

# **A prognosztikai faktorok értékelése differenciált pajzsmirigyrákban**

**Ph.D. Tézis**

**Dr. Szujó Szabina**

*Doktori Iskola:*  
**Klinikai Orvostudományok**

*Doktori Program:*  
**Anyagcsere és endokrin megbetegedések klinikuma és  
pathobiokémiája**

*Program- és témavezető:*  
Prof. Dr. Mezősi Emese, PhD



**I.sz. Belgyógyászati Klinika  
Pécsi Tudományegyetem  
2019**

## 1. Bevezetés

A pajzsmirigy-rák incidenciája világszerte folyamatos növekedést mutatott az utóbbi évtizedekben. Ezen incidencia növekedéshez nagyban hozzájárulhatnak a nyaki ultrahang és az egyéb fejlett diagnosztikus képalkotó módszerek, melyekkel az okkult rákos megbetegedések nagyobb számban kerülnek felismerésre. Bár a fejlett képalkotó technikák alkalmazása korábbi és pontosabb diagnózist eredményez, túldiagnosztizáláshoz és túlkezeléshez is vezethet, melynek elkerüléséhez elengedhetetlen a terápiát igénylő magas kockázatú betegek elküönítése minazoktól, akik műtét után nem igényelnek radiojód kezelést, vagy egyáltalán nem igényelnek kezelést. A differenciált pajzsmirigy-rákos (DTC) betegek általában kedvező prognózissal és magas gyógyulási eséllyel rendelkeznek; azonban a betegek életen át tartó nyomon követésére van szükség a potenciálisan gyógyítható lokális recidívák és távoli metasztázisok miatt, melyek akár évtizedekkel később is előfordulhatnak. A hagyományos és hatékony kezelés magában foglalja a műtéti terápiát, melyet a pajzsmirigy remnant radiojód (RAI)-ablációja és a pajzsmirigy-stimuláló hormon (TSH) szuppresszív terápia követ. Napjainkban a műtétet követően történő remnant abláció univerzális alkalmazása vita tárgyát képezi és elsősorban az előrehaladott betegségre korlátozódik. Mindazonáltal, a radiojód terápia számos további előnnyel jár, pl. a detektálatlan maradék tumoros szövet elpusztítása és a normális pajzsmirigy szövet ablációja, melyek megkönnyítik a visszatérő betegség kimutatását a követés során. A poszterápiás  $^{131}\text{I}$  teljes-test szcintigráfia (WBS) vagy a foton emissziós computer tomográfia/computer tomográfia (SPECT/CT) révén kapott információ felfedheti a korábban nem diagnosztizált tumoros szöveteket. A DTC-ban szenvedő betegek műtét utáni és a követés időszaka alatti kezelése nagymértékben függ a kockázati besorolástól. Az Amerikai Pajzsmirigy Társaság (ATA 2009, 2015) és az Európai Pajzsmirigy Társaság (ETA 2006) különböző rizikóklasszifikációs rendszereket alkalmaz. A követés alatt a kezdeti terápiára adott válasz értékelése kiemelt fontossággal bír; a rizikó

csoportok a betegség lefolyása alatt változhatnak. A betegek reklasszifikációja a post-RAI képzőanyagokon alapul, melyek befolyásolják a betegség kezelését és a követés intenzitását. A jódt-refrakter, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus DTC, összehasonlítva más pajzsmirigyrák típusokkal, általában rossz prognózissal rendelkezik, mivel ezekben az esetekben a szokásos terápiás stratégiák kevésbé hatékonyak. Az oncocytaer follicularis pajzsmirigyrák (FTC) csökkent radiojód felvevő képességgel rendelkezik, ezért kevésbé reagál a radiojód terápiára. Az utóbbi években, a tirozin-kináz-inhibitorok (TKI) új lehetőségeket teremtenek a pajzsmirigyrákok kezelésében.

## **2. Célkitűzések**

Az elmúlt néhány évben az új európai és amerikai irányelvek jelentős változásokat eredményeztek a DTC rutinszerű kezelésében.

Céljaink a következők voltak:

- 1) a gyógyulási és a túlélési esélyek változásának elemzése az új irányelvek szerint kezelt hazai betegcsoportban.
- 2) az FTC és a papilláris pajzsmirigyrák (PTC) előfordulási arányának, a hisztológiai altípusoknak, a sebészeti beavatkozások, valamint a RAI kezelés és a külső sugárkezelés alkalmazásának meghatározása és értékelése a terápiás gyakorlatban.
- 3) a post-RAI SPECT/CT hatásának értékelése a DTC korai rizikó stratifikációjában.
- 4) a RAI-refrakter, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus pajzsmirigyrákos betegek körében használt tirozin-kináz-inhibitor, a sorafenib alkalmazásával kapcsolatos saját tapasztalataink értékelése.

### **3. A differenciált pajzsmirigyrák prevalenciája, kezelése és prognózisa egy nagy magyar betegcsoportban**

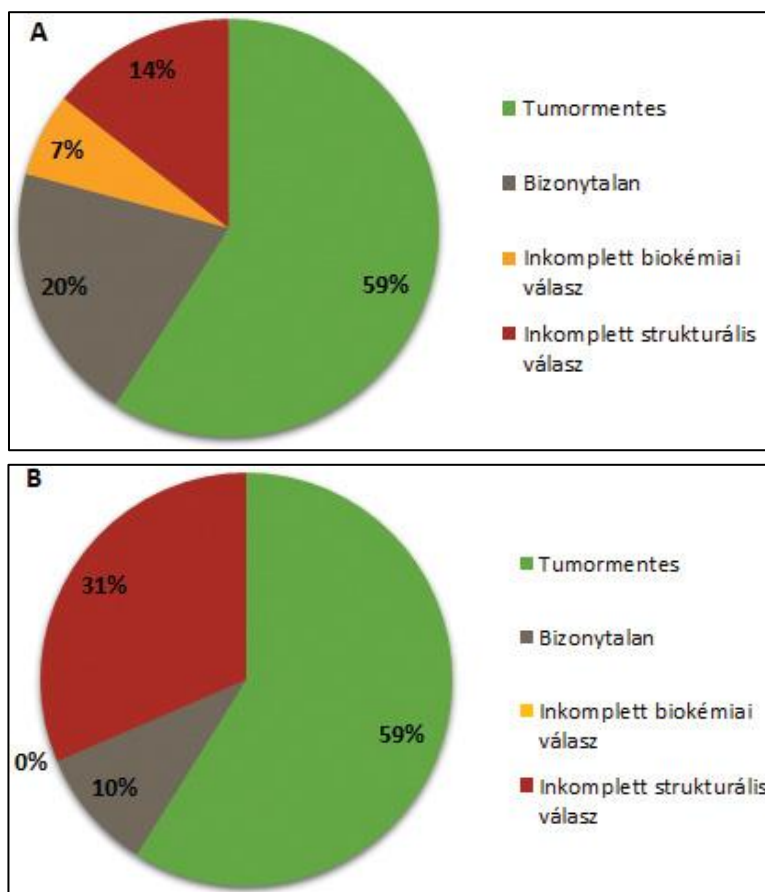
#### 3.1 Betegek és módszerek

A PTE KK I. Belgyógyászati Klinikájának Endokrinológia és Anyagszere Osztályán 2005. január 1-je és 2016. május 1-je közötti időintervallumban 380, differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő beteget kezeltünk, illetve gondoztunk (férfi és nő arány 74/306, medián életkor a diagnózis idején: 46 év {13–86 év}; medián követési idő: 55 hónap {0–144 hónap}). A TSH, thyreoglobulin (Tg) és a thyreoglobulin antitest (TgAb) meghatározást elektrokemilumineszcens assay-k {Elecsys® TSH assay, Elecsys® TG II assay, Elecsys® anti-TG assay (Roche)} segítségével végeztük. Az alacsony rizikójú, 45 évnél fiatalabb és nem agresszív szövettannal rendelkező betegek 1100 MBq dózissal, míg a többi beteg 3700 MBq dózissal RAI-kezelésben részesült. A statisztikai feldolgozást a Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA, verzió 22.0) alkalmazásával végeztük.

#### 3.2 Eredmények

Munkánkban retrospektíven elemeztük a PTE KK I. Belgyógyászati Klinikáján 2005. január 1-je és 2016. május 1-je között kezelt 380, DTC-ben szenvedő beteg adatait. A betegcsoportban a rosszabb prognózisú FTC előfordulási aránya 21% volt. A PTC-ben szenvedő betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak FTC-ben szenvedő társaiknál, és korábbi tumorstádiumban kerültek felismerésre. PTC esetén 35%-ban találtunk nyirokcsomó-, 4%-ban távoli áttétet, FTC-ben ez az arány 15% (N1), illetve 14% (M1) volt. Az irodalmi adatoknak megfelelően a PTC lényegesen gyakrabban adott nyirokcsomóáttétet, míg a távoli áttétképződés viszonylag ritka volt. A FTC 2 cm alatti tumorméret esetén a mi beteganyagunkban sem adott nyirokcsomó- vagy távoli metasztázist, azonban T2-es tumorstádiumtól fokozatosan nőtt a távoli áttétek előfordulási aránya. Betegeinket a 2018.

januártól módosult klinikai stádiumbeosztás alapján is értékeltük. Tekintettel arra, hogy az idősebb betegek prognózisa lényegesen rosszabb, korábban a 45 év alatti betegek távoli áttét esetén csak II-es klinikai stádiumba sorolódtak. Most az életkori határ 55 évre emelkedett, ez alapján a betegek jelentős része alacsonyabb klinikai stádiumba sorolódik. Műtét összesen 625 esetben történt. Egy inoperábilis, távoli metasztázissal is bíró betegnél nem volt sebészi beavatkozás, 191 esetben egy műtét, 150 betegnél két műtét, 24 esetben 3 műtét történt, 14 betegnél több mint 3 műtéti beavatkozásra volt szükség. Radiojódkezelésre összesen 542 alkalommal került sor, a PTC miatt gondozott betegek átlagosan 1,3, míg a FTC-s betegek 1,8 RAI-kezelésben részesültek. Külső sugárkezelés összesen 27 betegnél történt (17 papillaris, 10 follicularis carcinoma), primeren inoperábilis, tracheát, nyelöcsövet infiltráló daganat (9), inoperábilis lokális recidíva (5), kiterjedt mediastinalis nyirokcsomóáttétek (5), hilusi nyirokcsomóáttétek (2), csontáttétek (4) és agyi áttétek (2) miatt. A külső sugárkezelés indikációjának felállításakor fontos szempont volt, ha a daganat nem vette fel a radiojódot (primeren az oncocytaer carcinomák), vagy ismételt radiojódkezelés ellenére a betegség progrediált. A vizsgált beteganyagban 17 betegnél próbáltunk sorafenib (Nexavar) kezelést; az adatok értékelésekor parciális remissziót vagy stabil betegséget 6 esetben észleltünk, 4 beteg esetében a követési idő rövideje miatt nem volt mérhető a terápiás válasz, 7 beteget veszítettünk el. Egy esetben sikeres reindukciós kezelés történt sorafenibbel. 2016-ban PTC-ben a követett betegek (n = 264) 59%-a volt tumormentes, 20%-ban bizonytalan választ, 7%-ban inkomplett biokémiai választ és 14%-ban inkomplett strukturális választ diagnosztizáltunk, 6 beteg hunyt el. A FTC-ben szenvedő betegek (n = 73) 59%-a volt tumormentes, 10%-ban bizonytalan választ, 31%-ban residualis betegséget találtunk, a betegek 10%-át elveszítettük (1. ábra).



1. ábra - A 2016-os kezelési eredmények papillaris (A) és follicularis (B) carcinomában

### 3.3 Megbeszélés

Klinikánk endokrinológiai részlegén 2005 óta kezelünk és gondozunk nagyobb számban differenciált pajzsmirigyrákban szenvedő betegeket. Az egyetemek közül először nálunk vált lehetővé a nagy dózisu radiojódkezelés. A jelen munkánkban a betegek 11 éves gondozásának tapasztalatait foglaltuk össze. A PTC és FTC aránya arról tanúskodik, hogy a földrajzi régió továbbra is jódiányosnak tekinthető, mert a várhatónál nagyobb a follicularis carcinomák előfordulása. Jódiányos területen a rosszabb prognózisú DTC-k előfordulására kell számítani. Az irodalmi adatoknak megfelelően a PTC-k a 3. és 4. évtizedben fordultak elő, de sok a tizen- és huszonéves beteg is. A FTC-k az 5. és 6. évtizedben halmozódnak. A szövettani szubtypusok megoszlása általában megfelel az irodalmi adatoknak. A PTC-ben észlelhető korábbi T-stádium több tényezőnek tulajdonítható, egyrészt a T1-stádiumú tumorok jelentős részére más indikációval végzett műtét során, mellékleletként derült fény,

másrészt a PTC korán ad nyirokcsomóáttétet, így számos esetben a nyirokcsomóáttét hívta fel a figyelmet a primer tumorra. A nyirokcsomóáttétek gyakorisága a tumormérettel és tumorstádiummal folyamatosan nő, de már a T1-stádiumú PTC-k 8%-ában is volt nyirokcsomó-érintettség. FTC-ben ezzel ellentétben T1-stádiumban nem fordult elő sem nyirokcsomó-, sem távoli áttét. A 2 cm alatti FTC-k esetében ezért kiváló prognózisra lehet számítani. A FTC-ben 14%-ban távoli áttéttel kerültek felismerésre a betegek, ami a kezelés lehetőségeit erősen korlátozza. Amíg PTC-ben a micronodularis tüdőmetasztázisok jól reagáltak a nagy dózisú radiojódkezelésre, FTC-ben a távoli áttétek prognózisa hosszú távon sokkal kedvezőtlenebb, csak a betegség átmeneti stabilizálódására számíthatunk. Az irodalomban egyértelmű a 45 év alatti betegek jobb prognózisa. Napjainkban újdonságként hat az 55 éves cut-off érték bevezetésének javaslata. Munkánkban mind a 45, mind az 55 éves életkori határnak megfelelően vizsgáltuk a betegek klinikai stádiumát. Az életkori határérték emelésével a betegek jelentős része alacsonyabb rizikó csoportba sorolódott, ami a kezelés agresszivitásának csökkenéséhez vezethet. A hazai adatok közül Győry és mtsai 27 év beteganyagát feldolgozó, a betegség súlyosságát illetően hasonló munkája kínálkozik összevetésre. Bár a közvetlen összehasonlítás a terápiás válasz terminológiájának változása miatt is nehézkes, annyi megállapítható, hogy a DTC gyógyulásának esélyei nem javultak lényegesen az elmúlt két évtizedben, különösen az előrehaladott stádiumú FTC prognózisa rossz. Az áttétek idővel radiojódra refrakterré válnak. Gondozott betegeink között a későn diagnosztizált, előrehaladott tumorstádiummal bíró esetek viszonylag nagy számban fordultak elő. Fontos kiemelni a follicularis carcinomák magas arányát is, ami szintén prognózist meghatározó tényező. Úgy tűnik, a régióban nem az a probléma, hogy túl sok korai stádiumú microcarcinoma kerül felismerésre, hanem az, hogy számos esetben későn születik meg a diagnózis. Az előrehaladott tumorstádiumú, különösen a radiojódrefrakter esetek gyógyítására még ma is kevés az esély. A jövőben valószínűleg a sorafenibkezelés hozzájárulhat a

metasztatikus DTC-s betegek túlélésének javításához. Ez természetesen nem kérdőjelezi meg a kezelés radikalitásának csökkentését korai betegségstádiumban.

Elmondható, hogy a hazánkban is növekvő incidenciájú DTC összességében jó prognózisú betegség, ennek ellenére FTC-ben a betegek 31%-a, míg PTC-ben a betegek 14%-a nem volt tumormentessé tehető. A medián 55 hónapos követési idő alatt a betegségspecifikus halálozás FTC-ben 10%, PTC-ben pedig 2% volt.

#### **4. A differenciált pajzsmirigyrák nagy dózisú radiojód kezelése után végzett SPECT/CT szerepe a korai rizikó besorolásban**

##### 4.1. Betegek és módszerek

A tanulmányban 323 differenciált pajzsmirigy rákban szenvedő betegek adatait (Pécsi Tudományegyetem: 181 beteg; Debreceni Egyetem: 142 beteg) értékeltük az első radiojód kezelést követően {nő:férfi arány 246:77, medián életkor a diagnózis idején 46 (13-86) év}. Valamennyi beteg differenciált pajzsmirigy rákban szenvedett, 249 esetben papillaris rák, 74 betegnél follicularis carcinoma volt a diagnózis. Szövettannal igazolt nyirokcsomó áttétet 95 betegnél diagnosztizáltak, távoli áttét a radiojód kezelés előtt 12 betegnél volt ismert. Thyreoglobulin antitest pozitivitást 88 esetben észleltünk. Az alacsony rizikó csoportba 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. Négy-hat nappal a radiojód kezelést követően (1100-3700 MBq) valamennyi esetben történt planáris egésztest-szcintigráfia, valamint a nyakról és mellkasról SPECT/CT vizsgálat. A perzisztáló, vagy kiújuló betegség valószínűsége az ATA 2009-es és az ETA 2006-os irányelv szerint került értékelésre. A kiújulás valószínűségét újraértékeltek a SPECT/CT eredmények fényében is. A TSH, Tg és TgAb méréseket



elektrokemilumineszcens módszerrel végeztük (Pécsi Tudományegyetem: Elecsys® TSH assay, Elecsys® TG II assay, Elecsys® anti-TG assay {Roche}, Debreceni Egyetem: LIAISON®-Tg {DiaSorin SpA}, DYNOfest anti-Tg {BRAHMS Diagnostica GmbH} és Elecsys® anti-TG assay {Roche}). A statisztikai feldolgozást a Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA, verzió 22.0) alkalmazásával végeztük.

#### 4.2. Eredmények

A betegek 78,3%-ban a SCPECT/CT vizsgálat nem mutatott maradék tumort. 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 rizikócsoportba tartozó 138 betegből 91% tumormentesnek bizonyult, nyirokcsomó-, tüdő- és csontáttét 10, kettő és egy betegnél volt kimutatható. Az ATA szerinti közepes rizikócsoportba tartozó 159 esetből már csak 75% volt tumormentes. Nyirokcsomó áttét 35 esetben, tüdő-, csont- és egyéb áttét 8, ill. egy-egy esetben volt megállapítható. A postterápiás SPECT/CT minden negyedik betegnél maradék betegséget igazolt a közepes rizikócsoportban. Az ATA szerint magas rizikócsoportba sorolt 26 betegből csak 18% volt tumormentes. Nyolc betegnél radiojódot nem felvevő malignus szövetre derült fény. Ezekben az esetekben további vizsgálatok történtek (PET/CT, kontrasztanyaggal végzett CT illetve MR vizsgálat). 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 rizikócsoportba sorolódtak át. Azok a betegek pedig, akik korábban közepes vagy magas rizikócsoportba tartoztak, de kóros izotópfelvétel nem ábrázolódott a SPECT/CT-n, az alacsony kategóriába kerültek át (kivéve az agresszív szövettani típussal rendelkező betegeket) (1. táblázat).

1. táblázat - Az ATA rizikócsoporthoz való módosulása a SPECT/CT alapján

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

Íly módon 20 beteg magasabb, 95 beteg pedig alacsonyabb rizikócsoporthoz került, összesen 115 beteg (36,5%) besorolása változott a rizikócsoporthoz 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 rizikócsoporthozban 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 befolyásolja 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,  $p < 0,001$  (2. táblázat).

2. táblázat - Az ATA rizikócsoportok és a klinikai stádium módosulása a SPECT/CT alapján

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

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.

A rizikóbecslési módszerek és a SPECT/CT érzékenységét, fajlagosságát, pozitív, negatív prediktív értékét és diagnosztikus pontosságát 9-12 hónappal a radiojód kezelés után a 3. táblázat foglalja össze.

3. táblázat - A jelenleg használt rizikóbecslési módszerek és a SPECT/CT diagnosztikus értékének összehasonlítása egy évvel a radiojód kezelés után

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

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 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)

Valamennyi módszer elfogadható érzékenységgel és negatív prediktív értékkel rendelkezett a differenciált pajzsmirigy rák 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 rizikóbesorolási rendszerek és a SPECT/CT klinikai hasznosságát a követési idő végén a 4. táblázat tartalmazza.

4. táblázat - A jelenleg használt rizikóbecslési módszerek és a SPECT/CT diagnosztikus értékének összehasonlítása a követés végén (medián 37 hónap, n=315)

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

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 egy éves reklasszifikációt, ami szignifikánsan magasabb volt ( $p<0.01$ )

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

\*\*\* Az egy 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 ( $p<0.01$ ).

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 érzékenységében 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 re-klasszifikáció 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 (5. táblázat).

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

	<i>I</i>	<i>II</i>	<i>III</i>	<i>IV</i>
<i>ATA</i>	57,5	50,0	22,9	44,7
<i>ETA</i>	71,5	82,1	11,4	44,7
<i>ATAa SPECT/CT után</i>	75,2	67,9	74,3	68,4
<b><i>SPECT/CT</i></b>	<b>84,6</b>	<b>89,3</b>	<b>94,3</b>	<b>71,1</b>
<b><i>Egy éves reklasszifikáció</i></b>	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 betegség stádiumban. 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 ( $p < 0,001$ ).

#### 4.3. Megbeszélés

A DTC posztoperatív ellátása a betegek rizikóbecslésén alapul, ugyanakkor különböző rizikó klasszifikációs rendszereket használnak Amerikában, Európában és a világ más részein. 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. 148 beteg vizsgálata alapján a SPECT/CT az egésztest szcintigráfiához viszonyítva szignifikánsan csökkentette a fals pozitív eredmények arányát, egyidejűleg a betegek egyötödében pontosabban tudta meghatározni a kóros jódfelvételi gócokat. A SPECT/CT diagnosztikus előnyét a planáris szcintigráfiával szemben további közlemények is megerősítették a bizonytalan dignitású gócok vonatkozásában. 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 postterápiás 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 metasztitikus góccok 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. 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 postterápiás SPECT/CT-hez viszonyítva. A jobb diagnosztikus pontosság következtében a postterápiás SPECT/CT jelentősen megkönnyíti a rizikóbesorolást, és a DTC hosszútávú ellátását, ez alapján javasolt a postterápiás SPECT/CT beillesztése a DTC-ben szenvedő betegek rizikóklasszifikációjába.

## **5. Új terápiás lehetőségekkel szerzett tapasztalatok differenciált pajzsmirigyekben**

### 5.1 Betegek és módszerek

Az I.sz. Belgyógyászati Klinikán 2018 márciusáig összesen 21 előrehaladott, RAI-refrakter DTC-ben szenvedő beteg részesült sorafenib kezelésben (nő:férfi arány 17:4, átlag életkor a kezelés megkezdésekor 67 {37-88} év volt, a diagnózis és a sorafenib kezelés megkezdése közötti median követési idő 8 {0-21}év volt). A szövettani eredmények alapján 10 esetben klasszikus follicularis, 5 esetben oncocytaer és 6 esetben papillaris carcinoma volt a diagnózis. A diagnózis idején 6 beteg esetében észleltünk metasztázist. A betegek átlagosan 2,4 (1-8) műtéten, 3,7 (1-10) RAI-kezelésen estek át; külső sugárkezelés 12 esetben történt. A medián sorafenib kezelési idő 15 hónap volt. A terápiás választ illetően 14 (66%) beteg esetében részleges remissziót vagy stabil betegséget és 3 esetben progressziót észleltünk, a rövid utánkövetési idő miatt 4 esetben a terápiás válasz nem volt mérhető. Az adatok értékelésének időpontjában 8 beteget kezeltünk, akiknél stabil betegség volt véleményezhető,

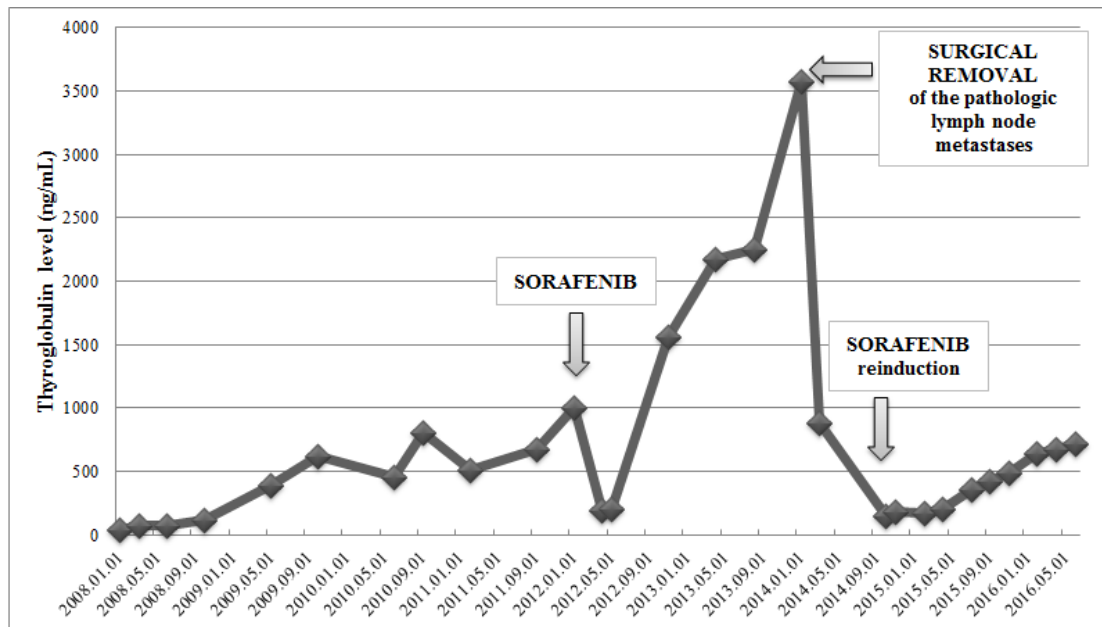
sorafenib kezelés nélkül 4 esetben észleltünk progressziót, egy esetben a sorafenib kezelést egy másik TKI-inhibitorra cseréltük, és 8 beteg halt meg.

## 5.2 Sorafenib terápiával elért sikeres reindukció

Tanulmányunkban egy 68 éves nőbeteget mutatunk be, akinek anamnézisében érdemi befolyásoló tényezőt nem találtunk és családi előzményben sem szerepelt pajzsmirigyrák, bár a közeli rokonok között különböző malignus betegségek fordultak elő. 2001-ben a pajzsmirigy finom-tű aspirációs biopszia (FNAB) felvetette a malignitás gyanúját. A beteg sebészeti gondozásba vételét kértük, ahol bilaterális, subtotális pajzsmirigy rezekciót végeztek. A szövettani vizsgálat megerősítette az oncocytaer follicularis carcinoma diagnózisát; a daganat 3,5 cm-es volt, nyirokcsomó érintettség nélkül (pT2a, Nx, Mx). 2006 októberében lokális recidíva és nyirokcsomó áttétek miatt teljes pajzsmirigyeltávolítás és nyaki exploratio történt. Ezenkívül a beteg 49,8 Gy kumulatív dózissal célzott nyaki sugárkezelésben részesült. Az elvégzett mellkas CT-vizsgálat negatívnak bizonyult. Egy év elteltével a beteg nyakának jobb oldalán észlelt, növekvő terime miatt jelentkezett. Az ultrahang vizsgálat során egy hypoechogén térfoglalás (10x5 mm) látszott a jobb oldali maradék pajzsmirigynek megfelelően; eközben emelkedett, Tg 42,1 ng/ml (normál tartomány: 1,4-78,0 ng/ml) és az anti-Tg 124,1 IU/ml (normál tartomány: <40 NE ml) szinteket mértünk. Az észlelt eltérések alapján a beteg rhTSH-val végzett nagy dózisu (3700 MBq) RAI terápiában részesült. A posztterápiás <sup>131</sup>I SPECT/CT negatívnak bizonyult. Három hónappal később, a tumor markerek további emelkedésének hátterében, az elvégzett PET/CT vizsgálat során abnormális izotóp akkumuláció ábrázolódott a pajzsporc jobb oldalának megfelelően. 2008 végén a második nagy dózisu (3700 MBq) RAI kezelésre került sor, a SPECT/CT eredmények ismételten negatívnak bizonyultak. 2009 októberében a Tg-szint 616,8 ng/ml volt. A második PET/CT vizsgálat során pulmonalis metasztázisok ábrázolódtak, továbbá egy 6 mm-es elváltozást észleltek a bal oldali tüdőlebeny 9-es szegmensében, amely nem volt

egyértelműen karakterizálható, míg a pajzsporc jobb oldalán észlelt abnormális halmozás nem mutatott változást. Az oncoteam döntésnek megfelelően az ismert tüdőmetasztázisokra a beteg újabb 50 Gy kumulatív dózissal alkalmazott irradiációs kezelésben részesült. A lassú, de folyamatos progresszió és a bilaterális tüdőmetasztázisok miatt a harmadik nagy dózisú (3700 MBq) RAI kezelésre is sor került. A SPECT/CT vizsgálat nem mutatott abnormális izotóp halmozást, azonban a korábbról ismert bilaterális tüdőmetasztázisok azonosíthatók voltak a CT képeken. 2012-ben rendkívül magas Tg-szinttel (>1000.0 ng/ml) jelentkezett, néhány körülbelül 1 cm-es csomót észleltünk a gége bal oldalán, a sternocleidomastoideus izom előtt. Az ultrahang és FNAB vizsgálatok megerősítették a malignitást. A nyak bal oldalán egy 8 mm-es nyirokcsomó áttétet, míg a pajzsporc jobb oldalán 16 mm-es nyirokcsomó konglomerátumot azonosítottunk. 2012 februárjában a nyirokcsomó és a radiojód-refrakter tüdőmetasztázisok miatt elkezdtük a sorafenib kezelést napi 2x400 mg dózissal. Kezdetben figyelemre méltó csökkenést láttunk a Tg szintekben, és a nyak/mellkas CT vizsgálat stabil betegséget mutatott (a sorafenibre adott radiológiai válasz értékelése a Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST) alapján történt). A sorafenib kezelés különböző mellékhatásai jelentkeztek, pl.: mérsékelt kéz-láb szindróma, hasmenés, fogyás (8 kg 3 hónapon belül) és alopecia. A tünetek sikerrel mérsékelhetőek voltak tíz napig tartó dóziscsökkentéssel (napi 2x200 mg-ig) és szupportív orvosi kezeléssel. A következő húsz hónapban a Tg szint szignifikáns növekedést mutatott 190,9 ng/ml-ről 2170,0 ng/ml-re, miközben a képalkotó technikák nem mutattak változást a betegség állapotában. Ezután 2013 októberében a fizikális vizsgálat során a nyak mindkét oldalán körülbelül 1-1,5 cm átmérőjű tapintható csomókat észleltünk. Az FNAB eredmények megerősítették az alapbetegség nyirokcsomó metasztázisát. A progresszió miatt a sorafenib kezelést leállítottuk. 2014 elején a patológias nyirokcsomó-áttétek műtéti eltávolítása mellett döntöttünk (a Tg-szint 3570 ng/ml-ről 882 ng/ml-re csökkent), majd júliusban a 2x400 mg-os dózisban újrakezdtük a sorafenib

kezelést. A sorafenib ismételt bevezetése után más kezelést nem alkalmaztunk. 2016 júniusában, a követés végén a beteg sorafenib kezeléssel stabil állapotban volt (Tg 713,9 ng/ml). A Tg szintek változása a betegség folyamán a 2. ábrán látható.



2. ábra – A betegség folyamán a Tg szintekben észlelt változások

### 5.3 Megbeszélés

A korábbi klinikai adatokból ismert, hogy a sorafenib hatásos terápiás lehetőséget jelent a jódréfrakter, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus DTC esetében. A megfelelő kezdő dózis megkérdőjelezhető, sok klinikus próbál 800 mg-nál alacsonyabb kezdő dózist alkalmazni a mellékhatások megszüntetésére vagy csökkentésére, és úgy tűnik, hogy a csökkentett napi dózis nem befolyásolja negatív irányban a sorafenib hatékonyságát, noha egyes megállapítások szerint a csökkentett kezdő dózis alkalmazása nem szükségszerűen eredményez jobb tolerálhatóságot. Napjainkban egyéb ígéretes eredmények is megjelentek a lenvatinib, a szunitinib és a selumetinib esetében.

Munkánkban egy oncocytar FTC-ben szenvedő, 15 éves betegségtartammal bíró beteget mutattunk be. A radiojód-rezisztencia és a PET-pozitivitás a tumor szegényes prognózist jelezte. A beteg két pajzsmirigy műtéten, három nagy-dózisú RAI kezeléssel és két irradiációs

kezelésen esett át. A hagyományos kezelési lehetőségek ellenére a betegség időről időre progressziót mutatott. A bemutatott nőbeteg Magyarországon az elsők között részesült sorafenib kezelésben. A sorafenib kezelésre adott terápiás válasz nagyon jó volt, bár számos mellékhatás, mint a kéz-láb szindróma, hasmenés, súlycsökkenés és alopecia, alakult ki. A 20 hónapos kezelés után progresszió volt észlelhető a nyaki nyirokcsomó áttétekben, azonban a tüdőmetasztázisokban nem. A metasztatikus nyirokcsomók műtéti eltávolítását követően folytattuk a sorafenib terápiát, mely a stabil betegség elérésével a tanulmány elkészítéséig hatékonynak bizonyult. A Tg-szint érzékenyebbnek bizonyult a betegség recidívájának előrejelzésében, mint a képalkotó technikák.

Összefoglalva, a sorafenib hatékony terápiás lehetőség a jód-refrakter, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus DTC-ben. A mellékhatások többnyire kezelhetők és jól tolerálhatóak. A klinikusoknak gondosan mérlegelniük kell a szisztémás sorafenib kezelés alkalmazását, figyelembe véve az egyéni tényezőket is.

## **6. Az új tudományos eredmények összefoglalása**

1) 2005. január 1-je és 2016. május 01-je közötti időszakban a PTE KK I.sz. Belgyógyászati Klinikáján gondozott 380 DTC-ben szenvedő beteg adatait elemeztük és általános jó prognózist találtunk, habár az FTC-s betegek 31% -a, míg a PTC-s betegek 14% -a nem vált tumorentessé. A medián 55 hónapos követési idő alatt az FTC betegség-specifikus mortalitása 10%, míg ez PTC esetében 2% volt. A régióinkban a problémát nem a microcarcinomák túl korai stádiumban történő felfedezése jelenti, hanem a diagnózis késői felállítása.

2) A PTC/FTC előfordulási aránya 79/21% volt. A szövettani altípusok megoszlása az irodalmi adatoknak megfelelően alakult. A PTC-ben a nyirokcsomó áttétek 35%-ban, a távoli metasztázisok 4%-ban fordultak elő, míg az FTC esetében ez 15% (N1) és 14%

(M1) volt. Összesen 625 esetben történt műtét. Egy műtétet végeztek 191, kettőt 150, hármat 24 és több mint hármat 14 beteg esetében. Radiojód kezelést összesen 542 esetben végeztünk; a PTC-s betegek átlagosan 1,3, míg az FTC-s betegek átlagosan 1,8 RAI-kezelésben részesültek. Külső sugárkezelésre 27 beteg esetében (17 papilláris, 10 follikuláris karcinóma) volt szükség.

- 3) A SPECT/CT a betegek 21,7%-ban mutatott ki reziduális tumor. A SPECT/CT eredmények az eredeti ATA kockázati besorolást 115 esetben (35,6%) változtatták meg. Az ATA és az ETA rizikóklasszifikációs rendszerek és a SPECT/CT érzékenységét, specifitását, pozitív és negatív prediktív értékét és diagnosztikai pontosságát értékeltük. A SPECT/CT eredményei önmagukban, minden más adat nélkül, a legmagasabb specifitással és diagnosztikai pontossággal rendelkeztek, hasonló érzékenységgel a többi módszerhez. A SPECT/CT eredmények bizonyultak a legerősebb prediktoroknak a kimenetelt értékelő modellekben, melyek az életkort, a TNM-stádiumot, a klinikai stádiumot, a szövettant, az ATA és az ETA osztályozást, illetve a SPECT/CT eredményeket tartalmazták (bináris logisztikus regressziós analízis). A RAI kezelés után elvégzett SPECT/CT vizsgálat hasznos eszköznek bizonyult a DTC-s betegek korai klasszifikációjában, javasolt a módszer alkalmazása a DTC-ben szenvedő betegek kezelésében.
- 4) Klinikánkon 21 RAI-refrakter, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus pajzsmirigyrákos beteg esetében alkalmaztunk sorafenib kezelést. Átlagosan 15 hónapos kezeléssel részleges remissziót vagy stabil betegséget értünk el 14 betegben (66%), és a tanulmány elkészítésekor 8 beteg még aktívan kezelésben részesült. Sikeres reindukciós kezelés egy beteg esetében történt.

## 7. Publikációk listája

### 7.1 A tézishoz kapcsolódó publikációk

1. Szujó Sz, Farkas R, Illenyi L, Kalman E, Schmidt E, Mangel L, Mezosi E: Successful Reinduction Therapy by Sorafenib in Oncocytic Follicular Thyroid Cancer: a Case Report. JSM CHEMISTRY 4:(3) Paper 1028. 4 p. (2016)
2. Szujó Sz, 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) pp. 79825-79834. (2017)  
**IF: 5.168, Q1**
3. Szujó Sz, 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) **IF: 0.322**

### 7.2 A tézishoz nem kapcsolódó publikációk

1. Gáspár B, Bódis B, Nemes O, Szujó Sz, Bajnok L, Mezősi E: A hyponatraemia előfordulása és okai egy belgyógyászati-endokrinológiai osztály kétéves beteganyagában. MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 67:(6) pp. 399-405. (2014)
2. Nemes, N Kovacs, Sz Szujó, B Bodis, L Bajnok, A Buki, T Doczi, E Czeiter, E Mezosi: Can early clinical parameters predict post-traumatic pituitary dysfunction in severe traumatic brain injury? ACTA NEUROCHIRURGICA 158:(12) pp. 2347-2353. (2016)  
**IF: 1.881**
3. Tenk J, Mátrai P, Hegyi P, Rostás I, Garami A, Szabó I, Hartmann P, Pétervári E, Czopf L, Hussain A, Simon M, Szujó Sz, Balaskó M: Perceived stress correlates with visceral

obesity and lipid parameters of the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PSYCHONEUROENDOCRINOLOGY* 95:(1) pp. 63-73. (2018) **IF: 4.731**

### 7.3 A tézishez kapcsolódó előadások és poszterek

1. Szujó Sz, Bajnok L, Bódis B, Rucz K, Mezősi E: A differenciált pajzsmirigy carcinomás betegek gondozása. MEAT XXV. Kongresszusa, Pécs, 2014. június 05-07.
2. Szujó Sz, Bajnok L, Bódis B, Nemes O, Rucz K, Mezősi E: Az első hazai tapasztalatok a Nexavar kezeléssel differenciált pajzsmirigyrákban. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LVIII. Vándorgyűlés, Kaposvár, 2015. június 18-20
3. Mezosi E, Szujó Sz: Predictive value of single-photon emission computed tomography/computed tomography after radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. “Individualized management of well-differentiated thyroid cancer” conference, Athén, 2015. december 5.
4. Szujó Sz, Bajnok L, Bódis B, Győry F, Nemes O, Rucz K, Kenyeres P, Valkusz Zs, Sepp K, Schmidt E, Szabó Zs, Szekeres S, Zámbo K, Mezősi E: Az első radiojód kezelés után végzett, SPECT/CT-vel kiegészített izotóp vizsgálat prediktív értéke differenciált pajzsmirigyrákban. MEAT 26. Kongresszusa, 2016.05.05-07.- (Góth Endre díj - a Kongresszus legjobb klinikai tárgyú előadásáért)
5. Sz Szujó, E Schmidt, Zs Szabo, S Szekeres, K Zambo, E Mezosi: Predictive value of SPECT/CT after radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer. ECE, Munich, Germany, 2016.május 28-31.
6. Szujó Sz: Tapasztalatok Nexavar kezeléssel a differenciált pajzsmirigy carcinomás betegeknél XXII. PECH 2015.10.02-03.
7. Sz Szujó, L Sira, L Bajnok, B Bodis, F Gyory, O Nemes, K Rucz, P Kenyeres, Zs Valkusz, K Sepp, E Schmidt, Zs Szabo, S Szekeres, K Zambo, S Barna, EV Nagy, E Mezosi: The



impact of post-radioiodine therapy SPECT/CT on risk stratification in differentiated thyroid cancer; a bi-institutional study. ECE, Lisbon, Portugal, 2017. május 20-23.

8. Szujó Sz: A radiojód terápiát követő SPECT/CT vizsgálat korai rizikó klasszifikációban betöltött szerepe differenciált pajzsmirigyrákban. Magyar Belgyógyász Társaság Dunántúli Szekciójának LIX. Vándorgyűlése, 2017. június 15-17.
9. Szujó Sz, Mezősi E: Nyelvgyöki áttét papillaris pajzsmirigyrákban. XXIV. PECH 2017.10.06-07.
10. Sz Szujó, E Mezősi: Lingual metastasis of papillary thyroid carcinoma? 22nd Postgraduate Course in Clinical Endocrinology 2018. február 22-25. - Nodular thyroid - thyroid cancer kategóriában díjazott előadás

## **8. Köszönetnyilvánítás**

Elsőként szeretném kifejezni legmélyebb hálámat mentoromnak, Prof. Dr. Mezősi Emesének, aki nekem ajándékozta az endokrinológia iránti szeretetet, javaslatot tett a doktori témámat illetően és minden támogatást és bátorítást megadott, melyre a PhD munkám során és azon túl is valaha szükségem lehetett.

Különösen hálás vagyok Prof. Dr. Bajnok Lászlónak, aki hasznos tanácsokkal látott el a munkám során.

Szeretném megköszönni Prof. Dr. V. Nagy Endrének, Dr. Sira Liviának, Dr. Valkusz Zsuzsannának, Dr. Sepp Krisztiánnak és Dr. Győry Ferencnek szakmai tudásuk és javaslataik megosztását, mellyel nagyban hozzájárultak ezen tudományos munka létrejöttéhez.

Köszönettel tartozom Dr. Schmidt Erzsébetnek, Dr. Szabó Zsuzsannaának, Dr. Szekeres Saroltának, Prof. Dr. Zámbo Katalinnak és Dr. Barna Sándornak, munkám során a nukleáris medicina legújabb eredményeinek vonatkozásaiban értékes segítséget nyújtottak.

Köszönöm Dr. Kenyeres Péternek a statisztikai elemzésekben nyújtott segítséget és magyarázatokat.

Külön köszönetemet fejezem ki Dr. Tarjányi Zitának, Litz Adriennek, Dr. Tótsimon Kingának, Dr. Praksch Dórának, Dr. Kovács Dávidnak és Fazekas Tapasztóné Kornéliának bátorításukért, stilisztikai segítségükért, illetve a barátságos laboratóriumi közösségért.

Hálás vagyok közvetlen munkatársaimnak, Dr. Nemes Orsolyának, Dr. Bódis Beátának és Dr. Rucz Károlynak a támogatásukért.

Végül, de nem utolsósorban köszönetet mondok a családomnak és kedves férjemnek a folyamatos támogatásért, türelemért és kitartásért, melyet az elmúlt években tanúsítottak.