mellékvese elégtelenség teóriáját. A kritikus állapotra adott kortizol válasz arányosnak tűnik a betegség súlyosságával. A magasabb kortizol szinttel rendelkező kritikus állapotú betegek halálzási rizikója magasabb volt, a kritikus állapot különböző időpontjaiban mért kortizol szintek a halálzási független előre jelzőinek bizonyultak. Kérdés, hogy a kortizol szint további emelésének van-e jótékony hatása a betegség kimenetelére? További vizsgálatok szükségesek refrakter szeptikus sokkban szenvedő betegek esetén, akiknél a nagy dózisú hydrocortison kezelés ma rutin eljárás.

A súlyos és közepesen súlyos traumás agykárosodást szenvedett betegek között az adenohipophysis elégtelenség gyakori volt, hosszú távú követés során dinamikusán változóknak bizonyult, alátámasztva a rendszeres endokrin szűrés fontosságát. Reméljük, hogy a közleményekkel sikerült felhívni az agysérült betegeket ellátó kollégák figyelmét erre a korábban elhanyagolt területre. A megfelelő hormonpótló kezelés hozzájárul a betegek jobb életkilátásaihoz és életminőségéhez.

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom Boján Ferenc professzor úrnak, akinél TDK munkámat elkezdtem és a tudományos gondolkodás felé irányította figyelmemet, nála tanultam az első kísérleti módszereket is. Emberként és tudósként is példaképemnek tekintem Kertai Pál professzor urat, aki lehetőséget adott a szűk szakmai problémák mellett az élet nagy kérdéseinek megbeszélésére is. Hálával tartozom Leövey András professzor úrnak, aki mellett belgyógyásszá váltam, kezdettől fogva bevont az endokrin munkacsoport tevékenységébe és megszerettette velem az endokrinológiát. Sok évet dolgoztam Kovács Péter professzor úr mellett, aki megtanított a belgyógyászatra és máig is barátomnak tudhatom. A Debreceni Egyetem I. Belklinikán mindenkitől tanultam valamit, legközelebbi munkatársaim voltak Bakó Gyula, Boda Judit, Fórizs Erzsébet, Karádi Zsolt, Nagy Endre, Paragh György, Szabó Jenő, Sztojka Ilona, Varga József, Galuska László, Varga Zsuzsa, hálás vagyok, hogy együtt dolgozhattunk. Köszönettel tartozom Győry Ferenc sebész barátomnak, akivel több mint két évtizede dolgozunk együtt. Paragh György professzor úr később intézetvezetőként is segítette a munkámat, nagyon köszönöm. Nagy Endre professzor úr lett a PhD témavezetőm, ő tette lehetővé, hogy 2 éves ösztöndíjjal az USA, University of Michigan-n James R. Baker professzor úr laborjában dolgozzak, ami alapvetően meghatározta tudományos életutamat, köszönet érte. A University of Michigan-n Su He Wang, Hiroko Yamazaki, Patricia L. Arscott, Saho Utsugi és James D. Bretz voltak a munkatársaim, hat közlemény jelzi a közös munkát, köszönöm nekik.

2004-ben Tóth Kálmán professzor úr meghívására lehetőségem nyílt a PTE I. sz. Belgyógyászati Klinikán folytatni a szakmai munkát, nagyon köszönöm professzor úrnak a folyamatos szakmai és emberi támogatást, barátságát. Az endokrin munkacsoportban kollégáim Bódis Beáta, Nemes Orsolya, Rucz Károly, akikre mindenben számíthatok. PhD hallgatóim Papp Judit, Tarjányi Zita, Nemes Orsolya, Sárosi Veronika, Szujó Szabina, akik nélkül nem készülhetett volna el ez az értekezés, köszönöm nekik. Kenyeres Pétert a statisztikai értékelésben nyújtott segítségért illeti köszönet. Nagy megtiszteltetés számomra, hogy a PTE Klinikai Központban számos nagyszerű kollégával dolgozhatom együtt; Kovács L. Gábor professzor úr Pécsre érkezésem óta mindenben támogatott, köszönöm szakmai segítségét, barátságát. Montsko Gergelynek köszönöm a kortizol mérés kidolgozásában nyújtott alapvető segítségét; Büki András és Dóczi Tamás professzor úrnak, Czeiter Endrének, Kovács Noéminek a koponyatraumát

követő hypophysiselégtelenség vizsgálata során kapott támogatást, Zámbó Katalin professzor asszonynak, Schmidt Erzsébetnek, Szabó Zsuzsának, Bán Zsuzsának, Szekeres Saroltának a SPECT/CT vizsgálatok értékelése során az együttműködést.

Külön szeretnék köszönetet mondani férjemnek, Bajnok Lászlónak, akivel a szakmai életben is kezdettől fogva együtt dolgozhattam, szinte minden tudományos munkát együtt végeztünk; nagyszerű dolog, hogy mindenben számíthatok rá és ma is ő az első, akivel egy szakmai kérdést szeretnék megbeszélni. Nemcsak a magánéletben társam, de barátom, munkatársam, tanácsadóm és kritikusom is.

Köszönöm az PTE I. sz. Belklinika minden munkatársának, akik pályám során segítettek.

Kiemelten köszönettel tartozom a mindennapi munkában támaszaimnak, Bódis Anna és Litz Adrienn asszisztenseknek is.

Köszönöm családomnak, gyerekeimnek, hogy támogattak, elszenveték a nélkülözést, amikor a tudományos munka elvont tőlük.

10. JEGYZÉKEK

10.1. IRODALOMJEGYZÉK

1. Nixon AM, Provatopoulou X, Kalogera E, Zografos GN, Gounaris A. Circulating thyroid cancer biomarkers: Current limitations and future prospects. *Clinical Endocrinology*. 2017;87(2):117-126.
2. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, Oates JA, Peck CC, Schooley RT, Spilker BA, Woodcock J, Zeger SL, Biomarkers Definitions Working G. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2001;69(3):89-95.
3. Chan DL, Clarke SJ, Diakos CI, Roach PJ, Bailey DL, Singh S, Pavlakis N. Prognostic and predictive biomarkers in neuroendocrine tumours. *Critical Reviews in Oncology Hematology*. 2017;113:268-282.
4. Trifiletti DM, Sturz VN, Showalter TN, Lobo JM. Towards decision-making using individualized risk estimates for personalized medicine: A systematic review of genomic classifiers of solid tumors. *Plos One*. 2017;12(5): e0176388.
5. Sarosi V, Baliko Z, Smuk G, Laszlo T, Szabo M, Ruzsics I, Mezosi E. The Frequency of EGFR Mutation in Lung Adenocarcinoma and the Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in a Hungarian Cohort of Patients. *Pathology & Oncology Research*. 2016;22(4):755-761.
6. Selli C, Dixon JM, Sims AH. Accurate prediction of response to endocrine therapy in breast cancer patients: current and future biomarkers. *Breast Cancer Research*. 2016;18(1):118.
7. Hu YR, Wang H, Chen ED, Xu ZF, Chen B, Lu GW. Candidate microRNAs as biomarkers of thyroid carcinoma: a systematic review, meta-analysis, and experimental validation. *Cancer Medicine*. 2016;5(9):2602-2614.
8. Butz H, Kinga N, Racz K, Patocs A. Circulating miRNAs as biomarkers for endocrine disorders. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2016;39(1):1-10.
9. Oberg K, Modlin IM, De Herder W, Pavel M, Klimstra D, Frilling A, Metz DC, Heaney A, Kwekkeboom D, Strosberg J, Meyer T, Moss SF, Washington K, Wolin E, Liu E, Goldenring J. Consensus on biomarkers for neuroendocrine tumour disease. *Lancet Oncology*. 2015;16(9):E435-E446.
10. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM, Stat Subcommittee N-E. REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies (REMARK). *European Journal of Cancer*. 2005;41(12):1690-1696.
11. La Thangue NB, Kerr DJ. Predictive biomarkers: a paradigm shift towards personalized cancer medicine. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2011;8(10):587-596.

12. O'Connor JPB, Aboagye EO, Adams JE, Aerts H, Barrington SF, Beer AJ, Boellaard R, Bohndiek SE, Brady M, Brown G, Buckley DL, Chenevert TL, Clarke LP, Collette S, Cook GJ, Desouza NM, Dickson JC, Dive C, Evelhoch JL, Faivre-Finn C, Gallagher FA, Gilbert FJ, Gillies RJ, Goh V, Griffiths JR, Groves AM, Halligan S, Harris AL, Hawkes DJ, Hoekstra OS, Huang EP, Hutton BF, Jackson EF, Jayson GC, Jones A, Koh DM, Lacombe D, Lambin P, Lassau N, Leach MO, Lee TY, Leen EL, Lewis JS, Liu Y, Lythgoe MF, Manoharan P, Maxwell RJ, Miles KA, Morgan B, Morris S, Ng T, Padhani AR, Parker GJM, Partridge M, Pathak AP, Peet AC, Punwani S, Reynolds AR, Robinson SP, Shankar LK, Sharma RA, Soloviev D, Stroobants S, Sullivan DC, Taylor SA, Tofts PS, Tozer GM, van Herk M, Walker-Samuel S, Wason J, Williams KJ, Workman P, Yankeelov TE, Brindle KM, McShane LM, Jackson A, Waterton JC. Imaging biomarker roadmap for cancer studies. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2017;14(3):169-186.
13. Lee SW. SPECT/CT in the Treatment of Differentiated Thyroid Cancer. *Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017;51(4):297-303.
14. Lind P, Langsteger W, Molnar M, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I. Epidemiology of thyroid diseases in iodine sufficiency. *Thyroid*. 1998;8(12):1179-1183.
15. Feldtrasmussen U, Glinioer D, Orgiazzi J. Reassessment of antithyroid drug-therapy of Graves-disease. *Annual Review of Medicine*. 1993;44:323-334.
16. Pearce EN, Braverman LE. Hyperthyroidism: advantages and disadvantages of medical therapy. *Surgical Clinics of North America*. 2004;84(3):833-847.
17. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA, Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology*. 2005;153(4):489-498.
18. Abraham P, Avenell A, Watson WA, Park CM, Bevan JS. Antithyroid drug regimen for treating Graves' hyperthyroidism. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005(2):49.
19. Orgiazzi J, Madec AM. Reduction of the risk of relapse after withdrawal of medical therapy for Graves' disease. *Thyroid*. 2002;12(10):849-853.
20. Allannic H, Fauchet R, Orgiazzi J, Madec AM, Genetet B, Lorcy Y, Leguerrier AM, Delambre C, Derennes V. Antithyroid drugs and Graves-disease - a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1990;70(3):675-679.
21. Garciamayor RVG, Paramo C, Cano RL, Mendez LFP, Galofre JC, Andrade A. Antithyroid drug and Graves hyperthyroidism - significance of treatment duration and trab determination on lasting remission. *Journal of Endocrinological Investigation*. 1992;15(11):815-820.
22. Maugendre D, Gatel A, Champion L, Massart C, Guilhem I, Lorcy Y, Lescouarch J, Herry JY, Allannic H. Antithyroid drugs and Graves' disease - prospective randomized assessment of long-term treatment. *Clinical Endocrinology*. 1999;50(1):127-132.

23. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, Sorheim JI, Skeie S, Eide GE, Husebye ES, Lien EA, Aanderud S. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *European Journal of Endocrinology*. 2002;147(5):583-589.
24. Weetman AP, McGregor AM, Hall R. Evidence for an effect of antithyroid drugs on the natural-history of Graves-disease. *Clinical Endocrinology*. 1984;21(2):163-172.
25. Quadbeck B, Hoermann R, Hahn S, Roggenbuck U, Mann K, Janssen OE, Basedow Study G. Binding, stimulating and blocking TSH receptor antibodies to the thyrotropin receptor as predictors of relapse of Graves' disease after withdrawal of antithyroid treatment. *Hormone and Metabolic Research*. 2005;37(12):745-750.
26. Becker DV. Choice of therapy for Graves hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*. 1984;311(7):464-466.
27. Farrar JJ, Toft AD. I-131 treatment of hyperthyroidism - current issues. *Clinical Endocrinology*. 1991;35(3):207-212.
28. Berding G, Schicha H. Results of radioiodine therapy of manifest hyperthyroidism and autonomous euthyroid goiter. *Nuklearmedizin*. 1990;29(4):158-165.
29. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, Wallin G, Ljunggren JG, Blomgren H, Taube A. Occurrence of ophthalmopathy after treatment for Graves hyperthyroidism. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(26):1733-1738.
30. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Radioiodine therapy of Graves hyperthyroidism - standard vs calculated (131)iodine activity - results from a prospective, randomized, multicenter study. *European Journal of Clinical Investigation*. 1995;25(3):186-193.
31. Kung AWC, Choi P, Lam KSL, Pun KK, Wang C, Yeung RTT. Discriminant factors affecting early outcome of radioiodine treatment for Graves-disease. *Clinical Radiology*. 1990;42(1):52-54.
32. Wise PH, Burnet RB, Ahmad A, Harding PE. Intentional radioiodine ablation in Graves-disease. *Lancet*. 1975;2(7947):1231-1232.
33. Kendall-taylor P, Keir MJ, Ross WM. Ablative radioiodine therapy for hyperthyroidism - long-term follow up study. *British Medical Journal*. 1984;289(6441):361-363.
34. Jarlov AE, Hegedus L, Kristensen LO, Nygaard B, Hansen JM. Is calculation of the dose in radioiodine therapy of hyperthyroidism worth while. *Clinical Endocrinology*. 1995;43(3):325-329.
35. Peters H, Fischer C, Bogner U, Reiners C, Schleusener H. Treatment of Graves' hyperthyroidism with radioiodine: Results of a prospective randomized study. *Thyroid*. 1997;7(2):247-251.

36. Nordyke RA, Gilbert FI. Optimal i-131 dose for eliminating hyperthyroidism in Graves-disease. *Journal of Nuclear Medicine*. 1991;32(3):411-416.
37. Nagayama Y, Ashizawa K, Matsuo K, Inoue S, Harakawa S, Hirayu H, Yamashita S, Izumi M, Nagataki S. Radioiodine (i-131) therapy of Graves-disease - use of the new high resolutional ultrasonic scanner for the determination of the accurate weight of the thyroid-gland. *Endocrinologia Japonica*. 1989;36(3):359-365.
38. Bajnok L, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, Galuska L, Leovey A. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: Is more than seven-thousand rad target dose necessary? *Thyroid*. 1999;9(9):865-869.
39. Bockisch A, Jamitzky T, Derwanz R, Biersack HJ. Optimized dose planning of radioiodine therapy of benign thyroidal diseases. *Journal of Nuclear Medicine*. 1993;34(10):1632-1638.
40. Benker G, Reinwein D, Kahaly G, Tegler L, Alexander WD, Fassbinder J, Hirche H, European Multicenter Trial Grp Treatment H. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. *Clinical Endocrinology*. 1998;49(4):451-457.
41. Azizi F, Ataie L, Hedayati M, Mehrabi Y, Sheikholeslami F. Effect of long-term continuous methimazole treatment of hyperthyroidism: comparison with radioiodine. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152(5):695-701.
42. Safa AM, Skillern PG. Treatment of hyperthyroidism with a large initial dose of sodium iodide i-131. *Archives of Internal Medicine*. 1975;135(5):673-675.
43. Tuttle RM, Patience T, Budd S. Treatment with propylthiouracil before radioactive iodine therapy is associated with a higher treatment failure rate than therapy with radioactive iodine alone in graves-disease. *Thyroid*. 1995;5(4):243-247.
44. Berg GEB, Michanek AMK, Holmberg ECV, Fink M. Iodine-131 treatment of hyperthyroidism: Significance of effective half-life measurements. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(2):228-232.
45. Pacini F, Vorontsova T, Demidchik EP, Molinaro E, Agate L, Romei C, Shavrova E, Cherstvoy ED, Ivashkevitch Y, Kuchinskaya E, Schlumberger M, Ronga G, Filesi M, Pinchera A. Post-Chernobyl thyroid carcinoma in Belarus children and adolescents: Comparison with naturally occurring thyroid carcinoma in Italy and France. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(11):3563-3569.
46. Wong R, Farrell SG, Grossmann M. Thyroid nodules: diagnosis and management. *Medical Journal of Australia*. 2018;209(2):92-98.
47. Hussain ST, Beeby I, Missan A, Buxtonthomas MS. Use of fine-needle aspiration cytology in the management of the solitary cold thyroid-nodule. *Nuclear Medicine Communications*. 1993;14(4):335-338.

48. Reinhardt MJ, Moser E. An update on diagnostic methods in the investigation of diseases of the thyroid. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996;23(5):587-594.
49. Sisson JC. Selection of the optimal scanning agent for thyroid cancer. *Thyroid*. 1997;7(2):295-302.
50. Alonso O, Mut F, Lago G. Double-phase technetium-99m-sestamibi scanning to evaluate nodular thyroid malignancy. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(11):1919-1919.
51. Derebek E, Biberoglu S, Kut O, Yesil S, Saydam S, Yilmaz M, Yenici O, Igci E, Gokce O, Canda S, Buyukgebiz A, Dogan AS, Durak H. Early and delayed thallium-201 scintigraphy in thyroid nodules: The relationship between early thallium-201 uptake and perfusion. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996;23(5):504-510.
52. Eidesouki M. Ti-201 thyroid imaging in differentiating benign from malignant thyroid-nodules. *Clinical Nuclear Medicine*. 1991;16(6):425-430.
53. Foldes I, Levay A, Stotz G. Comparative scanning of thyroid-nodules with tc-99m pertechnetate and tc-99m methoxyisobutylisonitrile. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1993;20(4):330-333.
54. Harada T, Ito Y, Shimaoka K, Taniguchi T, Matsudo A, Senoo T. Clinical-evaluation of thallium chloride-201 scan for thyroid-nodule. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1980;5(2):125-130.
55. Kresnik E, Gallowitsch HJ, Mikosch P, Gomez I, Lind P. Technetium-99m-MIBI scintigraphy of thyroid nodules in an endemic goiter area. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(1):62-65.
56. Ochi H, Sawa H, Fukuda T, Inoue Y, Nakajima H, Masuda Y, Okamura T, Onoyama Y, Sugano S, Ohkita H, Tei Y, Kamino K, Kobayashi Y. Thallium-201-chloride thyroid scintigraphy to evaluate benign and or malignant nodules - usefulness of the delayed scan. *Cancer*. 1982;50(2):236-240.
57. Palermo F. Diagnostic efficacy of dynamic radiothallium uptake in thyroid-nodules determined by computer-assisted scintigraphy - reevaluation of a radioisotopic procedure. *Nuklearmedizin*. 1989;28(4):114-119.
58. Dadparvar S, Chevres A, Tulchinsky M, Krishnabadrinath L, Khan AS, Slizofski WJ. Clinical utility of tc-99m methoxyisobutylisonitrile imaging in differentiated thyroid-carcinoma - comparison with thallium-201 and I-131 Na scintigraphy, and serum thyroglobulin quantitation. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1995;22(11):1330-1338.
59. Elser H, Henze M, Hermann C, Eckert W, Mende U. Follow-up of differentiated thyroid carcinoma by (99m)Tc-MIBI. *Nuklearmedizin*. 1997;36(1):7-12.
60. Fridrich L, Messa C, Landoni C, Lucignani G, Moncayo R, Kendler D, Riccabona G, Fazio F. Whole-body scintigraphy with Tc-99(m)-MIBI, F-18-FDG and I-131 in patients with metastatic thyroid carcinoma. *Nuclear Medicine Communications*. 1997;18(1):3-9.

61. Grunwald F, Menzel C, Bender H, Palmedo H, Willkomm P, Ruhlmann J, Franckson T, Biersack HJ. Comparison of (18)FDG-PET with (131)iodine and Tc-99m-sestamibi scintigraphy in differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 1997;7(3):327-335.
62. Hoefnagel CA, Delprat CC, Marcuse HR, Vanderschoot JB. The role of scintigraphy using thallium-201-chloride in postoperative follow-up of thyroid-carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1986;11(12):A3-A3.
63. Klain M, Maurea S, Cuocolo A, Colao A, Marzano L, Lombardi G, Salvatore M. Technetium-99m tetrofosmin imaging in thyroid diseases: Comparison with Tc-99m-pertechnetate, thallium-201 and Tc-99m-methoxyisobutylisonitrile scans. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996;23(12):1568-1574.
64. Miyamoto S, Kasagi K, Misaki T, Alam MS, Konishi J. Evaluation of technetium-99m-MIBI scintigraphy in metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 1997;38(3):352-356.
65. Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Hoshi H, Jinnouchi S, Nagamachi S, Ohnishi T, Futami S, Flores LG, Watanabe K. Technetium-99m-sestamibi scintigraphy compared with thallium-201 in evaluation of thyroid tumors. *Journal of Nuclear Medicine*. 1996;37(6):901-904.
66. Nemec J, Nyvltova O, Blazek T, Vlcek P, Racek P, Novak Z, Preiningerova M, Hubackova M, Krizova M, Zimak J, Bilek R. Positive thyroid cancer scintigraphy using technetium-99m methoxyisobutylisonitrile. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1996;23(1):69-71.
67. Yen TC, Lin HD, Lee CH, Chang SL, Yeh SH. The role of Tc-99m sestamibi whole-body scans in diagnosing metastatic Hurthle cell-carcinoma of the thyroid-gland after total thyroidectomy - a comparison with I-131 and Tl-201 whole-body scans. *European Journal of Nuclear Medicine*. 1994;21(9):980-983.
68. Sundram FX, Mack P. Evaluation of thyroid-nodules for malignancy using Tc-99(m)-sestamibi. *Nuclear Medicine Communications*. 1995;16(8):687-693.
69. Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, Odoherty MJ, Collins REC. Tc-99m sestamibi - a new agent for parathyroid imaging. *Nuclear Medicine Communications*. 1989;10(11):791-794.
70. Ito Y, Nikiforov YE, Schlumberger M, Vigneri R. Viewpoint Increasing incidence of thyroid cancer: controversies explored. *Nature Reviews Endocrinology*. 2013;9(3):178-184.
71. La Vecchia C, Malvezzi M, Bosetti C, Garavello W, Bertuccio P, Levi F, Negri E. Thyroid cancer mortality and incidence: A global overview. *International Journal of Cancer*. 2015;136(9):2187-2195.
72. Morris LGT, Tuttle RM, Davies L. Changing Trends in the Incidence of Thyroid Cancer in the United States. *Jama Otolaryngology-Head & Neck Surgery*. 2016;142(7):709-711.
73. Morris LGT, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L. The Increasing Incidence of Thyroid Cancer: The Influence of Access to Care. *Thyroid*. 2013;23(7):886-892.

74. Brito JP, Al Nofal A, Montori VM, Hay ID, Morris JC. The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. *Thyroid*. 2015;25(9):999-1007.
75. Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, Mazzaferri EL, McIver B, Pacini F, Schlumberger M, Sherman SI, Steward DL, Tuttle RM, Ata. Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2009;19(11):1167-1214.
76. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L. 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*. 2016;26(1):1-133.
77. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, Moreno-Reyes R, Van den Bruel A, Zira C, Feldt-Rasmussen U, Godballe C, Corone C, Borson-Charzot F, Reiners C, Alevizaki M, Duntas L, Vlassopoulou B, Esik O, Mezosi E, Moriarty MJ, Smyth P, Cohen O, Krausz Y, Pellegriti G, Castagna MG, Marga M, Bioro T, Jarzab B, Carrilho F, de Castro JJ, Limbert ES, Ioachim D, Mogos V, Ursu H, Roumiantsev P, Troshina E, Hnilica P, Besic N, Zagar I, Gomez JM, Sanchez-Franco F, Berg G, Tennvall J, Wallin GK, Meier CA, Links TP, Ayvaz G, Uysal AR, Cherenko S, Larin O, Harmer C, European Thyroid Canc T. European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(6):787-803.
78. Gillanders SL, O'Neill JP. Prognostic markers in well differentiated papillary and follicular thyroid cancer (WDTC). *Ejso*. 2018;44(3):286-296.
79. Shi RL, Qu N, Liao T, Wei WJ, Wang YL, Ji QH. The Trend of Age-Group Effect on Prognosis in Differentiated Thyroid Cancer. *Scientific Reports*. 2016;6:8.
80. Hay ID, Grant CS, Vanheerden JA, Goellner JR, Ebersold JR, Bergstralh EJ, Cady B, Udelsman R, Fabbri P, Allo M, Rosoff L. Papillary thyroid microcarcinoma - a study of 535 cases observed in a 50-year period. *Surgery*. 1992;112(6):1139-1147.
81. Shi RL, Qu N, Yang SW, Ma B, Lu ZW, Wen D, Sun GH, Wang Y, Ji QH. Tumor size interpretation for predicting cervical lymph node metastasis using a differentiated thyroid cancer risk model. *Oncotargets and Therapy*. 2016;9:5015-5022.
82. Silver CE, Owen RP, Rodrigo JP, Rinaldo A, Devaney KO, Ferlito A. Aggressive variants of papillary thyroid carcinoma. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2011;33(7):1052-1059.
83. Wang LY, Palmer FL, Nixon IJ, Thomas D, Patel SG, Shaha AR, Shah JP, Tuttle RM, Ganly I. Multi-Organ Distant Metastases Confer Worse Disease-Specific Survival in Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*. 2014;24(11):1594-1599.

84. Shoup M, Stojadinovic A, Nissan A, Ghossein RA, Freedman S, Brennan MF, Shah JP, Shaha AR. Prognostic indicators of outcomes in patients with distant metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Journal of the American College of Surgeons*. 2003;197(2):191-197.
85. Hughes CJ, Shaha AR, Shah JP, Loree TR. Impact of lymph node metastasis in differentiated carcinoma of the thyroid: A matched-pair analysis. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 1996;18(2):127-132.
86. Randolph GW, Duh QY, Heller KS, LiVolsi VA, Mandel SJ, Steward DL, Tufano RP, Tuttle RM, Amer Thyroid Assoc Surgical A. The Prognostic Significance of Nodal Metastases from Papillary Thyroid Carcinoma Can Be Stratified Based on the Size and Number of Metastatic Lymph Nodes, as Well as the Presence of Extranodal Extension. *Thyroid*. 2012;22(11):1144-1152.
87. Wu MH, Shen WT, Gosnell J, Duh QY. Prognostic significance of extranodal extension of regional lymph node metastasis in papillary thyroid cancer. *Head and Neck-Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck*. 2015;37(9):1336-1343.
88. Hay ID, Thompson GB, Grant CS, Bergstralh EJ, Dvorak CE, Gorman CA, Maurer MS, McIver B, Mullan BP, Oberg AL, Powell CC, van Heerden JA, Goellner JR. Papillary thyroid carcinoma managed at the Mayo Clinic during six decades (1940-1999): Temporal trends in initial therapy and long-term outcome in 2444 consecutively treated patients. *World Journal of Surgery*. 2002;26(8):879-885.
89. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: Massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World Journal of Surgery*. 2006;30(5):780-786.
90. Pfister DG, Fagin JA. Refractory thyroid cancer: A paradigm shift in treatment is not far off. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(29):4701-4704.
91. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, Elisei R, Siena S, Bastholt L, de la Fouchardiere C, Pacini F, Paschke R, Shong YK, Sherman SI, Smit JWA, Chung J, Kappeler C, Pena C, Molnar I, Schlumberger MJ, Investigators D. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9940):319-328.
92. Nair A, Lemery SJ, Yang J, Marathe A, Zhao L, Zhao H, Jiang XP, He K, Ladouceur G, Mitra AK, Zhou L, Fox E, Aungst S, Helms W, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Lenvatinib for Progressive, Radio-iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(23):5205-5208.
93. Glikson E, Alon E, Bedrin L, Talmi YP. Prognostic Factors in Differentiated Thyroid Cancer Revisited. *Israel Medical Association Journal*. 2017;19(2):114-118.
94. Melo M, da Rocha AG, Vinagre J, Batista R, Peixoto J, Tavares C, Celestino R, Almeida A, Salgado C, Eloy C, Castro P, Prazeres H, Lima J, Amaro T, Lobo C, Martins MJ, Moura

- M, Cavaco B, Leite V, Cameselle-Teijeiro JM, Carrilho F, Carvalheiro M, Maximo V, Sobrinho-Simoes M, Soares P. TERT Promoter Mutations Are a Major Indicator of Poor Outcome in Differentiated Thyroid Carcinomas. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):E754-E765.
95. Byar DP, Green SB, Dor P, Williams ED, Colon J, Vangilse HA, Mayer M, Sylvester RJ, Vanglabbeke M. Prognostic index for thyroid-carcinoma - study of the EORTC-thyroid-cancer-cooperative-group. *European Journal of Cancer*. 1979;15(8):1033-1041.
 96. Hay ID, Grant CS, Taylor WF, McConahey WM. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid-carcinoma - a retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery*. 1987;102(6):1088-1095.
 97. Cady B, Rossi R. An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid-carcinoma. *Surgery*. 1988;104(6):947-953.
 98. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, Ebersold JR, Grant CS, Carty SE, Geelhoed GW, Rosen IB, Cady B. Predicting outcome in papillary thyroid-carcinoma - development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. *Surgery*. 1993;114(6):1050-1058.
 99. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th Edition of the AJCC Cancer Staging Manual and the Future of TNM. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17(6):1471-1474.
 100. Lamartina L, Grani G, Arvat E, Nervo A, Zatelli MC, Rossi R, Puxeddu E, Morelli S, Torlontano M, Massa M, Bellantone R, Pontecorvi A, Montesano T, Pagano L, Daniele L, Fugazzola L, Ceresini G, Bruno R, Rossetto R, Tumino S, Centanni M, Meringolo D, Castagna MG, Salvatore D, Nicolucci A, Lucisano G, Filetti S, Durante C. 8th edition of the AJCC/TNM staging system of thyroid cancer: what to expect (ITCO#2). *Endocrine-Related Cancer*. 2018;25(3):L7-L11.
 101. Cano-Palomares A, Castells I, Capel I, Bella MR, Barcons S, Serrano A, Guirao X, Rigla M. Response to Initial Therapy of Differentiated Thyroid Cancer Predicts the Long-Term Outcome Better than Classical Risk Stratification Systems. *International Journal of Endocrinology*. 2014;2014:591285.
 102. Spanu A, Solinas ME, Chessa F, Sanna D, Nuvoli S, Madeddu G. (131)I SPECT/CT in the Follow-up of Differentiated Thyroid Carcinoma: Incremental Value Versus Planar Imaging. *Journal of Nuclear Medicine*. 2009;50(2):184-190.
 103. Xue Y-L, Qiu Z-L, Song H-J, Luo Q-Y. Value of I-131 SPECT/CT for the evaluation of differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013;40(5):768-778.
 104. Oh J-R, Byun B-H, Hong S-P, Chong A, Kim J, Yoo S-W, Kang S-R, Kim D-Y, Song H-C, Bom H-S, Min J-J. Comparison of I-131 whole-body imaging, I-131 SPECT/CT, and F-18-FDG PET/CT in the detection of metastatic thyroid cancer. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011;38(8):1459-1468.

105. Ota N, Kato K, Iwano S, Ito S, Abe S, Fujita N, Yamashiro K, Yamamoto S, Naganawa S. Comparison of F-18-fluoride PET/CT, F-18-FDG PET/CT and bone scintigraphy (planar and SPECT) in detection of bone metastases of differentiated thyroid cancer: a pilot study. *British Journal of Radiology*. 2014;87(1034): 20130444.
106. Barwick T, Murray I, Megadmi H, Drake WM, Plowman PN, Akker SA, Chew SL, Grossman AB, Avril N. Single photon emission computed tomography (SPECT)/computed tomography using Iodine-123 in patients with differentiated thyroid cancer: additional value over whole body planar imaging and SPECT. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(6):1131-1139.
107. Kohlfuerst S, Igerc I, Lobnig M, Gallowitsch HJ, Gomez-Segovia I, Matschnig S, Mayr J, Mikosch P, Beheshti M, Lind P. Posttherapeutic I-131 SPECT-CT offers high diagnostic accuracy when the findings on conventional planar imaging are inconclusive and allows a tailored patient treatment regimen. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2009;36(6):886-893.
108. Schmidt D, Linke R, Uder M, Kuwert T. Five months' follow-up of patients with and without iodine-positive lymph node metastases of thyroid carcinoma as disclosed by I-131-SPECT/CT at the first radioablation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2010;37(4):699-705.
109. Utsunomiya D, Shiraishi S, Imuta M, Tomiguchi S, Kawanaka K, Morishita S, Awai K, Yamashita Y. Added value of SPECT/CT fusion in assessing suspected bone metastasis: comparison with scintigraphy alone and nonfused scintigraphy and CT. *Radiology*. 2006;238(1):264-271.
110. Wakabayashi H, Nakajima K, Fukuoka M, Inaki A, Nakamura A, Kayano D, Kinuya S. Double-phase I-131 whole body scan and I-131 SPECT-CT images in patients with differentiated thyroid cancer: their effectiveness for accurate identification. *Annals of Nuclear Medicine*. 2011;25(9):609-615.
111. Barwick TD, Dhawan RT, Lewington V. Role of SPECT/CT in differentiated thyroid cancer. *Nuclear Medicine Communications*. 2012;33(8):787-798.
112. Eustatia-Rutten CFA, Smit JWA, Romijn JA, van der Kleij-Corssmit EPM, Pereira AM, Stokkel MP, Kievit J. Diagnostic value of serum thyroglobulin measurements in the follow-up of differentiated thyroid carcinoma, a structured meta-analysis. *Clinical Endocrinology*. 2004;61(1):61-74.
113. Evans C, Tennant S, Perros P. Serum thyroglobulin in the monitoring of differentiated thyroid cancer. *Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*. 2016;76:S119-S123.
114. Gianoukakis AG. Thyroglobulin antibody status and differentiated thyroid cancer: what does it mean for prognosis and surveillance? *Current Opinion in Oncology*. 2015;27(1):26-32.

115. de Meer SGA, Vorselaars W, Kist JW, Stokkel MPM, de Keizer B, Valk GD, Rinkes I, Vriens MR. Follow-up of patients with thyroglobulin-antibodies: Rising Tg-Ab trend is a risk factor for recurrence of differentiated thyroid cancer. *Endocrine Research*. 2017;42(4):302-310.
116. Spencer C, LoPresti J, Fatemi S. How sensitive (second-generation) thyroglobulin measurement is changing paradigms for monitoring patients with differentiated thyroid cancer, in the absence or presence of thyroglobulin autoantibodies. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2014;21(5):394-404.
117. Mazzaferri EL, Robbins RJ, Spencer CA, Braverman LE, Pacini F, Wartofsky L, Haugen BR, Sherman SI, Cooper DS, Braunstein GD, Lee S, Davies TF, Arafah BM, Ladenson PW, Pinchera A. A consensus report of the role of serum thyroglobulin as a monitoring method for low-risk patients with papillary thyroid carcinoma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(4):1433-1441.
118. Dominguez JM, Nilo F, Contreras T, Carmona R, Droppelmann N, Gonzalez H, Iturrieta V, Tuttle RM. Neck Sonography and Suppressed Thyroglobulin Have High Sensitivity for Identifying Recurrent/Persistent Disease in Patients With Low-risk Thyroid Cancer Treated With Total Thyroidectomy and Radioactive Iodine Ablation, Making Stimulated Thyroglobulin Unnecessary. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2017;36(11):2299-2306.
119. Giovanella L, Clark PM, Chiovato L, Duntas L, Elisei R, Feldt-Rasmussen U, Leenhardt L, Luster M, Schalin-Jantti C, Schott M, Seregini E, Rimmele H, Smit J, Verburg FA. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE Thyroglobulin measurement using highly sensitive assays in patients with differentiated thyroid cancer: a clinical position paper. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(2):R33-R46.
120. Giovanella L, Treglia G, Sadeghi R, Trimboli P, Ceriani L, Verburg FA. Unstimulated Highly Sensitive Thyroglobulin in Follow-up of Differentiated Thyroid Cancer Patients: A Meta-Analysis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(2):440-447.
121. Roger C, Chikh K, Raverot V, Claustrat F, Borson-Chazot F, Bournaud-Salinas C, Charrie A. New-generation thyroglobulin assay: Performance and implications for follow-up of differentiated thyroid carcinoma. *Annales D Endocrinologie*. 2014;75(4):227-231.
122. Webb RC, Howard RS, Stojadinovic A, Gaitonde DY, Wallace MK, Ahmed J, Burch HB. The Utility of Serum Thyroglobulin Measurement at the Time of Remnant Ablation for Predicting Disease-Free Status in Patients with Differentiated Thyroid Cancer: A Meta-Analysis Involving 3947 Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(8):2754-2763.
123. Gadawska-Juszczak K, Kowalska A. Comparison of the usefulness of post-ablative and post-operative thyroglobulin concentration measuring in prognostic assessment of patients with differentiated thyroid cancer. *Endokrynologia Polska*. 2015;66(6):486-494.
124. Krajewska J, Jarzab M, Czarniecka A, Roskosz J, Kukulska A, Handkiewicz-Junak D, Puch Z, Wygoda Z, Paliczka-Cieslik E, Kropinska A, Gubala E, Jurecka-Lubieniecka B, Jarzab B. Ongoing risk stratification for differentiated thyroid cancer (DTC) - stimulated

- serum thyroglobulin (Tg) before radioiodine (RAI) ablation, the most potent risk factor of cancer recurrence in M0 patients. *Endokrynologia Polska*. 2016;67(1):2-11.
125. Orlov S, Salari F, Kashat L, Freeman JL, Vescan A, Witterick IJ, Walfish PG. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine*. 2015;50(1):130-137.
 126. Pitoia F, Abelleira E, Cross G. Thyroglobulin levels measured at the time of remnant ablation to predict response to treatment in differentiated thyroid cancer after thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *Endocrine*. 2017;55(1):209-217.
 127. Trevizam PGC, Tagliarini JV, Castilho EC, Marques MD, Kiy Y, Mazeto G. Thyroglobulin levels and thyroglobulin/thyrotropin ratio could predict the success of the ablative/therapeutic I-131 in the differentiated thyroid cancers. *Endocrine Research*. 2017;42(1):42-48.
 128. Yang X, Liang J, Li TJ, Yang K, Liang DQ, Yu Z, Lin YS. Postoperative Stimulated Thyroglobulin Level and Recurrence Risk Stratification in Differentiated Thyroid Cancer. *Chinese Medical Journal*. 2015;128(8):1058-1064.
 129. Yang X, Liang J, Li TJ, Zhao T, Lin YS. Preablative Stimulated Thyroglobulin Correlates to New Therapy Response System in Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;101(3):1307-1313.
 130. Zanella A, Scheffel RS, Pasa MW, Dora JM, Maia AL. Role of Postoperative Stimulated Thyroglobulin as Prognostic Factor for Differentiated Thyroid Cancer in Children and Adolescents. *Thyroid*. 2017;27(6):787-792.
 131. Zhang YJ, Hua WJ, Zhang X, Peng J, Liang JQ, Gao ZR. The predictive value for excellent response to initial therapy in differentiated thyroid cancer: preablation-stimulated thyroglobulin better than the TNM stage. *Nuclear Medicine Communications*. 2018;39(5):405-410.
 132. Matthews TJ, Chua E, Gargya A, Clark J, Gao K, Elliott M. Elevated serum thyroglobulin levels at the time of ablative radioactive iodine therapy indicate a worse prognosis in thyroid cancer: an Australian retrospective cohort study. *Journal of Laryngology and Otology*. 2016;130:S50-S53.
 133. Livhits MJ, Pasternak JD, Xiong M, Li N, Gosnell JE, Yeh MW, Chiu HK. PRE-ablation thyroglobulin and thyroglobulin to thyroid-stimulating hormone ratio may be associated with pulmonary metastases in children with differentiated thyroid cancer. *Endocrine Practice*. 2016;22(11):1259-1266.
 134. Toubeau M, Touzery C, Arveux P, Chaplain G, Vaillant G, Berriolo A, Riedinger JM, Boichot C, Cochet A, Brunotte F. Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after I-131 ablation therapy in patients with differentiated thyroid cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2004;45(6):988-994.

135. Bandeira L, Padovani RD, Ticly AL, Cury AN, Scalissi NM, Marone MMS, Ferraz C. Thyroglobulin levels before radioactive iodine therapy and dynamic risk stratification after 1 year in patients with differentiated thyroid cancer. *Archives of Endocrinology Metabolism*. 2017;61(6):590-599.
136. Liu N, Meng ZW, Jia Q, Tan J, Zhang GZ, Zheng W, Wang RF, Li X, Hu TP, Upadhyaya A, Zhou PP, Wang S. Multiple-factor analysis of the first radioactive iodine therapy in post-operative patients with differentiated thyroid cancer for achieving a disease-free status. *Scientific Reports*. 2016;6:34915.
137. Mousa U, Yikilmaz AS, Nar A. Stimulated thyroglobulin values above 5.6 ng/ml before radioactive iodine ablation treatment following levothyroxine withdrawal is associated with a 2.38-fold risk of relapse in Tg-ab negative subjects with differentiated thyroid cancer. *Clinical & Translational Oncology*. 2017;19(8):1028-1034.
138. Piccardo A, Arecco F, Puntoni M, Foppiani L, Cabria M, Corvisieri S, Arlandini A, Altrinetti V, Bandelloni R, Orlandi F. Focus on High-Risk DTC Patients High Postoperative Serum Thyroglobulin Level Is a Strong Predictor of Disease Persistence and Is Associated to Progression-Free Survival and Overall Survival. *Clinical Nuclear Medicine*. 2013;38(1):18-24.
139. Rosario PW, Mourao GF, Calsolari MR. Low postoperative nonstimulated thyroglobulin as a criterion for the indication of low radioiodine activity in patients with papillary thyroid cancer of intermediate risk "with higher risk features". *Clinical Endocrinology*. 2016;85(3):453-458.
140. Robenshtok E, Grewal RK, Fish S, Sabra M, Tuttle RM. A Low Postoperative Nonstimulated Serum Thyroglobulin Level Does Not Exclude the Presence of Radioactive Iodine Avid Metastatic Foci in Intermediate-Risk Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Thyroid*. 2013;23(4):436-442.
141. Rosario PW, Mourao GF, Calsolari MR. Efficacy of adjuvant therapy with 3.7GBq radioactive iodine in intermediate-risk patients with 'higher risk features' and predictive value of postoperative nonstimulated thyroglobulin. *Nuclear Medicine Communications*. 2016;37(11):1148-1153.
142. Giovanella L, Trimboli P, Verburg FA, Treglia G, Piccardo A, Foppiani L, Ceriani L. Thyroglobulin levels and thyroglobulin doubling time independently predict a positive F-18-FDG PET/CT scan in patients with biochemical recurrence of differentiated thyroid carcinoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2013;40(6):874-880.
143. DeLong ER, DeLong DM, Clarkepearson DI. Comparing the areas under 2 or more correlated receiver operating characteristic curves - a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44(3):837-845.
144. Vattimo A, Bertelli P, Cintonino M, Burrioni L, Volterrani D, Vella A. Identification of hurthle cell tumor by single-injection, double-phase scintigraphy with technetium-99m-sestamibi. *Journal of Nuclear Medicine*. 1995;36(5):778-782.

145. Vattimo A, Bertelli P, Cintorino M, Burroni L, Volterrani D, Vella A, Lazzi S. Hurthle cell tumor dwelling in hot thyroid nodules: Preoperative detection with technetium-99m-MIBI dual-phase scintigraphy. *Journal of Nuclear Medicine*. 1998;39(5):822-825.
146. Grewal RK, Tuttle RM, Fox J, Borkar S, Chou JF, Gonen M, Strauss HW, Larson SM, Schoeder H. The Effect of Posttherapy I-131 SPECT/CT on Risk Classification and Management of Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Journal of Nuclear Medicine*. 2010;51(9):1361-1367.
147. Avram AM, Esfandiari NH, Wong KK. Preablation 131-I Scans With SPECT/CT Contribute to Thyroid Cancer Risk Stratification and 131-I Therapy Planning. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2015;100(5):1895-1902.
148. Shen C-T, Wei W-J, Qiu Z-L, Song H-J, Luo Q-Y. Value of post-therapeutic I-131 scintigraphy in stimulated serum thyroglobulin-negative patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma. *Endocrine*. 2016;51(2):283-290.
149. Chen L, Luo Q, Shen Y, Yu Y, Yuan Z, Lu H, Zhu R. Incremental Value of I-131 SPECT/CT in the Management of Patients with Differentiated Thyroid Carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2008;49(12):1952-1957.
150. Yamamoto Y, Nishiyama Y, Monden T, Matsumura Y, Satoh K, Ohkawa M. Clinical usefulness of fusion of I-131 SPECT and CT images in patients with differentiated thyroid carcinoma. *Journal of Nuclear Medicine*. 2003;44(12):1905-1910.
151. Wong KK, Zanzhovsky N, Cahill JM, Frey KA, Avram AM. Hybrid SPECT-CT and PET-CT imaging of differentiated thyroid carcinoma. *British Journal of Radiology*. 2009;82(982):860-876.
152. Wong KK, Sisson JC, Koral KF, Frey KA, Avram AM. Staging of Differentiated Thyroid Carcinoma Using Diagnostic I-131 SPECT/CT. *American Journal of Roentgenology*. 2010;195(3):730-736.
153. Ciappuccini R, Heutte N, Trzepla G, Rame J-P, Vaur D, Aide N, Bardet S. Postablation I-131 scintigraphy with neck and thorax SPECT-CT and stimulated serum thyroglobulin level predict the outcome of patients with differentiated thyroid cancer. *European Journal of Endocrinology*. 2011;164(6):961-969.
154. Ciappuccini R, Hardouin J, Heutte N, Vaur D, Quak E, Rame J-P, Blanchard D, de Raucourt D, Bardet S. Stimulated thyroglobulin level at ablation in differentiated thyroid cancer: the impact of treatment preparation modalities and tumor burden. *European Journal of Endocrinology*. 2014;171(2):247-252.
155. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents (Reprinted from Nature, vol 138, pg 32, 1936). *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1998;10(2):230-231.
156. Chernow B, Alexander HR, Smallridge RC, Thompson WR, Cook D, Beardsley D, Fink MP, Lake CR, Fletcher JR. Hormonal responses to graded surgical stress. *Archives of Internal Medicine*. 1987;147(7):1273-1278.

157. Annane D, Sebille V, Troche G, Raphael JC, Gajdos P, Bellissant E. A 3-level prognostic classification in septic shock based on cortisol levels and cortisol response to corticotropin. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2000;283(8):1038-1045.
158. Annane D. Time for a consensus definition of corticosteroid insufficiency in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2003;31(6):1868-1869.
159. Beishuizen A, Vermes I, Hylkema BS, Haanen C. Relative eosinophilia and functional adrenal insufficiency in critically ill patients. *Lancet*. 1999;353(9165):1675-1676.
160. Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;15(4):513-531.
161. Cooper MS, Stewart PM. Current concepts - Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(8):727-734.
162. Loriaux DL, Fleseriu M. Relative adrenal insufficiency. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*. 2009;16(5):392-400.
163. Kwon YS, Kang E, Suh GY, Koh WJ, Chung MP, Kim H, Kwon OJ, Chung JH. A Prospective Study on the Incidence and Predictive Factors of Relative Adrenal Insufficiency in Korean Critically-Ill Patients. *Journal of Korean Medical Science*. 2009;24(4):668-673.
164. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Sprung CL, Arlt W, Keh D, Briegel J, Beishuizen A, Dimopoulou I, Tsagarakis S, Singer M, Chrousos GP, Zaloga G, Bokhari F, Vogeser M. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 2008;36(6):1937-1949.
165. Norasyikin AW, Norlela S, Rozita M, Masliza M, Shamsul AS, Azmi KN. Adrenal insufficiency in acute coronary syndrome. *Singapore Medical Journal*. 2009;50(10):962-966.
166. Venkatesh B, Cohen J. Adrenocortical (dys)function in septic shock - A sick euadrenal state. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(5):719-733.
167. Rothwell PM, Udwadia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet*. 1991;337(8741):582-583.
168. Dimopoulou I, Stamoulis K, Ilias I, Tzanela M, Lyberopoulos P, Orfanos S, Armaganidis A, Theodorakopoulou M, Tsagarakis S. A prospective study on adrenal cortex responses and outcome prediction in acute critical illness: results from a large cohort of 203 mixed ICU patients. *Intensive Care Medicine*. 2007;33(12):2116-2121.

169. Dickstein G. Editorial: On the term "relative adrenal insufficiency" - or what do we really measure with adrenal stimulation tests? *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4973-4974.
170. Rady MY, Johnson DJ, Patel B, Larson J, Helmers R. Cortisol levels and corticosteroid administration fail to predict mortality in critical illness. *Archives of Surgery*. 2005;140(7):661-668.
171. Udelsman R, Ramp J, Gallucci WT, Gordon A, Lipford E, Norton JA, Loriaux DL, Chrousos GP. Adaptation during surgical stress - a reevaluation of the role of glucocorticoids. *Journal of Clinical Investigation*. 1986;77(4):1377-1381.
172. Sam S, Corbridge TC, Mokhlesi B, Comellas AP, Molitch ME. Cortisol levels and mortality in severe sepsis. *Clinical Endocrinology*. 2004;60(1):29-35.
173. Cohen J, Ward G, Prins J, Jones M, Venkatesh B. Variability of cortisol assays can confound the diagnosis of adrenal insufficiency in the critically ill population. *Intensive Care Medicine*. 2006;32(11):1901-1905.
174. Briegel J, Sprung CL, Annane D, Singer M, Keh D, Moreno R, Mohnle P, Weiss Y, Avidan A, Brunkhorst FM, Fiedler F, Vogeser M, Grp CS. Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2009;35(12):2151-2156.
175. Venkatesh B, Mortimer RH, Couchman B, Hall J. Evaluation of random plasma cortisol and the low dose corticotropin test as indicators of adrenal secretory capacity in critically ill patients: A prospective study. *Anaesthesia and Intensive Care*. 2005;33(2):201-209.
176. Kirchhoff F, Briegel J, Vogeser M. Quantification of free serum cortisol based on equilibrium dialysis and isotope dilution-liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry*. 2011;44(10-11):894-899.
177. Kley HK, Bartmann E, Kruskemper HL. Simple and rapid method to measure non-protein-bound fractions of cortisol, testosterone and estradiol by equilibrium dialysis - comparison with centrifugal filtration. *Acta Endocrinologica*. 1977;85(1):209-219.
178. Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids - New mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*. 2005;353(16):1711-1723.
179. Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ, Draper N, Lavery GG, Cooper MS, Hewison M, Stewart PM. 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: A tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocrine Reviews*. 2004;25(5):831-866.
180. Hamrahian AH, Oseni TS, Arafah BM. Measurements of serum free cortisol in critically ill patients. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(16):1629-1638.
181. Pretorius CJ, Galligan JP, McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JPJ. Free cortisol method comparison: Ultrafiltration, equilibrium dialysis, tracer dilution, tandem mass spectrometry and calculated free cortisol. *Clinica Chimica Acta*. 2011;412(11-12):1043-1047.

182. Ho JT, Al-Musalhi H, Chapman MJ, Quach T, Thomas PD, Bagley CJ, Lewis JG, Torpy DJ. Septic shock and sepsis: A comparison of total and free plasma cortisol levels. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(1):105-114.
183. Venkataraman S, Munoz R, Candido C, Witchel SF. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in critical illness. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders*. 2007;8(4):365-373.
184. Clark PMS, Gordon K. Challenges for the endocrine laboratory in critical illness. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;25(5):847-859.
185. Vermes I, Beishuizen A. The hypothalamic-pituitary-adrenal response to critical illness. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;15(4):495-511.
186. Beishuizen A, Thijs LG, Vermes I. Patterns of corticosteroid-binding globulin and the free cortisol index during septic shock and multitrauma. *Intensive Care Medicine*. 2001;27(10):1584-1591.
187. Burt MG, Mangelsdorf BL, Rogers A, Ho JT, Lewis JG, Inder WJ, Doogue MP. Free and Total Plasma Cortisol Measured by Immunoassay and Mass Spectrometry Following ACTH(1-24) Stimulation in the Assessment of Pituitary Patients. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(5):1883-1890.
188. Gatti R, Antonelli G, Prearo M, Spinella P, Cappellin E, De Palo EF. Cortisol assays and diagnostic laboratory procedures in human biological fluids. *Clinical Biochemistry*. 2009;42(12):1205-1217.
189. Oppert M, Reinicke A, Graf KJ, Barckow D, Frei U, Eckardt KU. Plasma cortisol levels before and during "low-dose" hydrocortisone therapy and their relationship to hemodynamic improvement in patients with septic shock. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(12):1747-1755.
190. Schuster KM, Macleod JBA, Fernandez JB, Kumar M, Barquist ES. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol response to corticotropin releasing hormone in the critically ill-a novel assessment of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *American Journal of Surgery*. 2012;203(2):205-210.
191. Mesotten D, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. The altered adrenal axis and treatment with glucocorticoids during critical illness. *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2008;4(9):496-505.
192. Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden YM, Spriet I, Wouters PJ, Vander Perre S, Langouche L, Vanhorebeek I, Walker BR, Van den Berghe G. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. *New England Journal of Medicine*. 2013;368(16):1477-1488.
193. Boonen E, Van den Berghe G. Endocrine Responses to Critical Illness: Novel Insights and Therapeutic Implications. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2014;99(5):1569-1582.

194. Boonen E, Van den Berghe G. Cortisol metabolism in critical illness: implications for clinical care. *Current Opinion in Endocrinology Diabetes and Obesity*. 2014;21(3):185-192.
195. Shackleton C. Clinical steroid mass spectrometry: A 45-year history culminating in HPLC-MS/MS becoming an essential tool for patient diagnosis. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;121(3-5):481-490.
196. Kobayashi N, Sun P, Fujimaki Y, Niwa T, Nishio T, Goto J, Hosoda H. Generation of a novel monoclonal antibody against cortisol- C-4 -bovine serum albumin conjugate: Application to enzyme-linked immunosorbent assay for urinary and serum cortisol. *Analytical Sciences*. 2002;18(12):1309-1314.
197. Nishiyama M, Makino S, Suemaru S, Nanamiya W, Asaba K, Kaneda T, Mimoto T, Nishioka T, Takao T, Hashimoto K. Glucocorticoid effects on the diurnal rhythm of circulating leptin levels. *Hormone Research*. 2000;54(2):69-73.
198. Kominami G, Fujisaka I, Yamauchi A, Kono M. A sensitive enzyme-immunoassay for plasma-cortisol. *Clinica Chimica Acta*. 1980;103(3):381-391.
199. Kohen F, Pazzagli M, Kim JB, Lindner HR. An immunoassay for plasma-cortisol based on chemi-luminescence. *Steroids*. 1980;36(4):421-437.
200. Chiu SK, Collier CP, Clark AF, Wynn-Edwards KE. Salivary cortisol on ROCHE Elecsys immunoassay system: pilot biological variation studies. *Clinical Biochemistry*. 2003;36(3):211-214.
201. McWhinney BC, Briscoe SE, Ungerer JPJ, Pretorius CJ. Measurement of cortisol, cortisone, prednisolone, dexamethasone and 11-deoxycortisol with ultra high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry: Application for plasma, plasma ultrafiltrate, urine and saliva in a routine laboratory. *Journal of Chromatography B-Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*. 2010;878(28):2863-2869.
202. Kushnir MM, Neilson R, Roberts WL, Rockwood AL. Cortisol and cortisone analysis in serum and plasma by atmospheric pressure photoionization tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry*. 2004;37(5):357-362.
203. Vassiliadi DA, Ilias I, Tzanela M, Nikitas N, Theodorakopoulou M, Kopterides P, Maniatis N, Diamantakis A, Orfanos SE, Perogamvros I, Armaganidis A, Keevil BG, Tsagarakis S, Dimopoulou I. Interstitial cortisol obtained by microdialysis in mechanically ventilated septic patients: Correlations with total and free serum cortisol. *Journal of Critical Care*. 2013;28(2):158-165.
204. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2003;32(2):385-410.
205. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Polito A, De Jonghe B, Stevens RD, Maxime V, Rodriguez P, Cerf C, Outin H, Touraine P, Laborde K, Grp Reflexion E. Hormonal status in protracted critical illness and in-hospital mortality. *Critical Care*. 2011;15(1):R47.

206. Peeters B, Langouche L, Van den Berghe G. Adrenocortical Stress Response during the Course of Critical Illness. *Comprehensive Physiology*. 2018;8(1):283-298.
207. Prescott HC, Angus DC. Enhancing Recovery From Sepsis A Review. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2018;319(1):62-75.
208. Ingels C, Gunst J, Van den Berghe G. Endocrine and Metabolic Alterations in Sepsis and Implications for Treatment. *Critical Care Clinics*. 2018;34(1):81-96.
209. Wajner SM, Goemann IM, Bueno AL, Larsen PR, Maia AL. IL-6 promotes nonthyroidal illness syndrome by blocking thyroxine activation while promoting thyroid hormone inactivation in human cells. *Journal of Clinical Investigation*. 2011;121(5):1834-1845.
210. Peeters RP, Wouters PJ, van Toor H, Kaptein E, Visser TJ, Van den Berghe G. Serum 3,3',5'-triiodothyronine (rT(3)) and 3,5,3'-triiodothyronine/rT(3) are prognostic markers in critically ill patients and are associated with postmortem tissue deiodinase activities. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(8):4559-4565.
211. Fliers E, Bianco AC, Langouche L, Boelen A. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3(10):816-825.
212. Sanchez E, Singru PS, Fekete C, Lechan RM. Induction of type 2 iodothyronine deiodinase in the mediobasal hypothalamus by bacterial lipopolysaccharide: Role of corticosterone. *Endocrinology*. 2008;149(5):2484-2493.
213. Lim CF, Docter R, Visser TJ, Krenning EP, Bernard B, Vantoor H, Dejong M, Henneman G. Inhibition of thyroxine transport into cultured rat hepatocytes by serum of nonuremic critically ill patients - effects of bilirubin and nonesterified fatty-acids. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(5):1165-1172.
214. Klibanski A, Beitins IZ, Badger T, Little R, McArthur JW. Reproductive function during fasting in men. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;53(2):258-263.
215. Wang C, Chan V, Tse TF, Yeung RTT. Effect of acute myocardial-infarction on pituitary-testicular function. *Clinical Endocrinology*. 1978;9(3):249-253.
216. Wang C, Chan V, Yeung RTT. Effect of surgical stress on pituitary-testicular function. *Clinical Endocrinology*. 1978;9(3):255-266.
217. Guo H, Calkins JH, Sigel MM, Lin T. Interleukin-2 is a potent inhibitor of leydig-cell steroidogenesis. *Endocrinology*. 1990;127(3):1234-1239.
218. Spratt DI, Cox P, Orav J, Moloney J, Bigos T. Reproductive axis suppression in acute illness is related to disease severity. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993;76(6):1548-1554.
219. Ross RJM, Miell JP, Holly JMP, Maheshwari H, Norman M, Abdulla AF, Buchanan CR. Levels of gh binding-activity, igfbp-1, insulin, blood-glucose and cortisol in intensive-care patients. *Clinical Endocrinology*. 1991;35(4):361-367.

220. Ross R, Miell J, Freeman E, Jones J, Matthews D, Preece M, Buchanan C. Critically ill patients have high basal growth-hormone levels with attenuated oscillatory activity associated with low-levels of insulin-like growth factor-i. *Clinical Endocrinology*. 1991;35(1):47-54.
221. Voerman HJ, Vanschijndel R, Deboer H, Vanderveen EA, Thijs LG. Growth-hormone - secretion and administration in catabolic adult patients, with emphasis on the critically ill patient. *Netherlands Journal of Medicine*. 1992;41(5-6):229-244.
222. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, Hinds CJ, Lopenon E, Rauhala V, Hovilehto S, Karlsson S, Kairi P, Bellamy MC, Sepers JM, Reynaert M, Dive AM, Dugernier T, Rydvall A, Vernersson E, Gibson F, Botfield C. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(11):785-792.
223. Chung TT, Hinds CJ. Treatment with GH and IGF-1 in critical illness. *Critical Care Clinics*. 2006;22(1):29-40.
224. Mpouzika MDA, Papathanassoglou EDE, Giannakopoulou M, Bozas E, Middleton N, Boti S, Patiraki EI, Karabinis A. Altered serum stress neuropeptide levels in critically ill individuals and associations with lymphocyte populations. *Neuropeptides*. 2013;47(1):25-36.
225. Van den Berghe G. The neuroendocrine response to stress is a dynamic process. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;15(4):405-419.
226. Felmet KA, Hall MW, Clark RSB, Jaffe R, Carcillo JA. Prolonged lymphopenia, lymphoid depletion, and hypoprolactinemia in children with nosocomial sepsis and multiple organ failure. *Journal of Immunology*. 2005;174(6):3765-3772.
227. Carrier M, Wild J, Pelletier LC, Copeland JG. Bromocriptine as an adjuvant to cyclosporine immunosuppression after heart-transplantation. *Annals of Thoracic Surgery*. 1990;49(1):129-132.
228. Devins SS, Miller A, Herndon BL, Otoole L, Reisz G. Effects of dopamine on t-lymphocyte proliferative responses and serum prolactin concentrations in critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 1992;20(12):1644-1649.
229. Dossett LA, Swenson BR, Evans HL, Bonatti H, Sawyer RG, May AK. Serum Estradiol Concentration as a Predictor of Death in Critically Ill and Injured Adults. *Surgical Infections*. 2008;9(1):41-48.
230. Koch A, Sanson E, Helm A, Voigt S, Trautwein C, Tacke F. Regulation and prognostic relevance of serum ghrelin concentrations in critical illness and sepsis. *Critical Care*. 2010;14(3):R94.
231. Meyer B, Huelsmann M, Wexberg P, Delle Karth G, Berger R, Moertl D, Szekeres T, Pacher R, Heinz G. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide is an independent predictor of outcome in an unselected cohort of critically ill patients. *Critical Care Medicine*. 2007;35(10):2268-2273.

232. Walkey AJ, Rice TW, Konter J, Ouchi N, Shibata R, Walsh K, deBoisblanc BP, Summer R. Plasma adiponectin and mortality in critically ill subjects with acute respiratory failure. *Critical Care Medicine*. 2010;38(12):2329-2334.
233. Schuetz P, Muller B, Nusbaumer C, Wieland M, Christ-Crain M. Circulating levels of GH predict mortality and complement prognostic scores in critically ill medical patients. *European Journal of Endocrinology*. 2009;160(2):157-163.
234. Legall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS-II) based on a european north-american multicenter study. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 1993;270(24):2957-2963.
235. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE-II - a severity of disease classification-system. *Critical Care Medicine*. 1985;13(10):818-829.
236. Arafah BM. Review: Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: Limitations of current assessment methods. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(10):3725-3745.
237. Cohen J, Smith ML, Deans RV, Pretorius CJ, Ungerer JPJ, Tan T, Jones M, Venkatesh B. Serial changes in plasma total cortisol, plasma free cortisol, and tissue cortisol activity in patients with septic shock: an observational study. *Shock*. 2012;37(1):28-33.
238. Montsko G, Tarjanyi Z, Mezosi E, Kovacs GL. A validated method for measurement of serum total, serum free, and salivary cortisol, using high-performance liquid chromatography coupled with high-resolution ESI-TOF mass spectrometry. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2014;406(9-10):2333-2341.
239. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J, GCP CS. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(2):111-124.
240. Toma A, Stone A, Green RS, Gray S. Steroids for patients in septic shock: the results of the CORTICUS trial. *Canadian Journal of Emergency Medicine*. 2011;13(4):273-276.
241. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochirurgica*. 2006;148(3):255-268.
242. Van Baalen B, Odding E, Maas AIR, Ribbers GM, Bergen MP, Stam HJ. Traumatic brain injury: classification of initial severity and determination of functional outcome. *Disability and Rehabilitation*. 2003;25(1):9-18.
243. Benvenga S, Campenni A, Ruggeri RM, Trimarchi F. Clinical review 113 - Hypopituitarism secondary to head trauma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(4):1353-1361.
244. Aimaretti G, Ambrosio MR, Benvenga S, Borretta G, De Marinis L, De Menis E, Di Somma C, Faustini-Fustini M, Grottoli S, Gasco V, Gasperi M, Logoluso F, Scaroni C,

- Giordano G, Ghigo E. Hypopituitarism and growth hormone deficiency (GHD) after traumatic brain injury (TBI). *Growth Hormone & Igf Research*. 2004;14:S114-S117.
245. Popovic V, Pekic S, Pavlovic D, Maric N, Jasovic-Gasic M, Djurovic B, Medic-Stojanoska M, Zivkovic V, Stojanovic M, Doknic M, Milic N, Djurovic M, Dieguez C, Casanueva FF. Hypopituitarism as a consequence of traumatic brain injury (TBI) and its possible relation with cognitive disabilities and mental distress. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2004;27(11):1048-1054.
 246. Bavisetty S, McArthur DL, Dusick JR, Wang C, Cohan P, Boscardin WJ, Swerdloff R, Levin H, Chang DJ, Muizelaar JP, Kelly DF. Chronic hypopituitarism after traumatic brain injury: Risk assessment and relationship to outcome. *Neurosurgery*. 2008;62(5):1080-1093.
 247. Krahulik D, Zapletalova J, Frysak Z, Vaverka M. Dysfunction of hypothalamic-hypophyseal axis after traumatic brain injury in adults. *Journal of Neurosurgery*. 2010;113(3):581-584.
 248. Kelly DF, Gonzalo ITG, Cohan P, Berman N, Swerdloff R, Wang C. Hypopituitarism following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a preliminary report. *Journal of Neurosurgery*. 2000;93(5):743-752.
 249. Lieberman SA, Oberoi AL, Gilkison CR, Masel BE, Urban RJ. Prevalence of neuroendocrine dysfunction in patients recovering from traumatic brain injury. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001;86(6):2752-2756.
 250. Bondanelli M, De Marinis L, Ambrosio MR, Monesi M, Valle D, Zatelli MC, Fusco A, Bianchi A, Farneti M, Uberti ECD. Occurrence of pituitary dysfunction following traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma*. 2004;21(6):685-696.
 251. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Fusco A, Cannavo S, Gasperi M, Scaroni C, De Marinis L, Benvenga S, degli Uberti E, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E. Traumatic brain injury and subarachnoid haemorrhage are conditions at high risk for hypopituitarism: screening study at 3 months after the brain injury. *Clinical Endocrinology*. 2004;61(3):320-326.
 252. Aimaretti G, Ambrosio MR, Di Somma C, Gasperi M, Cannavo S, Scaroni C, Fusco A, Del Monte P, De Menis E, Faustini-Fustini M, Grimaldi F, Logoluso F, Razzore P, Rovere S, Benvenga S, degli Uberti E, De Marinis L, Lombardi G, Mantero F, Martino E, Giordano G, Ghigo E. Residual pituitary function after brain injury-induced hypopituitarism: A prospective 12-month study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(11):6085-6092.
 253. Tanriverdi F, Senyurek H, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. High risk of hypopituitarism after traumatic brain injury: A prospective investigation of anterior pituitary function in the acute phase and 12 months after trauma. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91(6):2105-2111.

254. Herrmann BL, Rehder J, Kahlke S, Wiedemayer H, Doerfler A, Ischebeck W, Laumer R, Forsting M, Stolke D, Mann K. Hypopituitarism following severe traumatic brain injury. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2006;114(6):316-321.
255. Klose M, Juul A, Poulsen L, Kosteljanetz M, Brennum J, Feldt-Rasmussen U. Prevalence and predictive factors of post-traumatic hypopituitarism. *Clinical Endocrinology*. 2007;67(2):193-201.
256. Leal-Cerro A, Flores JM, Rincon M, Murillo F, Pujol M, Garcia-Pesquera F, Dieguez C, Casanueva FF. Prevalence of hypopituitarism and growth hormone deficiency in adults long-term after severe traumatic brain injury. *Clinical Endocrinology*. 2005;62(5):525-532.
257. Agha A, Rogers B, Sherlock M, O'Kelly P, Tormey W, Phillips J, Thompson CJ. Anterior pituitary dysfunction in survivors of traumatic brain injury. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(10):4929-4936.
258. Schneider HJ, Kreitschmann-Andermahr I, Ghigo E, Stalla GK, Agha A. Hypothalamopituitary dysfunction following traumatic brain injury and aneurysmal subarachnoid hemorrhage - A systematic review. *Jama-Journal of the American Medical Association*. 2007;298(12):1429-1438.
259. Schneider HJ, Schneider M, Saller B, Petersenn S, Uhr M, Husemann B, von Rosen F, Stalla GK. Prevalence of anterior pituitary insufficiency 3 and 12 months after traumatic brain injury. *European Journal of Endocrinology*. 2006;154(2):259-265.
260. Lauzier F, Turgeon AF, Boutin A, Shemilt M, Cote I, Lachance O, Archambault PM, Lamontagne F, Moore L, Bernard F, Gagnon C, Cook D. Clinical Outcomes, Predictors, and Prevalence of Anterior Pituitary Disorders Following Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Critical Care Medicine*. 2014;42(3):712-721.
261. Agha A, Ryan J, Sherlock M, Thompson CJ. Spontaneous recovery from posttraumatic hypopituitarism. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2005;84(5):381-385.
262. Agha A, Sherlock M, Phillips J, Tormey W, Thompson CJ. The natural history of post-traumatic neurohypophyseal dysfunction. *European Journal of Endocrinology*. 2005;152(3):371-377.
263. Chesnut RM, Marshall LF, Klauber MR, Blunt BA, Baldwin N, Eisenberg HM, Jane JA, Marmarou A, Foulkes MA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head-injury. *Journal of Trauma-Injury Infection and Critical Care*. 1993;34(2):216-222.
264. Masel BE, Urban R. Chronic Endocrinopathies in Traumatic Brain Injury Disease. *Journal of Neurotrauma*. 2015;32(23):1902-1910.
265. Schneider M, Schneider HJ, Yassouridis A, Saller B, von Rosen F, Stalla GK. Predictors of anterior pituitary insufficiency after traumatic brain injury. *Clinical Endocrinology*. 2008;68(2):206-212.

266. Schneider HJ, Samann PG, Schneider M, Croce CG, Corneli G, Sievers C, Ghigo E, Stalla GK, Aimaretti G. Pituitary imaging abnormalities in patients with and without hypopituitarism after traumatic brain injury. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2007;30(4):RC9-RC12.
267. Gao JX, Zheng ZC. Development of prognostic models for patients with traumatic brain injury: a systematic review. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2015;8(11):19881-19885.
268. Iorio-Morin C, Fortin D, Blanchard J. TBI prognosis calculator: A mobile application to estimate mortality and morbidity following traumatic brain injury. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2016;142:48-53.
269. Secco A, di Iorgi N, Napoli F, Calandra E, Calcagno A, Ghezzi M, Frassinetti C, Fratangeli N, Parodi S, Benassai M, Leitner Y, Gastaldi R, Lorini R, Maghnie M, Radetti G. Reassessment of the Growth Hormone Status in Young Adults with Childhood-Onset Growth Hormone Deficiency: Reappraisal of Insulin Tolerance Testing. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009;94(11):4195-4204.
270. Murray RD, Adams JE, Shalet SM. Adults with partial growth hormone deficiency have an adverse body composition. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004;89(4):1586-1591.
271. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, Clark MV, Eisenberg HM, Jane JA, Luerssen TG, Marmarou A, Foulkes MA. A new classification of head-injury based on computerized-tomography. *Journal of Neurosurgery*. 1991;75:S14-S20.
272. Glynn N, Agha A. Which patient requires neuroendocrine assessment following traumatic brain injury, when and how? *Clinical Endocrinology*. 2013;78(1):17-20.
273. van der Eerden AW, Twickler MTB, Sweep F, Beems T, Hendricks HT, Hermus A, Vos PE. Should anterior pituitary function be tested during follow-up of all patients presenting at the emergency department because of traumatic brain injury? *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(1):19-28.
274. Ghigo E, Aimaretti G, Corneli G. Diagnosis of adult GH deficiency. *Growth Hormone & Igf Research*. 2008;18(1):1-16.
275. Behan LA, Agha A. Endocrine consequences of adult traumatic brain injury. *Hormone Research*. 2007;68:18-21.
276. Ulfarsson T, Gudnason GA, Rosen T, Blomstrand C, Sunnerhagen KS, Lundgren-Nilsson A, Nilsson M. Pituitary Function and Functional Outcome in Adults after Severe Traumatic Brain Injury: The Long-Term Perspective. *Journal of Neurotrauma*. 2013;30(4):271-280.
277. Pavlovic D, Pekic S, Stojanovic M, Zivkovic V, Djurovic B, Jovanovic V, Miljic N, Medic-Stojanoska M, Doknic M, Miljic D, Djurovic M, Casanueva F, Popovic V. Chronic cognitive sequelae after traumatic brain injury are not related to growth hormone deficiency in adults. *European Journal of Neurology*. 2010;17(5):696-702.

278. Park KD, Kim DY, Lee JK, Nam HS, Park YG. Anterior pituitary dysfunction in moderate-to-severe chronic traumatic brain injury patients and the influence on functional outcome. *Brain Injury*. 2010;24(11):1330-1335.
279. Blair JC. Prevalence, natural history and consequences of posttraumatic hypopituitarism: A case for endocrine surveillance. *British Journal of Neurosurgery*. 2010;24(1):10-17.
280. Schneider HJ, Schneider M, Kreitschmann-Andermahr I, Tuschy U, Wallaschofski H, Fleck S, Faust M, Renner CIE, Kopczak A, Saller B, Buchfelder M, Jordan M, Stalla GK. Structured Assessment of Hypopituitarism after Traumatic Brain Injury and Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage in 1242 Patients: The German Interdisciplinary Database. *Journal of Neurotrauma*. 2011;28(9):1693-1698.
281. Kokshoorn NE, Wassenaar MJE, Biermasz NR, Roelfsema F, Smit JWA, Romijn JA, Pereira AM. Hypopituitarism following traumatic brain injury: prevalence is affected by the use of different dynamic tests and different normal values. *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(1):11-18.
282. Tanriverdi F, De Bellis A, Battaglia M, Bellastella G, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Investigation of antihypothalamus and antipituitary antibodies in amateur boxers: is chronic repetitive head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *European Journal of Endocrinology*. 2010;162(5):861-867.
283. Friedman G, Froom P, Sazbon L, Grinblatt I, Shochina M, Tsenter J, Babaey S, Ben Yehuda A, Groswasser Z. Apolipoprotein E-epsilon 4 genotype predicts a poor outcome in survivors of traumatic brain injury. *Neurology*. 1999;52(2):244-248.
284. Tanriverdi F, De Bellis A, Bizzarro A, Sinisi AA, Bellastella G, Pane E, Bellastella A, Unluhizarci K, Selcuklu A, Casanueva FF, Kelestimur F. Antipituitary antibodies after traumatic brain injury: is head trauma-induced pituitary dysfunction associated with autoimmunity? *European Journal of Endocrinology*. 2008;159(1):7-13.
285. Vittinghoff E, McCulloch CE. Relaxing the rule of ten events per variable in logistic and Cox regression. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(6):710-718.

10.2. AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Mezősi E., Calinescu R, Nemes O, Bódis B, Ruzsa D, Bajnok L. Hyperthyreosis-recidíva Basedow-kórban, tartós tireosztatikus kezelés után. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(2) 109-113. (2006)
2. Bajnok L, Mezosi E., Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Varga J, Galuska L, Leovey A. Calculation of the radioiodine dose for the treatment of Graves' hyperthyroidism: Is more than seven-thousand rad target dose necessary? THYROID 9:(9) 865-869. (1999)
Q1, IF: 1.899
3. Mezősi E. Hyperthyreosis. ORVOSI HETILAP 147:(28) 1309-1314. (2006)
Q3
4. Mezosi E., Bajnok L, Gyory F, Varga J, Sztojka I, Szabo J, Galuska L, Leovey A, Kakuk G, Nagy E. The role of technetium-99m methoxyisobutylisonitrile scintigraphy in the differential diagnosis of cold thyroid nodules. EUROPEAN JOURNAL OF NUCLEAR MEDICINE 26:(8) 798-803. (1999)
Q1, IF: 3.239
5. Mezősi E. Az eutireoid pajzsmirigygyöbök kivizsgálása: kommentár. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 17:(3) pp. 28-29. (2010)
6. Mezősi E. Kommentár: Pajzsmirigygyöbök. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 20:(11) 26-27. (2013)
7. Szujo S, Sira L, Bajnok L, Bodis B, Gyory F, Nemes O, Rucz K, Kenyeres P, Valkusz Z, Sepp K, Schmidt E, Szabo Z, Szekeres S, Zambo K, Barna S, Nagy EV, Mezosi E. The impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on early risk stratification in differentiated thyroid cancer; a bi-institutional study. ONCOTARGET 8:(45) 79825-79834. (2017)
Q1
8. Mezősi E. Amit a differenciált pajzsmirigyrákról tudni kell. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 70:(1) pp. 19-21. (2017)
9. Szujo S, Bajnok L, Bodis B, Nemes O, Rucz K, Mezosi E. A differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek gyógyulási esélyei. Egy hazai centrum tapasztalatai. ORVOSI HETILAP 159:(22) pp. 878-884. (2018)
Q4, IF: 0.322
10. Szujo S, Bajnok L, Bodis B, Nagy Z, Nemes O, Rucz K, Mezosi E. The prognostic role of postoperative stimulated and postablative non-stimulated thyroglobulin in the follow-up of patients with differentiated thyroid cancer. Közlés alatt
11. Montskó G, Tarjányi Z, Mezősi E., Kovács GL. A validated method for measurement of serum total, serum free, and salivary cortisol, using high-performace liquid chromatography coupled with high-resolution ESI-TOF mass spectrometry. ANALYTICAL AND BIOANALYTICAL CHEMISTRY 406:(9-10) 2333-2341. (2014)
Q1, IF: 3.436

12. Tarjányi Z, Montskó G, Kenyeres P, Márton Z, Hágendorn R, Gulyás E, Nemes O, Bajnok L, Kovács GL, Mezősi E. Free and total cortisol levels are useful prognostic markers in critically ill patients: a prospective observational study. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 171:(6) 751-759. (2014)

Q1, IF: 4.069

13. Kovács GL, Mezősi E. Klinikai laboratóriumok az endokrinológia szolgálatában. ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 19:(9) 10-16. (2012)

14. Mezősi E, Nemes O. Hypophysiselégtelenség. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 62:(5) 347-354. (2009)

15. Nemes O, Kovacs N, Czeiter E, Kenyeres P, Tarjanyi Z, Bajnok L, Buki A, Doczi T, Mezosi E. Predictors of post-traumatic pituitary failure during long-term follow-up. HORMONES INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 14:(3) 383-391. (2015)

Q3, IF: 1.19

16. Nemes O, Kovacs N, Szujo S, Bodis B, Bajnok L, Buki A, Doczi T, Czeiter E, Mezosi E. Can early clinical parameters predict post-traumatic pituitary dysfunction in severe traumatic brain injury? ACTA NEUROCHIRURGICA 158:(12) 2347-2353. (2016)

Q1, IF: 1.881

10.3. AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉHEZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK

1. Bajnok L, Varga J, Mezosi E, Nagy E, Szabo J, Sztojka I, Galuska L, Leovey A. A hyperthyreosis radiojód terápiájának szempontjai. ORVOSKÉPZÉS 73:(2) 91-98. (1998)
2. Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JWA, Wiersinga W, European Thyroid Cancer Taskforce. Egyéb szerzőség: Mezősi E (kollaborációs közrem.); European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 154:(6) 787-803. (2006)
3. Gyory F, Lukacs G, Nagy EV, Juhasz F, Mezosi E, Szakall S, Math J, Balazs G. Differenciált pajzsmirigy carcinoma: prognosztikai faktorok vizsgálata. MAGYAR SEBÉSZET 54:(2) pp. 69-74. (2001)
4. Gyory F, Balazs G, Nagy EV, Juhasz F, Mezosi E, Szakall S, Math J, Lukacs G. Differentiated thyroid cancer and outcome in iodine deficiency. EUROPEAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY 30:(3) pp. 325-331. (2004)

Q1, IF:1.882

5. Sarkadi M, Mezősi E, Bajnok L, Deák V, Keszthelyi Z, Schmidt E, Szabó Z, Zámbo K. Pajzsmirigyrák nagy dózisú kezelése után végzett egésztest szcintigráfia tapasztalatai. RADIOGRÁFUS 1:(1) pp. 29-35. (2008)

6. Sarkadi M, Zámbo K, Schmidt E, Szabó Z, Szekeres S, Mezősi E, Bajnok L, Horváth A, Weninger C, Dérczy K. SPECT/CT a pajzsmirigy daganatok diagnosztikájában és terápiás utánkövetésében. IME: INTERDISZCIPLINÁRIS MAGYAR EGÉSZSÉGÜGY/INFORMATIKA ÉS MENEDZSMENT AZ EGÉSZSÉGÜGYBEN 9:(6) pp. 23-27. (2010)
 7. Buki A, Kovacs N, Czeiter E, Schmid K, Berger RP, Kobeissy F, Italiano D, Hayes RL, Tortella FC, Mezosi E, Schwarcz A, Toth A, Nemes O, Mondello S. Minor and repetitive head injury In: Schramm J (szerk.) Advances and Technical Standards in Neurosurgery. Cham (Németország): Springer International Publishing, pp. 147-192. (2015)
 8. Szujó S, Farkas R, Illényi L, Kálmán E, Schmidt E, Mangel L, Mezősi E. Successful Reinduction Therapy by Sorafenib in Oncocytic Follicular Thyroid Cancer: a Case Report. JSM CHEMISTRY 4:(3) Paper 1028. 4 p. (2016)
 9. Kocsis J, Szekanecz É, Bassam A, Uhlyarik A, Pápai Z, RubovszkyG, Mezősi E, Rucz K, Garai I, Nagy E, Uray I, Horváth Z. First Line Sorafenib Treatment for Metastatic Medullary Thyroid Cancer: Efficacy and Safety Analysis. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES doi: 10.1055/s-0044-100378. (2018)
- Q2, IF:1.623**

10.4. EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

10.4.1. FOLYÓIRATCIKKEK

1. Szabo J, Forizs E, Bako G, Mezosi E, Leovey A. Detectability of antibodies directed against different thyroid structures by indirect immunofluorescence, with Graves' patients' sera: a prospective study. RADIOBIOLOGIA RADIOTHERAPIA 28:(5) 590-595. (1987)
 2. Szabó J, Márián T, Balkay L, Mezősi E, Trón L. Short term effect of TSH on the intracellular pH of porcine thyroid cells in suspension. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY 13: pp. 19-23. (1994)
 3. Szabo J, Foris G, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G, Sztojka I, Leovey A. Parameters of respiratory arachidonic acid metabolism in polymorphonuclear granulocytes from patients with various thyroid diseases. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES 104:(2) pp. 172-176. (1996)
- IF:0.961**
4. Nagy E, Mezosi E, Leovey A. A pajzsmirigy betegségeinek molekuláris biológiája. ORVOSI HETILAP 137:(11) pp. 563-568. (1996)
 5. Boda J, Paragh G, Szabo J, Mezosi E, Nagy E. Lipoprotein (a) vizsgálatok pajzsmirigybetegségekben. ORVOSI HETILAP 138:(Suppl 2.) pp. 2307-2309. (1997)
 6. Berczi C, Mezősi E, Lukács G, Balázs G. A preoperatív lokalizációs eljárások jelentősége a primer hyperparathyreosis miatt végzett parathyreoidectomiákban. MAGYAR SEBÉSZET 50:(4) pp. 195-198. (1997)

7. Szabo J, Foris G, Keresztes T, Csabina S, Varga Z, Bako G, Mezosi E, Nagy E, Paragh G, Leovey A. Heterogeneous signal pathways through TSH receptors in porcine thyroid cells following stimulation with Graves' immunoglobulin G. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 139:(3) pp. 355-358. (1998)

IF:2.101

8. Nagy V, Mezosi E, Burch HB, Koncz A, Zilahi Z, Bundik Z, Leovey A. Az endocrin ophthalmopathia patogenezise: új orbita-autoantigén azonosítása nyúlban termelt TSH-receptor elleni antitestekkel. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 52: pp. 281-284. (1999)
9. Mohácsi A, Nagy E, Varga Z, Sályi Á, Mezősi E, Leövey A. A szérum endotelin-1 koncentrációjának vizsgálata pajzsmirigybetegekben. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 52:(3) pp. 273-276. (1999)
10. Gyory F, Lukacs G, Juhasz F, Mezosi E, Szakall S, Vegh T, Math J, Balazs G. Surgically treated Hashimoto's thyroiditis. ACTA CHIRURGICA HUNGARICA 38:(3-4) pp. 243-247. (1999)

Q4

11. Berczi C, Mezősi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukács G, Balázs G. A Technetium-99m-sestamibi és Technetium-99m-pertechnetate szcintigráfia jelentősége a primer hyperparathyreosis preoperatív diagnosztikájában. MAGYAR RADIOLÓGIA 73:(1) pp. 13-17. (1999)
12. Nagy EV, Toth J, Kaldi I, Damjanovich J, Mezosi E, Lenkey A, Toth L, Szabo J, Karanyi Z, Leovey A. Graves' ophthalmopathy: eye muscle involvement in patients with diplopia. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 142:(6) pp. 591-597. (2000)

Q1, IF:2.315

13. Mezosi E, Molnar I, Jakab A, Balogh E, Karanyi Z, Pakozdy Z, Nagy P, Gyory F, Szabo J, Bajnok L, Leovey A, Kakuk G, Nagy EV. Prevalence of iodine deficiency and goitre during pregnancy in east Hungary. EUROPEAN JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 143:(4) pp. 479-483. (2000)

Q1, IF:2.315

14. Wang SH, Bretz JD, Phelps E, Mezosi E, Arscott PL, Utsugi S, Baker JR. A unique combination of inflammatory cytokines enhances apoptosis of thyroid follicular cells and transforms nondestructive to destructive thyroiditis in experimental autoimmune thyroiditis. JOURNAL OF IMMUNOLOGY 168:(5) pp. 2470-2474. (2002)

Q1, IF:7.014

15. Mezosi E, Yamazaki H, Bretz JD, Wang SH, Arscott PL, Utsugi S, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Aberrant apoptosis in thyroid epithelial cells from goiter nodules. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 87:(9) pp. 4264-4272. (2002)

Q1, IF:5.199

16. Bretz JD, Mezosi E, Giordano TJ, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Inflammatory cytokine regulation of TRAIL-mediated apoptosis in thyroid epithelial cells. CELL DEATH AND DIFFERENTIATION 9:(3) pp. 274-286. (2002)
Megosztott elsőszereplőség Bretz JD és Mezosi E között

Q1, IF:5.701

17. Berczi C, Mezosi E, Galuska L, Varga J, Bajnok L, Lukacs G, Balazs G. Technetium-99m-sestamibi/pertechnetate subtraction scintigraphy vs ultrasonography for preoperative localization in primary hyperparathyroidism. EUROPEAN RADIOLOGY 12:(3) pp. 605-609. (2002)

Q1, IF:1.37

18. Gazdag A, Mezősi E, Nagy VE. A tartós hypocalcaemia klinikuma, differenciáldiagnózisa és kezelése. APPENDIX (EGER) 5:(3-4) pp. 69-76. (2003)

19. Wang SH, Mezosi E, Wolf JM, Cao ZY, Utsugi S, Gauger PG, Doherty GM, Baker JR. IFN gamma sensitization to TRAIL-induced apoptosis in human thyroid carcinoma cells by upregulating Bak expression. ONCOGENE 23:(4) pp. 928-935. (2004)

Q1, IF:6.318

20. Mezosi E, Wang SH, Utsugi S, Bajnok L, Bretz JD, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Interleukin-1 beta and tumor necrosis factor (TNF)-alpha sensitize human thyroid epithelial cells to TNF-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis through increases in procaspase-7 and bid, and the down-regulation of p44/42 mitogen-activated protein kinase activity. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 89:(1) pp. 250-257. (2004)

Q1, IF:5.778

21. Nemes O, Rostás T, Mezősi E, Bajnok L, Nemes J. Terápiarezisztens hypertóniát okozó arteria renalis stenosis kezelése angioplasticával és stent implantációval: esetbemutató. HYPERTONIA ÉS NEPHROLOGIA 9:(2) pp. 119-124. (2005)

22. Mezosi E, Szabo J, Nagy EV, Borbely A, Varga E, Paragh G, Varga Z. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes. JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY 185:(1) pp. 121-129. (2005)

Q1, IF:3.059

23. Mezosi E, Wang SH, Utsugi S, Bajnok L, Bretz JD, Gauger PG, Thompson NW, Baker JR. Induction and regulation of Fas-mediated apoptosis in human thyroid epithelial cells. MOLECULAR ENDOCRINOLOGY 19:(3) pp. 804-811. (2005)

Q1, IF:5.807

24. Kovács T, Mezősi E, Kovács P, Jenei Z, Nagy E. Differenciál-diagnosztikai dilemmák primer hyperaldosteronizmusban: Esetismertetés. APPENDIX (EGER) 6:(1-2) pp. 19-23. (2005)

25. Gyory F, Mezosi E, Szakall S, Bajnok L, Varga E, Borbely A, Gazdag A, Juhasz I, Lukacs G, Nagy EV. Establishment of the hu-PBL-SCID mouse model for the investigation of

thyroid cancer. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES 113:(7) pp. 359-364. (2005)

Q1, IF:1.882

26. Molnar Z, Szabo Z, Gazdag A, Jenei K, Jakab A, Mezosi E, Lenkey A, Boda J, Varga E, Karanyi Z, Major T, Poka R, Erdei A, Nagy EV. Pajzsmirigy és graviditás: a laboratóriumi paraméterek változása egészséges nőkben. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(2) pp. 114-119. (2006)

27. Hubina E, Czirják S, Görömbey Z, Julesz J, Kovács GL, Kovács L, Laczi F, Magony S, Mezősi E, Nemes O, Rácz K, Szabolcs I, Szigeti-Csucs N, Szucs N, Toth M, Goth M. A felnőttkori növekedési hormon-pótló kezelés 10 éves hazai tapasztalatai. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 59:(2) pp. 71-82. (2006)

28. Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Csongradi E, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. METABOLISM-CLINICAL AND EXPERIMENTAL 56:(11) pp. 1542-1549. (2007)

Q1, IF:2.647

29. Nagy Z, Nemes O, Rucz K, Keszthelyi Z, Bódis B, Karádi O, Bajnok L, Mezősi E. Propiltiouracil indukálta autoimmun kórképek. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 61:(3) pp. 220-223. (2008)

30. Bajnok L, Csongradi E, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of adiponectin to serum paraoxonase 1. ATHEROSCLEROSIS 197:(1) pp. 363-367. (2008)

Q1, IF:4.601

31. Bajnok L, Seres I, Varga Z, Jeges S, Peti A, Karanyi Z, Juhasz A, Csongradi E, Mezosi E, Nagy EV, Paragh G. Relationship of Serum Resistin Level to Traits of Metabolic Syndrome and Serum Paraoxonase 1 Activity in a Population with a Broad Range of Body Mass Index. EXPERIMENTAL AND CLINICAL ENDOCRINOLOGY & DIABETES 116:(10) pp. 592-599. (2008)

Q1, IF:1.896

32. Ujhelyi B, Erdei A, Galuska L, Varga J, Szabados L, Balazs E, Bodor M, Cseke B, Karanyi Z, Leovey A, Mezosi E, Burman KD, Berta A, Nagy EV. Retrobulbar 99mTc-diethylenetriamine-pentaacetic-acid uptake may predict the effectiveness of immunosuppressive therapy in Graves' ophthalmopathy. THYROID 19:(4) pp. 375-380. (2009)

Q1, IF:2.602

33. Rucz K, Bajnok L, Bódis B, Keszthelyi Z, Nagy Z, Nemes O, Mezősi E. A nem megfelelő TSH-szekréció szindrómáról három eset kapcsán. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 62:(5) pp. 404-409. (2009)

34. Peti A, Csiky B, Guth E, Kenyeres P, Varga Z, Seres I, Jenei Z, Juhasz M, Mezosi E, Paragh G, Kovacs GL, Bajnok L. Associations of Adiponectin with Paraonase 1 and sE-Selectin in Hemodialyzed Patients. KIDNEY AND BLOOD PRESSURE RESEARCH 32:(5) pp. 360-365. (2009)

Q2, IF:1.714

35. Mezősi E, Nemes O. A hypophysisadenomák kezelése. ORVOSI HETILAP 150:(39) pp. 1803-1810. (2009)

36. Bódis B, Tschürtz N, Mauer Z, Keszthelyi Z, Nagy Z, Kenyeres P, Mezősi E, Bajnok L. Az éhomi vércukorszint prediktív értéke a szénhidrátanyagcsere-zavarok előfordulása szempontjából. DIABETOLOGIA HUNGARICA 17:(2) pp. 151-158. (2009)

37. Mezősi E. Endokrin betegségek a terhesség alatt. MAGYAR NŐORVOSOK LAPJA 73:(3) pp. 141-147. (2010).

38. Mezősi E, Zámbo K, Bajnok L. Radiojód-kezelés nemző korú nőkben és férfiakban: fertilitás, terhesség, magzat, újszülött. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 63:(3) pp. 175-178. (2010)

39. Bajnok L, Mezősi E. A pajzsmirigybetegségek általános orvosi útmutatója. GRANUM: ORVOSI SZAKMAI FOLYÓIRAT 13:(3-4) pp. 33-38. (2010)

40. Szabados E, Toth K, Mezosi E. Use of octreotide in the treatment of chylopericardiu. HEART & LUNG 40:(6) pp. 574-575. (2011)

Q2, IF:1.036

41. Peti A, Csiky B, Guth E, Kenyeres P, Mezosi E, Kovacs GL, Bajnok L. Effect of Oxidative Stress in Hemodialysed Patients. E-JIFCC -THE ELECTRONIC JOURNAL OF THE INTERNATIONAL FEDERATION OF CLINICAL CHEMISTRY AND LABORATORY MEDICINE 22:(2) pp. 45-51. (2011)

Q2, IF:1.714

42. Nemes O, Csiszár A, Rucz K, Bajnok L, Bódis B, Gulyás E, Tarjányi Z, Nagy Z, Dóczy T, Mezősi E. Hypophysisadenomás betegek gondozásával szerzett tapasztalataink. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 64:(5) pp. 273-278. (2011)

43. Nemes O, Mezősi E. Szomatostatinreceptor-ligandok helye az acromegalia kezelésében. ORVOSI HETILAP 152:(18) pp. 715-721. (2011)

Q3

44. Samson L, Czegeny I, Mezosi E, Erdei A, Bodor M, Cseke B, Burman KD, Nagy EV. Addition of chlorine during water purification reduces iodine content of drinking water and contributes to iodine deficiency. JOURNAL OF ENDOCRINOLOGICAL INVESTIGATION 35:(1) pp. 21-24. (2012)

Q2, IF:1.654

45. Mezosi E, Bajnok L, Toth K. A szív mint endokrin szerv. ORVOSI HETILAP 153:(51) pp. 2041-2047. (2012)

Q3

46. Papp J, Sándor B, Vámos Z, Botor D, Tóth A, Rábai M, Kenyeres P, Cséplő P, Juricskay I, Mezősi E, Koller Á, Tóth K. Antiplatelet effect of acetylsalicylic acid, metamizole and their combination: in vitro and in vivo comparisons. CLINICAL HEMORHEOLOGY AND MICROCIRCULATION 56:(1) pp. 1-12. (2014)

Q2, IF:2.242

47. Gáspár B, Bódis B, Nemes O, Szujó S, Bajnok L, Mezősi E. A hyponatraemia előfordulása és okai egy belgyógyászati-endokrinológiai osztály kétéves beteganyagában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 67: pp. 399-405. (2014)

48. Melmed S, Popovic V, Bidlingmaier M, Mercado M, Van Der Lely AJ, Biermasz N, Bolanowski M, Coculescu M, Schopohl J, Racz K, Glaser B, Goth M, Greenman Y, Trainer P, Mezosi E, Shimon I, Giustina A, Korbonits M, Bronstein MD, Kleinberg D, Teichman S, Gliko-Kabir I, Mamluk R, Haviv A, Strasburger C. Safety and Efficacy of Oral Octreotide in Acromegaly: Results of a Multicenter Phase III Trial. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 100:(4) pp. 1699-1708. (2015)

Q1, IF:5.455

49. Mangel L, Laszlo Z, Varga Z, Sebestyen Z, Szappanos S, Locsei Z, Mezosi E, Horvath OP, Battyani I, Zemplyeni A, Foldi I, Kollar L. Hasüregi daganatáttétek stereotaxiás sugárkezelése egy ülésben: Beszámoló az első hazai, koponyán kívüli sugársebészeti beavatkozásról. ORVOSI HETILAP 156:(39) pp. 1593-1599. (2015)

Q3

50. Labadi A, Grassi ES, Gellen B, Kleinau G, Biebermann H, Ruzsa B, Gelmini G, Rideg O, Miseta A, Kovacs GL, Patocs A, Felszeghy E, Nagy EV, Mezosi E, Persani L. Loss-of-Function Variants in a Hungarian Cohort Reveal Structural Insights on TSH Receptor Maturation and Signaling. JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM 100:(7) pp. E1039-E1045. (2015)

Q1, IF:5.455

51. Sárosi V, Balikó Z, Smuk G, László T, Szabó M, Ruzsics I, Mezősi E. The Frequency of EGFR Mutation in Lung Adenocarcinoma and the Efficacy of Tyrosine Kinase Inhibitor Therapy in a Hungarian Cohort of Patients. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 22:(4) pp. 755-761. (2016)

Q2, IF:1.736

52. Nemes O, Mezősi E. A tumorellenes kezelések hatása a hypophysis működésre. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 69:(2-3) pp. 117-122. (2016)

53. Hussein T, Mezosi E, Bodis B, Nemes O, Rucz K, Bajnok L. Renin- és aldosteronvizsgálat hypertóniás betegekben. ORVOSI HETILAP 157:(21) pp. 830-835. (2016)

Q4, IF:0.349

54. Bódis B, Várady E, Szukits S, Dezső D, Szabó VA, Nemes O, Rucz K, Kenyeres P, Mezősi E, Bajnok L. Az epicardiális zsírszövet, a májdenzitás és a Ca-score összefüggésének vizsgálata coronaria-CT-vizsgálaton átesett betegeken. METABOLIZMUS 4: p. 255. (2016)

55. Miko E, Meggyes M, Doba K, Farkas N, Bogar B, Barakonyi A, Szereday L, Szekeres-Bartho J, Mezosi E. Characteristics of peripheral blood NK and NKT-like cells in euthyroid and subclinical hypothyroid women with thyroid autoimmunity experiencing reproductive failure. JOURNAL OF REPRODUCTIVE IMMUNOLOGY 124: pp. 62-70. (2017)

Q1, IF:2.798

10.4.2. KÖNYVFEJEZETEK

1. Mezősi E, Szücs S, Sárközi S, Fórizs E, Szabó J, Leövey A. The effect of anti-microsomal antibodies on thyroid peroxidase activity. In: Deckart HF, Strehlau E (szerk.) New Aspects in Thyroid Diseases. Berlin; New York: De Gruyter Verlag, 1992. pp. 15-24.
2. Forizs E, Penyige A, Jenei Z, Fulop T, Szabo J, Mezosi E, Seres I, Leovey A. Guanyl nucleotide regulatory proteins and GTP-ase activity in normal and hyperthyroid human thyroid tissue and polymorphonuclear granulocytes. In: Deckart HF, Strehlau E (szerk.) New Aspects in Thyroid Diseases. Berlin; New York: De Gruyter Verlag, 1992. pp. 53-60.
3. Bako G, Nagy E, Forizs E, Szabo J, Karanyi Zs, Mezosi E, Leovey A. Changes of level of thyroid autoantibodies (TBII, TSAb, anti-HTG, anti-TPO) during metimazole treatment of patients with Basedow's disease. In: Reinwein D, Weinheimer B (szerk.) Schilddrüse. Therapie der Hyperthyreose. Berlin; New York: Walter de Gruyter, 1994. pp. 85-90.
4. Szabó J, Seres I, Mezősi E, Varga Zs, Nagy E, Paragh Gy, Leövey A. The effect of thyroid dysfunction on the cytosolic free calcium concentration of human polymorphonuclear granulocytes. In: Braverman LE (szerk.) Thyroid and Trace Elements: 6th Thyroid Symposium. Oxford: Wiley-Blackwell Publishing Ltd., 1996. pp. 271-274.
5. Mezősi E. Idiopathiás hypercalciuria (esettanulmány). In: Kakuk Gy, Kárpáti I (szerk.) Nephrologia. 494. p. Debrecen, Magyarország: Airport Travel Kft. 1999. pp.71-74.
6. Mezősi E. Terhesség és endokrin kórképek. In: Leövey A (szerk.) A klinikai endokrinológia és anyagcsere-betegségek kézikönyve. 1054 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2001. pp. 530-535.
7. Nagy EV, Mezősi E. Krízisállapotok az endokrinológiában. In: Balogh S, Morva L (szerk.) 25 éves az Alapszintű Sürgősségi Ellátási Munkacsoport. Budapest, Magyarország: Aftalion Kiadó, 2003. pp. 331-341.
8. Mezősi E. Daganatos betegségek és a vese. In: Kakuk György (szerk.) Klinikai nephrologia: a vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve. 1201 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2004. pp. 1056-1066.
9. Mezősi E. Fontosabb endocrin betegségek időskorban. In: Hazafi Klára, Székely Miklós (szerk.) Gerontológia, geriátria. 205 p. Pécs: PTE OEKK ETK, 2007. pp. 103-108.

10. Kovács GL, Toldy E, Lőcsei Z, Mezősi E. Endokrinológiai laboratóriumi vizsgálatok. In: Debreczeni L, Kovacs GL (szerk.) Gyakorlati laboratóriumi medicina. 537 p. Budapest: Literatura Medica Kiadó Kft., 2008. pp. 397-424.
11. Mezősi E A PCO kezelése – a meddőség kezelése – metformin In: Lakatos Péter, Speer Gábor (szerk.) Policisztás ovarium szindróma: gyakorlati útmutató. Budapest: Semmelweis Kiadó, 2009. pp. 83-85.
12. Mezősi E, Kőszegi T. A fehérjék mint neuroendokrin hormonok a klinikai laboratóriumi kutatásokban. In: Ludány Andrea (szerk.) A fehérjekutatás modern módszertana. Budapest: Medicina Könyvkiadó, 2011. pp. 341-346.
13. Mezősi E, Komoly S. Anyagcsere-, endokrin- és egyéb alapbetegségekhez társuló neuropátiák. In: Csernus Valér, Kállai János, Komoly Sámuel (szerk.) Emberi életfolyamatok idegi szabályozása – a neurontól a viselkedésig. Interdiszciplináris tananyag az idegrendszer felépítése, működése és klinikuma témáiban orvostanhallgatók, egészség- és élettudományi képzésben résztvevők számára Magyarországon. Pécs: Dialóg Campus Kiadó, 2016. pp. 219-234.
14. Mezősi E. A hypophysis betegségei In: Tulassay Z (szerk.) Klinikai belgyógyászat. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2017. 675-681.
15. Mezősi E. Endokrin kórképek és terhesség. In: Leövey A, Nagy VE, Paragh Gy, Rác K (szerk.) Az endokrin és anyagcsere-betegségek gyakorlati kézikönyve. 832 p. Budapest: Medicina Könyvkiadó Zrt., 2017. pp. 416-428.

Mezősi Emese tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2019.03.25)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	69	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	37	577	664
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	1	7	7
szakcikk, magyar nyelvű	---	25	2	3
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	5	3	3
rövid közlemény	---	1	0	0
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	20	---	---	---
idegen nyelvű	---	5	2	4
magyar nyelvű	---	7	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	8	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	1	---	0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	8	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	82	591	681
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	90	---	591	681
V. További tudományos művek	11	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	9	0	0
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	2	0	0
Ötlet, szabadalmak	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	0	---	0	0
Összes hivatkozás¹	---	---	591	681
Hirsch index⁶	17	---	---	---
g index⁶	29	---	---	---

Speciális tudásmetriai adatok	Szám	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	14	185
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	15	29
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (2003) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	48	342
Az utolsó 10 év (2009 - 2019) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	33	119
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	79	11,6%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	269
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	5	2164

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja
4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben
5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe
6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója
7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé
n.a. = nincs adat

Készült: 2019. március 25. 10:28