

Válasz Prof. Dr. Lakatos Péter bírálataira

Nagyon köszönöm, hogy Professzor Úr elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát, köszönöm dicsérő szavait, támogatását. Kérdéseire a következőket tudom válaszolni:

- 1. Basedow-Graves kór esetében a 24 órás jódfelvétel rutinszerű mérése nem javítaná-e az ezt követő radiojód kezelés hatékonyságát?*
- 2. Azt írja az értekezésben, hogy a jódfelvétel kinetikája változó volt. Ezért is kérdezem, miért nem mérte a 24 órás értéket?*

A radiojód kezelés hatékonyságát vizsgáló tanulmányunkban minden esetben megmértük a 24 órás és a késői (5-7 napos) jódfelvételi értéket és ebből kiszámoltuk az effektív felezési időt, ami valóban széles határok között mozgott (2,3-7,6 nap). Eredetileg a Marinelli képletet használtuk a beadandó aktivitás számolásához. A képletben a maximális (24 órás) jódfelvételi érték külön is szerepel, de ez fontos paraméter az effektív felezési idő számításánál is. Azokban a vizsgálatokban, amikor a jódfelvételt több ponton is ellenőrizték, és megnézték azt, hogy a görbe alatti terület melyik időpontban mért értékkel korrelál a legjobban, a jódforgalom leginkább a 7. napos felvételi értékkel volt becsülhető. A 7. napos felvételi érték ezért a képletben a maximális felvételt és az effektív felezési időt helyettesíti. A lehetőségre egyébként az egyik bíráló hívta fel a figyelmet, de erre vonatkozóan korábban már volt irodalmi közlés (*Bockisch A és mtsai Journal of Nuclear Medicine. 1993;34(10):1632-1638.*). A tanulmányban mi is ellenőriztük, hogy hogyan korrelál a Marinelli-képlettel számolt 24 órás jódfelvételi értéket és effektív felezési időt tartalmazó aktivitás a csak a 7. napos felvételi értékkel számolt aktivitással, és rendkívül jó egyezést kaptunk ($r=0,99$).

- 3. Azt is írja, hogy a késői (5-7 napos) jódfelvétel mérése helyettesíti a 24 órásat. Ez igaz, de miért jó, hogy 24 óra helyett 5-7 nap múlva mérünk?*

A fentiek szerint a vizsgálatban még mértük a 24 órás értéket, az adatok alapján a későbbi klinikai gyakorlat számára már csak a 7. napos felvételi érték meghatározását javasoltuk, mert így lényegesen egyszerűbbé vált a dózisszámolás kivitelezése és a betegeknek kevesebb alkalommal kellett megjelenni. A 24 órás felvételi érték mérését elhagytuk, ilyen értelemben nem helyettesítettük, hanem két mérés helyett csak egyet végeztünk a későbbiekben (a tanulmányban még nem). A jódforgalom becslése egyetlen felvételi értékkel annál pontosabb, minél később történik ez a mérés, ezért nem a 24 órás, hanem a 7 napos mérési időpontot választottuk.

4. Miért nem ablatív dózist alkalmazott Basedow-Graves kórban, amely manapság sokak által elfogadott? Ráadásul, a 200 Gy elnyelt dózist javasolja alkalmazni. Nem lenne egyszerűbb ablatív dóziszról beszélni?

Az alacsony dózisú radiojód kezelés alapelve az volt, hogy csak a legszükségesebb dózist adjuk a sugárterhelés minimalizálása érdekében, de természetesen szeretnénk volna megőrizni a terápia hatékonyságát. Azt vizsgáltuk, hogy az individualizált kezelés dózisszámolás útján lehetővé teszi-e az elnyelt dózis csökkentését. Normál pajzsmirigy méret esetén 70 Gy elnyelt dózis is elegendő volt, nagyobb pajzsmirigy méret esetén azonban emelni kellett az elnyelt dózist 100 Gy-ig, hogy megfelelő hatékonyságot érjünk el. 200 Gy-t Basedow-Graves kórban nem adtunk, a cél nem a pajzsmirigy biztos elpusztítása, hanem lehetőség szerint az euthyreosis megfelelő arányú biztosítása volt, ezért nem ablatív dóziszról beszéltünk.

5. Basedow-Graves kórban – egyes adatok szerint – akár 15-20 évig is növekszik a hypothyreosisok száma akkor is, ha nem ablatív dózist alkalmazunk. Van erre vonatkozó saját adata?

Köszönöm szépen a megjegyzést, igen, ez az egyik fő érv a fix dózisú kezelést támogatók részéről, hogy csak idő kérdése és a betegek többsége úgyis hypothyreoid lesz. A publikált vizsgálat a Debreceni Egyetem I. sz. Belklinikán történt, ahol a későbbiekben már csak rövid ideig dolgoztam, így a betegek tartós követésére nem volt lehetőségünk, saját adattal nem rendelkezem. Fontosnak tartom, hogy irodalmi adatok szerint a radiojód kezelés után később sem lesz minden beteg hypothyreoid, a hypothyreosis arány azonban egyértelműen függ az alkalmazott radiojód dózistól. A kezeléssel járó sugárterhelés csökkentésének szempontja mellett az sem mindegy, hogy a későbbiekben a beteg teljes dózisú hormonpótlást igényel, vagy csak alacsonyabb adagú L-thyroxint szed. Az athyreotikus betegek egy része tartósan panaszos marad céltartományban lévő TSH mellett is, amit a pajzsmirigy hormon metabolizmusban szerepet játszó enzimek polimorfizmusával magyaráznak. Így a feleslegesen adott ablatív dózisú radiojód kezelés a nagyobb sugárterhelésen túl is hozzájárulhat a beteg életminőségének tartós csökkenéséhez.

6. A thyreostatikum és tiroxin együttes alkalmazása régi próbálkozás, sok közlemény született pro és kontra, de igazán meggyőző érv nincs ezen kezelési mód mellett, így az ajánlásokba is csak „mérsékelten” került bele vagy inkább nem is került bele. Mi a véleménye, a saját adatok függvényében javasolná ennek a terápiás módnak a szélesebb körű elterjesztését?

Abraham és mtsai csak prospektív randomizált vizsgálatokat tartalmazó meta-analízise a hosszútávú prognózist illetően nem mutatott előnyt a block-replace kezelés javára (*Abraham és mtsai Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 1. Art. No.: CD003420.*). A mellékhatások száma és a mellékhatás miatti elhagyás azonban szignifikánsan gyakoribb volt ebben a csoportban, ami nem meglepő annak alapján, hogy a mellékhatások jelentős része dózisfüggő, és a kombinált kezelésben részesülő betegek nagyobb tiroosztikus dózist kaptak. Egy 2020-ban megjelent, 20 vizsgálatot és 3242 beteg adatait szintetizáló vizsgálat azonban jobbnak találta a block-replace terápiás protokollt, RR:0,64 95% CI, 0.52 to 0.78 volt (*Shi H és mtsai. Clin Ther. 2020 S0149-2918(20)30061-8*). Ebben a tanulmányban azonban retrospektív kohorsz vizsgálatokat is figyelembe vettek. Számomra meggyőző volt Abraham és mtsai 2010-ben közzétett elemzése, és bár a mi kis esetszámú vizsgálatunk is mutatott előnyt a kombinált kezelés javára (2006-ban), a későbbiekben nem folytattam ezt a terápiás gyakorlatot. Ennek elsődleges oka a tiroosztikus gyógyszerek mellékhatásaitól való félelem. Bízom abban, hogy a jövőben ezen rendkívül gyakori és súlyos mellékhatás profillal rendelkező gyógyszerek mellett egyéb terápiás lehetőségek is meg fognak nyílni a Basedow-kór kezelésére. A kombinált kezelést jelenleg csak különleges esetekben javaslom, például kifejezetten ingadozó immunológiai aktivitás, gyorsan változó pajzsmirigy funkció esetén.

7. A 38. oldalon a differenciált pajzsmirigy daganatok rizikó besorolásában hiányzik a „bizonytalan” típusú válasz. Ez véletlen vagy tudatos?

A terápiás válasz meghatározása differenciált pajzsmirigy daganatokban némiképp módosult a 2015 végén közzétett amerikai irányelvben, ekkor került elfogadásra a bizonytalan terápiás válasz kategória. Abban az időben, amikor a poszterápiás SPECT/CT diagnosztikus szerepét vizsgáltuk, még csak 3 kategória létezett: a kiváló válasz, az inkomplett biokémiai válasz és az inkomplett strukturális válasz, ezért a közleményben még a korábbi definíciót használtuk a terápiás válasz meghatározására.

8. A MIBI pozitivitás PPV-jét benignus + malignus neopláziákban 100%-nak találta, de DTC-ben csak 43%-nak. A gyakorlatban akkor ezt a módszert miképpen gondolja használhatónak?

Egy adott módszer diagnosztikus értékét befolyásolja az a betegcsoport is, ahol alkalmazzuk. Tekintettel arra, hogy a diagnózis gold standard-je a szövettani vizsgálat, tanulmányunkban azok a betegek szerepeltek, akiknél a MIBI vizsgálat eredményétől akkor még függetlenül műtéti indikációt állítottunk fel. Ugyanakkor az ilyen tanulmányok inherens szelekciós hibával terheltek, hiszen nem történik vizsgálat egy válogatás nélküli betegcsoportban. A műtétre

küldött esetek között a rosszindulatú daganatok mellett jelentős számban follicularis adenomák is voltak. Az alapvető kérdés tehát az, hogy szeretnénk-e műtéttel eltávolítani a follicularis adenomákat is, vagy csak a malignus tumorokat akarjuk kiválasztani. Ha valamennyi benignus és malignus neoplasia műtéti indikációt képez (természetesen a műtét típus különböző lehet), akkor a MIBI pozitivitas alkalmas annak eldöntésére, hogy kit kell sebészetre küldeni. Ha viszont az a kérdés, hogy a differenciált pajzsmirigyarakokat válasszuk ki, akkor a magas érzékenység és NPV, de alacsonyabb fajlagosság és PPV alapján a MIBI negativitásnak van alapvető szerepe a döntésben. A gyakorlatban a MIBI szcintigráfia elvégzése a citológiai lelettel szoros kapcsolatban, elsősorban a bizonytalan dignitású göböknel, a follicularis neoplasiáknál jön szóba. A papillaris carcinomák citológiai vizsgálata lényegesen eredményesebb, és itt a molekuláris genetika is komoly segítséget tud adni. Follicularis carcinomák esetén jelenleg azonban nem rendelkezünk a BRAF-hoz hasonló diagnosztikus értékű rule-in teszttel. A fekete-fehér kategóriákban való gondolkodást tovább színezi az az általános biológiai jelenség, hogy a malignus tumorok malignitási potenciálja sem egyenlő mértékű. A legutóbbi patológiai klasszifikációban pontosan a follicularis neoplasiáknál jelent meg az adenomák és a carcinomák között egy bizonytalan malignitási potenciálú csoport.

9. A daganatos betegek esetében, 8 betegnél a SPECT-CT-n I-131-et fel nem vevő malignus szövetre derült fény. Kérdésem: ezek PET-CT-vel pozitívak voltak?

PET/CT vizsgálat csak 3 beteg esetében történt, ezek pozitívak volt.

10. A kritikus állapotú betegek esetében: a septikus és a szívelégtelen betegek kortizol értékében volt szignifikáns eltérés?

A szeptikus betegek felvételi összkortizol értékének mediánja 1152 nmol/l, a szívelégtelen betegeké 634 nmol/l, a szabad kortizol értéke szepszisben medián 179 nmol/l, szívelégtelenségben 12,7 nmol/l volt, mindkét esetben szignifikánsan magasabbak voltak a szepszisben mért kortizol szintek ($p=0.021$ és $p=0.023$).

11. Meg tud-e adni egy olyan, a módszerükkel mért szérum kortizol cut-off értéket, amelyet a napi gyakorlatban tudnánk alkalmazni, mint a szignifikánsan fokozott mortalitási kockázat markerét pl. intenzív osztályokon?

A kortizol koncentráció diagnosztikus értékét a mortalitás előrejelzésére ROC analízissel vizsgáltuk, az optimális cut-off értéket Youden's J statisztika segítségével állapítottuk meg. A felvételkor mért szabad kortizol optimális határértéke 28,2 nmol/l volt, (norm. tartomány: 1-8

nmol/l), amelynek érzékenysége 88,2%, fajlagossága 67,3%-nak adódott, a cut-off érték alatt és felett lévő betegek esélyhányadosa a 30 napos halálozás vonatkozásában 12,9-nek bizonyult. A ROC analízis során minden egyes értékhez meghatározható a szenzitivitás és specificitás; 10,6 nmol/l értékig senki sem halt meg (100% szenzitivitás), a fajlagosság azonban csak nagyon magas érték esetén vált 100%-ká, (725 nmol/l), bár már 100 nmol/l feletti értéknél lecsökkent a túlélési esély 20% alá. Az öszkortizol optimális cut-off értéke felvételnél 583,6 nmol/l volt, (norm. tartomány: 138-690 nmol/l), amelynek érzékenysége 100%, fajlagossága 46,9%. A 100% érzékenység azt jelenti, hogy senki sem halt meg abból a betegcsoportból, akiknek a felvételi öszkortizol értéke 583,6 nmol/l alatt volt. A felvételt követően 6 órával mért szabad kortizol és öszkortizol optimális diagnosztikai határértéke egyaránt magasabb volt: 51, ill. 886,5 nmol/l, közben pedig megváltozott a szenzitivitás/fajlagosság aránya: szabad kortizol esetében az érzékenység 62,5%, fajlagosság 84%, öszkortizolnál az érzékenység 57,1%, a fajlagosság 82,6% volt. Ha egy időpontban mért értéket kéne választani, akkor erre a legalkalmasabbnak a felvételnél mért szabad kortizol látszik. A realitás azonban az, hogy ennek rutinszerű meghatározása a közeljövőben nem valószínű.

Még egyszer nagyon köszönöm értekezésem mélyreható elemzését, értékes megjegyzéseit, támogató bírálatát és kérem a válaszok elfogadását.

Pécs, 2020. április 16.

Mezősi Emese