

Dr. Mezősi Emese

Endokrin diagnosztikai és prognosztikai faktorok klinikai alkalmazhatósága – útban a személyre szabott medicina felé

MTA Doktori Értekezés (2019) véleményezése

Az értekezés tagolása nem a szokásos szerkezetű. Az igen rövid bevezetést követően négy egymástól jól elkülöníthető részben foglalkozik a Graves-Basedow kórban, a differenciált pajzsmirigy rákban szenvedő, a kritikus állapotú és a koponya traumán átesett betegek endokrin prognosztikai tényezőinek vizsgálatával. Mind a négy rész külön részletezi a célkitűzéseket, a vizsgálatok módszertanát, eredményeit és értékeli az eredményeket. Ez a nem szokásos szerkezet jól szolgálja a szerteágazó vizsgálatok áttekinthetőségét.

Kétoldalas rövidítések jegyzékét követően az értekezés érdemi része 107 oldalt tesz ki, melyet egy 34 oldalas irodalomjegyzék zár le. Az értekezés összességében logikusan felépített, gondosan szerkesztett, gördülékeny stílusú, olvasmányos, gyakorlatilag mentes a tipográfiai hibáktól. A szakkifejezéseket, rövidítéseket az akadémiai ajánlásoknak megfelelően használja. Az egyetlen – a bíráló által felfedezett - nevezéktani hiba a Graves-Basedow-kór nem egységes használata, időnként Basedow kórként, időnként Graves-Basedow kórként van feltüntetve a kórkép. A táblázatok jól áttekinthetőek, az ábrák világosak, néhány ábrán angol nyelvű kifejezések vannak keverve a magyar címmel és feliratokkal, - vélhetőleg a megjelent publikációból származóan -, de ez nem zavarja az ábrák érthetőségét.

Az értekezés szerkezetének megfelelően az értekezésről írt véleményezés is a négyes tagolást követi.

1, A prognosztikai tényezők Graves-Basedow-kórban fejezet tizenegy oldalon keresztül két, a pajzsmirigy betegekkel foglalkozó klinikusok számára kiemelten fontos kérdésre próbál választ adni: arra, hogy kinél várható a hyperthyreosis kiújulása és mi várható a betegség terápiajában a radiojód kezeléstől. A kérdésekre két klinikai vizsgálat eredményei alapján ad választ a szerző.

A fejezet bevezetése röviden és áttekinthetően összefoglalja a pajzsmirigy betegek ellátásának nemzetközi gyakorlatát, ezzel támasztva alá a vizsgálatok célkitűzéseinek fontosságát. A vizsgált betegpopuláció és az alkalmazott mérési módszerek korszerűek, alkalmasak a feltett kérdés megválaszolására. Az eredményekből levont következtetések mértéktartóak.

A Graves-Basedow-kórral foglalkozó rész vizsgálatai kapcsán kérdésként merülhet fel:

a, Vajon a csak thyreostatikumot és a kombinált kezelést kapó (thyreostaticum + L-thyroxin) csoportok közötti recidíva különbséget magyarázhatja-e a két csoportban a göbös pajzsmiriggyel bíró betegek számának különbözősége.

b, Nagyobb volt-e a csak thyreostatikumot kapó csoportban a göbös és/vagy 1 cm-nél nagyobb göbvel bíró betegek aránya? Illetve a pajzsmirigy göbök mérete hatással volt-e a recidíva esélyére?

c, Lehetséges-e, hogy a radiojód kezelés hatékonyságának és a számított izotóp dózisonak az összefüggését, a korábbi adatoktól különböző mértékű sikerességi rátát, a betegek pajzsmirigy működésében a kezelés pillanatában fennálló különbség befolyásolta? Erre vonatkozó adat nem olvasható az értekezésben.

Összességében a fejezet felépítése logikus, megállapításai az eredmények tükrében megalapozottak és olyan, évtizedek óta fennálló tudományos viták eldöntésében jelenthetnek komoly érvet, mint mi befolyásolja a Graves-Basedow-kór kiújulását, milyen kezelést adjunk Graves-Basedow-kórban és mennyi legyen az alkalmazott jódiotóp mennyisége.

2, A differenciált pajzsmirigyrák diagnosztikai és prognosztikai tényezőinek vizsgálata fejezetben 40 oldalon keresztül foglalkozik az értekezés három kifejezetten gyakorlati kérdéssel.

a, a más betegségekben használt ^{99m}Tc -MIBI és ^{99m}Tc -pertechnetát szcintigráfia használható-e a pajzsmirigy göbök differenciál diagnosztikájában

b, hogy használható fel a differenciált pajzsmirigyrák nagy dózisű radiojód kezelése után végzett SPECT/CT a betegség kimenetelének előrejelzésében

c, a thyreoglobulin hogy használható fel a differenciált pajzsmirigy tumorban szenvedő betegek prognosztikájában

A fejezet bevezetése széleskörű irodalmi kitekintést nyújt. A már ismert prognosztikai tényezők és a terápiára adott válasz értékelésének teljes körű irodalmi ismertetését tartalmazza ez a rész. Tekintettel a téma fontosságára szerencsés lett volna az egymással ellentmondó irodalmi adatok bővebb ismertetése és a jelölt állásfoglalása néhány esetben. Például téves következtetésre adhat okot csupán egyetlen irodalmi adat citálása mellett, ellenpont nélkül, idézni azt az irodalmi adatot, hogy „a differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegek 15 %-ában jogosult kiterjedt, agresszív tumorelles kezelés” (24. oldal)

Talán indokolt lett volna bővebben foglalkozni a genetikai vizsgálatok szerepével pajzsmirigy tumorok prognosztikájában, bár ez közvetlenül nem témája az értekezésnek, de napjainkban ez az egyik legforrongóbb témája a differenciált pajzsmirigy tumorok prognosztikai tényezőinek kutatásában.

A metodika részben leírt laboratóriumi meghatározások és statisztikai módszerek megfelelőek a feltett kérdések megválaszolására. A vizsgált betegpopuláció nagy száma és a követési idő jól jelzi a jelölt kiemelkedő szerepét a differenciált pajzsmirigy rákban szenvedő betegek kezelésében.

Az eredmények részben a thyreoglobulin és a MIBI vizsgálat használhatóságát a diagnosztikában jól és színesen dokumentáltan bizonyította a szerző.

A nagy dózisú radiojód kezelést követően végzett SPECT/CT prognosztikai szerepének elemzése talán az egyik legkiemelkedőbb része az értekezésnek. Gyakorlati jelentőségét a fejezetnek tovább növeli, hogy az eredményeket a nagy nemzetközi ajánlások adataival közvetlenül is összehasonlítja, és ezekhez képest adja meg a módszer gyakorlati használhatóságát.

A thyreoglobulin a pajzsmirigyrák kezelésében jelenleg is a betegek követésének az egyik legfontosabb eszköze a gyakorlatban, ezt a gyakorlatot erősíti meg a jelölt vizsgálata is. A posztterápiás SPECT/CT-t is egyre elterjedtebben használják a rizikó klasszifikációban Magyarországon. Azonban a ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfia, mint új vizsgálati módszer a hideg göbök elkülönítésében jelenleg nem a mindennapi gyakorlat része.

Kérésem, hogy indokoltnak tartja-e saját meggyőző eredményei alapján a módszer bevezetését a mindennapi gyakorlatban?

3, A harmadik részében a dolgozatnak a LC-MC módszerrel mért kortizol prognosztikai szerepét vizsgálta kritikus állapotú betegekben. Ez a fejezet is igazolja a jelölt széles körű tudományos érdeklődését. Új mérési módszerrel, nagyszámú kritikus állapotú beteg követésével vont le következtetéseit. Amellett, hogy az új mérési módszerrel a szabad kortizol szint, a klasszikus halálozási kockázat felmérésekkel azonos hatékonyságú kockázati tényezőnek bizonyult, vizsgálata új elméleti kérdéseket is felvetett. Eredményei alapján kérdéses, hogy vajon indokolt-e a kritikus állapotú betegekben, a feltételezett relatív mellékvese elégtelenség miatt nagy dózisú hidrokortizont adni.

Kérdésem, hogy a betegek hány százalékában találtak a normál tartományba eső szabadkortizol értéket, volt-e ilyen betegcsoport és hogy alakult az ő túlélésük.

4, Az utolsó fejezet a poszttraumás hypophysiselégtelenség kialakulásának előrejelzésével foglalkozik. A téma rövid, de átfogó áttekintését követően ismerteti a célkitűzéseket és a több mint öt éves vizsgálat során bevont 126 koponyasérülésen átesett beteg adatait. A minden szempontból megfelelő endokrin vizsgálatokkal megdöbbentően nagy arányban, 57 %-ban talált hormon-hiányt a betegek követése során. Külön említést érdemel a hosszú távú követés eredménye, ami a világon az elsők között írta le, hogy egy évvel a trauma után is kialakulhat új hormon hiány, de a már diagnosztizált hiány is spontán megoldódhat, ezért az egy éven túli követése is indokolt a súlyos sérültek és a klinikai tüneteket mutató betegekben.

Az értekezésben leírt vizsgálatok új tudományos eredményei:

1. Graves-Basedow kór által okozott hyperthyreosisban recidíva rizikófaktora a 40 évnél fiatalabb életkor, a fennálló endokrin orbitopathia és a társuló autoimmun betegség. Ugyanakkor nem befolyásolja a kiújulás valószínűségét a két évet meghaladó thyreostatikus kezelés, a nem, a pajzsmirigy göbössége, és a negatív TRAK titer.
2. Basedow kórban a pajzsmirigy tömeg a szükséges radiojód aktivitás közötti összefüggés nem lineáris, egyéni dózisszámítással, nagy golyvák esetén is kielégítő terápiás eredmény érhető el.
3. A ^{99m}Tc-MIBI szcintigráfia hatékonyan alkalmazható a differenciált pajzsmirigy rák diagnosztikájában, a nagy MIBI felvétel valószínűsíti, az alacsony felvétel gyakorlatilag kizárja azt.
4. A radiojód kezelés során végzett SPECT/CT jobb diagnosztikus pontossággal rendelkezik, mint a ma rutinszerűen használt rizikóbecslő algoritmusok.
5. A differenciált pajzsmirigy rákban szenvedő betegek követése során a nem stimulált thyreoglobulin érték prognosztikai értéke jobb, mint a posztoperatív stimulált értéknek.
6. Az új LC-MS módszerrel meghatározott kortizol értékek használható prognosztikai markerek kritikus állapotú betegek halálzásának előrejelzésében.
7. Traumás agysérülést követően az adenohipophysis elégtelenség gyakorisága jelentősen meghaladja az irodalomban leírtat, éppúgy, mint az egy éven túli endokrin eltérések gyakoriságát, ezért traumás agysérülést elszenvedett betegek endokrin szűrése és követése indokolt.

Összefoglalva: A jelölt értekezésének témáját adó vizsgálatok eredményei nagyrészt nemzetközileg elismert tudományos folyóiratokban jelentek meg, melyekben zömmel első szerzőként szerepel. Az értekezés formai és tartalmi szempontból megfelel a Magyar Tudományos Akadémia támasztotta követelményeknek. Az értekezés tartalma valóban megfelel a címben kitűzött célnak és az endokrin betegségek széles spektrumában ad új gyakorlati információkat és útmutatást a betegségek jobb diagnosztikai megközelítéséhez és a prognózis meghatározásához.

Mindezek alapján javasolom Dr. Mezősi Emese doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását.

Dr. Takács István
egyetemi tanár, az MTA doktora