

A metabolikusan aktív barna zsírszövet szerepe phaeochromocytomás és paragangliomás betegekben

DOKTORI (PH.D.) TÉZISFÜZET

DR. OŠTARIJAŠ EDUARD

TÉMAVEZETŐ:

DR. Canecki-Varžić Silvija, PH.D.

A DOKTORI ISKOLA VEZETŐJE:

PROF. DR. Bogár Lajos, PH.D., D.SC.

PROGRAMVEZETŐ:

PROF. DR. Mezősi Emese, PH.D., D.SC.



Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar

PÉCS, 2025.

MEGJEGYZÉS: Helytakarékossági okokból ez a füzet a disszertáció tömörített változata, ezért nem tartalmazza a hivatkozásokat. Kérjük, olvassa el **a teljes disszertációt**, ahol a szöveghez tartozó összes hivatkozás megtalálható.

1. Bevezetés

1.1. Phaeochromocytoma és paraganglioma

A katekolaminok a tirozinból származó szimpatomimetikus hormonok, amelyek főként a mellékvesekéregben és a szimpatikus neuronokban szintetizálódnak enzimatis lépéseken keresztül, amelyek során a tirozin DOPA-vá, dopaminná, majd noradrenalinná és adrenaliná alakul. Ezek az anyagok α - és β -adrenerg receptorokon keresztül közvetítik a stresszválaszokat – pozitív kronotrópia és inotrópia, vazokonstrikció, bronchodilatáció, lipolízis, glükoneogenezis, diaforézis és csökkent gasztrointesztinális motilitás. Az adrenalin és a noradrenalin mindkettőt aktiválja, míg a dopamin elsősorban a dopaminerg receptorokon hat, de nagy mennyiségben az adrenerg receptorokat is stimulálhatja.

Felnőtteknél a katekolamin-szekretáló daganatok közé tartoznak a phaeochromocytomák és a paragangliomák (PPGL). A phaeochromocytomák (PCC-k) a mellékvese medullában keletkeznek, míg a paragangliomák (PGL-k) a mellékvesén kívül, általában a szimpatikus lánc mentén vagy a paraszimpatikus szövegekben fejlődnek. Bár ritkák (2-8 eset/millió/év), ezek a daganatok a katekolamin túltermelés és a lehetséges disszemináció miatt jelentősek.

1.1.1. Patogenezis és örökletes szindrómák

A phaeochromocytomák (PCC) és paragangliomák (PGL) patogenezise az embriológiai eredethez és a genetikai mutációkhoz kapcsolódik. Ezek a daganatok a neurális gerincsejtekből származnak, amelyek a mellékvese medullában kromaffin sejteket, a mellékvesén kívüli helyeken pedig paragangliumokat képeznek. A

szimpatikus PGL-ek jellemzően katekolaminokat választanak ki; a paraszimpatikus PGL-ek általában nem működnek.

A PPGL-ek molekuláris rendellenességei a sejtek proliferációját és túlélését befolyásolják, elsősorban két útvonalon keresztül: a pszeudohipoxiás és a kináz jelátviteli útvonalon. A pszeudohipoxiás útvonalon („1. klaszter”) a mutációk befolyásolják az oxigénérzékelő mechanizmusokat, stabilizálják a HIF-eket, amelyek az angiogenezist és a katekolamin-termelést irányítják. A *VHL* mutációk megakadályozzák a HIF lebontását; az *SDHx* mutációk megzavarják a mitokondriumok működését, lehetővé téve a szukcinát felhalmozódását és a HIF további stabilizálódását.

A kináz jelátviteli útvonal („klaszter 2”) a *RET* és az *NF1* génmutációkat foglalja magában. A *RET* gain-of-function mutációk aktiválják a *PI3K/AKT/mTOR* és a *RAS/RAF/MEK/ERK* útvonalakat. Az *NF1* mutációk megszüntetik a neurofibromin tumorsuppresszív funkcióját, ami tartós *MAPK/ERK* jelátvitelt és tumor-növekedést eredményez.

A genetikai rendellenességekkel való összefüggésük miatt a PPGL-ek családi esetek részeként is előfordulhatnak. A sporadikus esetekkel ellentétben a becslések szerint a PPGL-ek akár 40%-a öröklött patogenezishez köthető. A csírvonalbeli *RET*-mutációk által okozott *MEN2* magában foglalja a *MEN2A*, *MEN2B* és *FMTC*-t. Mindegyik medullaris pajzsmirigykarcinómával (*MTC*) jár; a *PCC*-k az esetek ~2/3-ában mellékvese eredetűek és kétoldaliak. A *MEN2A* mellékpajzsmirigy túlműködéssel jár; a *MEN2B* marfanoid habitusra és nyálkahártya neurinomára jellemző. A Von Hippel-Lindau (*VHL*) betegség, amely a *VHL* gén mutációjára vezethető vissza, az esetek 10-25%-ában PPGL-ket mutat, többnyire noradrenerg katekolaminokat szekretáló mellékvesekéreg *PCC*-ként; 43,5%-ban kétoldali *PCC*-k fordulnak elő, a betegek ~1/7-ében pedig PGL-ket. Az *NF1* génmutációk által okozott 1. típusú neurofibromatosis (*NF1*) neurofibromákkal, café-au-lait foltokkal és optikus gliomákkal jelentkezik. A PPGL-ek az *NF1*-es betegek ~3%-ánál fordulnak elő, általában egyoldali mellékvese *PCC*-ként. Az *SDHx* mutációk (*SDHA*, *SDHB*, *SDHC*, *SDHD*, *SDHAF2*) által okozott örökletes

paraganglioma-phaeochromocytoma szindrómák mitokondriális II komplex diszfunkciót és szukcinát felhalmozódást eredményeznek, aktiválva a hipoxia útvonalakat. Az *SDHB* mutációk magas malignitási kockázatot hordoznak, és működő szimpatikus PGL-eket érintenek. Az *SDHD* mutációk fej- és nyaki PGL-eket okoznak, anyai lenyomatúak és nem működőképesek. Az *SDHC*, *SDHA* és *SDHAF2* mutációk ritkák és jóindulatú HNPGL-ekhez kapcsolódnak.

1.1.3. Klinikai megnyilvánulások

A PPGL-ek tipikus klinikai tünetei a túlzott katekolamin-termelésből (főként noradrenalin és adrenalin) erednek, ami a szimpatikus túlműködés tüneteire vezet. A klasszikus hármast – fejfájás, diaferezis és szívdobogás – önmagában vagy együttesen is előfordulhat, bár a legtöbb betegnél mindhárom tünet hiányzik. A katekolamin-felszabadulás kiváltó okai közé tartozik a megerőltetés, a stressz, a testtartás-változások és az intraabdominális nyomást növelő tevékenységek, amelyek gyakran paroxizmális epizódok („rohamok”) formájában jelentkeznek, hirtelen fellépő tünetekkel, amelyek spontán megszűnnek.

A hipertónia az egyik legfontosabb tünet, amely a betegek mintegy felénél epizodikusan jelentkezik, és súlyos hipertóniás kríziseket okozhat. Másoknál tartós, kezelésre rezisztens hipertónia alakulhat ki. Ritkán ortosztatikus hipotenzió lép fel a hosszan tartó katekolamin-expozícióból eredő α -receptor-csökkenés miatt. A kardiovaszkuláris hatások közé tartozhat a tachycardia, a ritmuszavarok és a koszorúér-vasospasmus. A PPGL tünetei pszichiátriai zavarokat utánozhatnak, különösen, ha autonóm tünetek is jelen vannak.

Nem minden PPGL szekretál jelentős katekolaminokat; a nem működő PPGL-ek (NF-PPGL-ek), gyakran a fej és a nyak paragangliómái, kevés vagy egyáltalán nem termelnek katekolaminokat. Ezeknél a betegeknél jellemzően nincsenek klasszikus tünetek, és gyakran véletlenszerűen vagy tömeghatás tünetei, például hasi panaszok vagy vizeletelzáródás miatt diagnosztizálják őket. Az NF-PPGL-ek diagnosztikai kihívást jelentenek, és később fedezhetők fel, mint a működő tumorok.

1.1.4. Diagnózis

A PPGL diagnosztikai megközelítése biokémiai vizsgálatokat és képalkotó vizsgálatokat foglal magában, amelyek célja a túlzott katekolamin-termelés megerősítése, illetve a tumor lokalizálása. A lehetséges öröklődés miatt a genetikai vizsgálat elvégzése befolyásolhatja a további kezelést.

A működő PPGL diagnózisának arany standardja a biokémiai vizsgálat az emelkedett katekolaminok vagy metabolitjaik kimutatására. Mivel a katekolaminszekréció epizodikus lehet, *stabil* metabolitjaik (nor)metaneptrin specifikus mérése elengedhetetlen a pontos diagnózis felállításához; ezért a plazmamentes metaneptrin és normetaneptrin mérése a legérzékenyebb vizsgálat, mivel ezek a metabolitok folyamatosan keletkeznek a katekolaminok tumoron belüli lebomlása során. Azoknál a betegeknél, ahol a plazmavizsgálat nem kivitelezhető, vagy ahol további megerősítésre van szükség, a frakcionált katekolaminok 24 órás vizeletmérése alkalmazható. Meg kell jegyezni, egyes gyógyszerek zavarhatják a vizsgálatokat. A plazma 3-MT mérés klinikailag hasznos a ritka dopamintermelő PPGL-ek kimutatására.

A komputertomográfiát (CT) a mellékvese és a mellékvesén kívüli daganatok megfelelő lokalizációjára egyaránt használják. A mellékvese tumorok értékelésének protokollja magában foglalja a kontrasztanyag nélküli (natív) CT-vizsgálatot, amelyet intravénás kontrasztanyag beadása követ, ha a tumor jóindulatú jellege nem erősíthető meg. A mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) a CT alternatívája, és különösen hasznos az intravénás kontrasztanyagra (jódra) allergiás vagy az ionizáló sugárzással szemben ellenjavallt betegek esetében. Ezenkívül az MRI a legérzékenyebb a HNPGL képalkotására, mivel a lágyrészek felbontása kiváló.

A PPGL-ek kimutatására ^{68}Ga -DOTATÁT (DOTA-[Tyr³]-oktreotát) és ^{18}F -FDG (fluorodeoxiglükóz) felhasználásával végzett pozitronemissziós tomográfiát (PET), valamint ^{123}I -MIBG (metaiodobenzilguanidin) felhasználásával végzett egyfotonemissziós komputertomográfiát (SPECT) alkalmaznak. E képalkotó eljárások kiválasztását és teljesítményét befolyásolja a tumor differenciálódása, a katekolamin raktározása, a receptorok expressziója és a tumor metabolikus

aktivitása. A ^{68}Ga -DOTATATE PET a szomatosztatin receptorok expresszióját célozza, és a közelmúltban kiváló eredményeket mutatott a PPGL képalkotásában. Különösen hatékony az *SDHD/SDHC* mutációval rendelkező, azaz jól differenciált, lokalizált PPGL-ek és HNPGL-ek kimutatására a magas szomatosztatinreceptor-sűrűségük miatt, de az áttétes megbetegedések esetében is. A katekolamin-transzportra és a vezikuláris tárolásra épülő ^{123}I -MIBG SPECT a funkcionális mellékvesekéreg phaeochromocytomák módszereként használható, bár a katekolamin tárolásának károsodása esetén változó teljesítményt mutat. Az ^{18}F -FDG egy kevésbé specifikus nyomjelző, amely a glikolízisen keresztül történő glükózanyagcserét tükrözi, és ezért kiválóan alkalmas az agresszív, metasztatikus vagy *SDHB-mutált* PPGL-k esetében, amelyek magas glikolitikus aktivitást mutatnak. A metasztatikus betegség kimutatásában felülmúlja a MIBG és a CT/MRI teljesítményét.

1.1.5. Irányítás

A PPGL egyetlen végleges kezelése a daganat sebészi eltávolítása. A megerősített diagnózissal rendelkező betegek esetében a műtét előtti gyógyszeres kezelést kell megkezdeni, amelynek alapja a szekvenciális α - és β -adrenerg blokkolás kell, hogy legyen.

A lokalizált phaeochromocytomák és a hasi PGL-ek esetében laparoszkópos vagy laparotomiás megközelítést alkalmaznak, míg a más régiókban elhelyezkedő PGL-ek speciális megközelítést igényelnek. Örökletes phaeochromocytomában szenvedő betegeknél kétoldali kéregkímélő mellékvesekéreg-eltávolítás végezhető. A posztoperatív utóellenőrzésnek több tényező, többek között a genetikai háttér és a betegség biokémiai aktivitása alapján egyénileg kell történnie.

Az áttétes betegség csak akkor gyógyítható, ha az összes tumor rezekálható; minden más esetben a kezelés a tünetek kezelésére és a szisztémás terápiára irányul (^{131}I -MIBG ablációval vagy kemoterápiás szerekkel).

1.2. Barna zsírszövet

Az emberek és más emlősök zsírszövetét két elsődleges altípusba sorolhatjuk: fehér (WAT) és barna zsírszövet (BAT). A WAT túlnyomórészt energiatartalékként szolgál azáltal, hogy trigliceridek formájában megköti a táplálékkal bevitt kalóriafelesleget. Raktározási képességén túl a WAT aktív endokrin szervként működik, citokineket és egyéb jelzőmolekulákat bocsát ki, amelyek modulálják az energiaanyagcserét és segítenek az általános fiziológiai homeosztázis fenntartásában. A BAT ezzel szemben a termogenezisre specializálódott, és ez a tevékenység a megnövekedett mitokondriális sűrűséghez és az uncoupling protein-1 (UCP1) expressziójához kapcsolódik, amely elősegíti az adenozin-trifoszfát (ATP) szintézisétől független hőtermelést. Bár a felnőtt emberek elsősorban reszketési mechanizmusokon keresztül termelnek hőt, a BAT termogenikus szerepe létfontosságú az újszülött emlősökben (beleértve az emberi újszülötteket is), ahol a hőtermelés szükséges a hőveszteség ellensúlyozásához és a testmaghőmérséklet megőrzéséhez az alulfejlett izomrendszerrel összefüggésben. Hasonlóképpen, a téli álmot alvó fajok a BAT gyors hőtermelő képességére támaszkodnak, hogy kibírják a csökkent környezeti hőmérsékletű hosszabb időszakokat. Az újszülötteknél és a téli álmot alvóknál betöltött jelentősége ellenére a BAT a felnőtt emberekben is megmarad, bár kisebb mennyiségben.

Az emberi fejlődés korai szakaszában a BAT túlnyomórészt meghatározott anatómiai régiókban, például a nyakon, a mediastinumban, az axillában és a retroperitoneumban lokalizálódik. A gyermekkor és a serdülőkor előrehaladtával a BAT mennyisége ezekben a depókban általában csökken, ami a csökkent termogén igényeket és a metabolikus szabályozás változásait tükrözi. Mindazonáltal a maradék BAT különböző helyeken eloszolva maradhat, és bizonyos fiziológiai és patológiai körülmények között megmaradhat a termogén aktivációra való képesség. Úgy tűnik, hogy a BAT tömegének és funkciójának szabályozását a későbbi életkorban különböző endokrin jelek befolyásolják.

1.2.1. Katekolamin-mediált aktiváció

A BAT aktiválódásának összes potenciális ingeréből a katekolaminokat lehet a legjobban leírni. A noradrenalin a barna zsírsejtek β_3 -adrenerg receptoraihoz kötődik, és olyan jelátviteli kaszkádot indít el, amely aktiválja az adenil-ciklázt és növeli a cAMP-termelődést. A megnövekedett cAMP stimulálja a protein-kináz A-t (PKA), amely foszforilálja a hormonérzékeny lipázt és a perilipint, fokozza a lipolízist és szabad zsírsavakat szabadít fel, amelyek a termogenezist táplálják és aktiválják az UCP1-et. A PKA a termogén gének átírását is indukálja, felszabályozva az UCP1-et.

Az UCP1 protoncsatornaként működik, lehetővé téve, hogy a protonok az ATP-szintáztól függetlenül újra belépjenek a mitokondriális mátrixba, a protongradienst hő formájában szétoszlátva – ez a termogenezis nem borzongás formájában zajlik – és növelve a glükózfelvételt.

A klasszikus BAT-aktiváción túl a „WAT barnulás” a fehér zsírszövetben a „bézs” adipociták megjelenésére utal. Ezek a sejtek multilokuláris lipidcseppeket, magas mitokondriumtartalmat és UCP1 expressziót mutatnak, bár inkább ingerekre, mint fejlődési programozásra reagálva keletkeznek.

1.2.2. Szabályozási tényezők

A humán BAT erős aktivátora a hideg expozíció a noradrenalin által közvetített UCP1-felreguláción keresztül. A hőmérséklet csökkenését érzékelve a hipotalamusz hőszabályozó központjai növelik a barna zsírsejtek szimpatikus stimulációját. A BAT aktivációja fordítottan korrelál a külső hőmérséklettel és a testzsírszázalékkal, ami arra utal, hogy az alacsonyabb zsírtartalmú egyének jobban támaszkodnak a BAT-ra a hőszabályozásban.

A katekolaminokon túl számos fiziológiai tényező – a környezeti hőmérséklet, a táplálkozás, az energiatátság és a hormonokhoz kapcsolódó jelátvitel – modulálja a BAT-aktivitást, gyakran átfedésben a katekolamin útvonalakkal. A pajzsmirigyhormonok, különösen a trijód-tironin (T_3), a TR- α és TR- β receptorokon

keresztül szinergiába lépnek az adrenerg jelátvitellel a termogenezis fokozása érdekében. A 2-es típusú dehidrogenáz a T_4 -t T_3 -má alakítja a barna zsírszövetekben, felkészítve a helyi termogén válaszokat.

Az inzulin jelátvitel szintén elősegíti a BAT aktivitását. A hideg expozíció fokozza az inzulinérzékenységet, felszabályozza az inzulinreceptor jelátviteli komponenseket és megkönnyíti a glükózfelvételt. Az inzulin által aktivált PI3K/Akt útvonal keresztül az adrenerg jelátvitelt és elősegíti a termogén gének kifejeződését.

A kapszaicin a TRPV1 csatornák és a szimpatikus idegrendszer aktiválásával serkenti a BAT termogenezist. Más bioaktív anyagok – rezveratrol, kurkumin, koffein, katechinek, mentol és omega-3 zsírsavak – egyre gyakrabban társulnak a BAT aktiválásához, gyakran szinergikusan hatnak a katekolaminokkal.

A BAT olyan citokineket („batokinek”) is kiválaszt, amelyek szabályozzák az energiafelhasználást, beleértve az FGF21-et, a T_3 -at és a mikroRNS-eket, hozzájárulva a BAT átalakításához.

A hipotalamusz integrálja az olyan jeleket, mint a hőmérséklet és az energiatárhely, hogy szabályozza a szimpatikus kiáramlást a BAT-ban. A leptin növeli a BAT szimpatikus aktivitását, elősegítve a termogenezist.

A cirkadián ritmusok befolyásolják a BAT aktiválódását, a nem didergés termogenezis és a zsír oxidációja reggel kifejezettebb, ami a BAT működésének cirkadián és szezonális mintázatát tükrözi.

1.2.3. Képzővizsgálatok

Az FDG-PET képzővizsgálat, ahogyan azt az előző fejezetben említettük, általában a kóros anyagcsere-aktivitását szövetek kimutatására szolgál, és ezért a magas glükózfelvétel miatt véletlenül felfedezheti az aBAT-ot – gyakran az FDG intenzív felhalmozódásának területeiként, amely tévesen rosszindulatúnak tűnhet, és a tumorok téves diagnózisát eredményezheti. Ez a jelenség fontos diagnosztikai következményekkel jár a PPGL-ben szenvedő betegek esetében, mivel a PPGL-hez társuló adrenerg stimuláció elősegíti a BAT aktiválódását és az azt követő

FDG-felvételt, ami aBAT-ot véletlen leletként mutatja ki a PET-képpalkotás során ezeknél a betegeknél. Ez különösen fontos, mivel az FDG-PET-et ezeknél a betegeknél jellemzően akkor alkalmazzák, ha agresszív betegség gyanúja merül fel.

A PPGL-ben szenvedő betegek FDG-PET képpalkotásával kapcsolatos kutatások aBAT kimutatásáról számoltak be, ami korrelál a plazma emelkedett katekolaminszintjével. Nem sikerült azonban egyértelmű összefüggést megállapítani az aBAT előfordulása és a PPGL-betegeknél előforduló specifikus csíravonal-mutációk között, bár egy tanulmány szerint az aBAT jelenléte összefügghet a rosszabb túlélési eredményekkel. Az aBAT FDG-PET-en való megjelenésének hajlama, különösen katekolamin-felesleg esetén, hangsúlyozza, hogy standardizált képpalkotási kritériumokra és diagnosztikai határértékekre van szükség a valódi tumor-szövet és az aBAT megkülönböztetésére a klinikai környezetben. Jelenleg az aBAT azonosítására szolgáló standardizált felvételi érték (SUV) határértéke változó, bár gyakran 1,0 és 2,0 között van, néhány PPGL-vizsgálat pedig $> 1,5$ küszöbértéket alkalmaz. Ezen iránymutatások ellenére az aBAT és a PPGL közötti kapcsolat továbbra is kevésbé van feltárva, és minimális konszenzus van a pontos klinikai jelentőségét illetően.

A diagnosztikai kihívások mellett az aBAT és a PPGL kapcsolatának mélyebb megértése az aBAT kimutatásának lehetséges prognosztikai értékének jobb megértését is lehetővé tenné. Az elsődleges kutatáson felüli forrásokból azonban nem sok minden ismert az aBAT és a PPGL, valamint a katekolaminszintek pontos kapcsolatáról. A korlátozottan rendelkezésre álló kutatások utalnak az aBAT előfordulása és a katekolamin-túlsúly súlyossága közötti lehetséges összefüggésre, ugyanakkor sok kérdés marad azzal kapcsolatban, hogy az aBAT a PPGL-ben szenvedő betegeknél a daganatos teher, a metabolikus diszfunkció vagy a kedvezőtlen kimenetel markereként szolgálhat-e.

Tanulmányunk célja, hogy bővítse az aBAT-tal és a PPGL-ekkel való kapcsolatával kapcsolatos jelenlegi ismeretanyagot, megvizsgálva a prevalenciát, a biokémiai összefüggéseket és a klinikai következményeket. Megfigyelő kohorszvizsgálat elvégzésével azt szeretnénk tisztázni, hogy az aBAT kimutatása hogyan

korrelál a betegek jellemzőivel, a biokémiai markerekkel, a tumor jellemzőivel és a túlélési eredményekkel. Ezt követően az eredeti kutatási tanulmányok átfogó szisztematikus áttekintésének és metaanalízisének elvégzésével célunk, hogy a korábban elvégzett kutatások bevonásával, valamint az eredeti kutatásunkkal együtt növeljük ezen eredmények bizonyítékait.

Végső soron az a célunk, hogy meghatározzuk, hogy az aBAT használható klinikai indikátorként szolgálhat-e a prognosztikában, és esetleg még a PPGL-ben szenvedő betegek terápiás megközelítését is irányíthatja.

2. Kohorszvizsgálat

2.1. Módszerek

Retrospektív megfigyeléses vizsgálatot végeztünk egyetlen felsőfokú egyetemi intézményben (King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, Egyesült Királyság), amelyben értékeltük az aBAT jelenlétét azoknál a betegeknél, akiknél a PPGL gyanúja miatt FDG-PET képalkotó vizsgálatot végeztek. Az FDG-PET vizsgálatra való kiválasztás kritériumai közé tartoztak a feltételezhetően disszeminált vagy mellékvesén kívüli betegségben szenvedő betegek, illetve az erős klinikai vagy radiológiai gyanú alapján (pl. CT-képalkotáson talált leletek) köztes elváltozásokkal rendelkező betegek. Ezeket az eseteket a mellékvesékkal foglalkozó multidiszciplináris csoport megbeszélésein tekintették át, ahol meghatározták az FDG-PET indikációját. A PPGL esetében a képalkotásra vonatkozó iránymutató ajánlásokat követték.

2.1.1. *A betegek jellemzői és klinikai értékelése*

A bevont PPGL-betegek FDG-PET alapfelvételeit két, az FDG-PET CT-jelentésben jártas nukleáris medicina szakorvos értékelte. Az vizsgálók egymástól függetlenül pontozták az aBAT jelenlétét előre meghatározott helyeken (supraclavicularis, paravertebralis, perirenalis régió). Véleménykülönbség esetén egy harmadik, hasonlóan tapasztalt nukleáris medicinával foglalkozó konzultáns orvos is értékelte a leleteket.

2.1.2. *Statisztikai elemzés*

A folytonos adatok normalitását a Shapiro-Wilk teszt segítségével vizsgálták. A normális adatokat eloszlású átlagértékként fejeztük ki a megfelelő szórással ($A \pm SD$). A nem normális adatokat eloszlású a mediánértékként mutattuk be, szögletes zárójelben az interkvartilis intervallummal (MED [IQR]). A kategorikus adatokat arányok és százalékok segítségével közöltük. Az adatkészleten belüli

hiányzó adatokat a *missRanger* csomag (2.4.0 verzió) segítségével imputáltuk, az iteratív imputáláshoz random forest algoritmust alkalmazva.

A kovariánsok és az aBAT előfordulás lehetséges összefüggésének vizsgálatára többváltozós elemzést végeztünk logisztikus regresszió segítségével. A modellt a Firth-féle torzításcsökkentő módszerrel illesztettük a kis mintanagyság és a ritka események problémáinak kezelésére. Az elemzés előre meghatározott klinikai kovariánsokat vett figyelembe, míg az eredményeket az egyes kovariánsok korrigált esélyhányadosaként (OR) mutattuk be, a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumokkal (95%-CI) és *P*-értékekkel ($\alpha = 0,05$), a nem korrigált (nyers) OR-ok mellett. A *logistf* csomagot (1.26.0 verzió) használtuk a többváltozós logisztikus regressziós elemzéshez. A statisztikailag nem szignifikáns tendenciákat $P < 0,2$ értéként definiáltuk.

A megfigyelt numerikus változók közötti különbség statisztikai szignifikanciájának értékeléséhez a viszonylag kis mintaméret miatt egy R-funkciót implementáltunk a nem-parametrikus bootstrap *P*-érték kiszámításához. A függvény iteratív újramintázást végzett (10 000 iteráció) a t-statisztikák kiszámításához a két csoport összehasonlításához, a *P*-értéket az újramintázott statisztikák aránya alapján határozta meg. A kategorikus adatok függetlenségének statisztikai szignifikanciáját a Fisher-féle egzakt tesztekkel teszteltük a számlálási adatok esetében.

Kaplan-Meier-diagramokat készítettünk a vizsgált és a kontrollcsoport OS- és PFS-idejének összehasonlítására. A mintanagyság miatt a túlélési különbségek szignifikanciáját egyváltozós Cox-moddal értékeltük.

Minden elemzést az R statisztikai szoftver 4.4.0 verziójával végeztünk.

2.1.3. Etika

Az Egyesült Királyság (UK) regionális etikai bizottságának (REC) etikai jóváhagyására nem volt szükség, mivel a projekt céljaira generált adatokat teljes mértékben anonimizálták, a King's College Hospitalban a PPGL-ben szenvedő betegek kezelésére vonatkozó standard ellátási protokolloknak megfelelően

gyűjtötték, és azokat retrospektív módon dolgozták fel és mutatták be. A tanulmányt a Research Delivery Unit 6 (RDU6) ülésén – Renal/Endo Research Group Board (RRGB) at King's College Hospital NHS Foundation Trust (Governance Arrangements for Research Ethics Committees [GafREC]: Endo203) – vitatták meg. A vizsgálatot a ClinicalTrials.gov regisztrálta, a regisztrációs szám NCT06440122.

2.2. Eredmények

A 2013 és 2021 közötti időszakra vonatkozóan a nukleáris medicina osztályról beszereztünk egy kezdeti listát 93 olyan betegről, akiknél felmerült a PPGL gyanúja, és akik FDG-PET képalkotáson estek át. A duplikált betegek kizárása és az elektronikus feljegyzések áttekintése után, hogy csak azok kerüljenek bele, akiknél a multidiszciplináris csoport megbeszélése után megerősítették a PPGL diagnózisát, ez a lista 62 betegre (22 férfi, 40 nő) csökkent, akik közül 8-at később aBAT-pozitívnak, 54-et pedig aBAT-negatívnak minősítettek.

A demográfiai és klinikai adatok elemzésének eredményeit, valamint a laboratóriumi, képalkotó, patológiai, kezelési és nyomon követési információkat a beteg-adatok táblázatban (1. táblázat) az aBAT jelenlétére vagy hiányára vonatkozóan is bemutatjuk. A plazma metanefrin-koncentráció kivételével, amely szignifikánsan negatívan társult az aBAT-hoz, a csoportok közötti kategorikus és folytonos adatok közötti különbségek nem érték el a statisztikai szignifikanciát az egyváltozós elemzésben.

A több klinikai kovariánssal végzett többváltozós elemzés azt mutatta, hogy a férfi nem (korrigált OR 0,1; CI 0,00, 1,05), a tumor típusa (korrigált OR 2,10; CI 0,37, 16,41), a magas vérnyomás (korrigált OR 0,26; CI 0,03, 1,42) és a megnövekedett plazma metanefrinszint (korrigált OR 0,00; CI 0,00, 1,06) nem állt szignifikáns kapcsolatban az aBAT jelenlétével. Ezzel szemben a megnövekedett plazma normetanefrin (korrigált OR 2,85; CI 1,11, 10,35) statisztikailag szignifikáns tendenciát mutatott az aBAT jelenlétére.

Összességében a halálozási arány 25,0% volt az aBAT-pozitív betegeknél és 22,2% az aBAT-negatív betegeknél ($P = 1,000$). A progressziómentes túlélés mediánja 41,0 hónap [22,5, 60,0] volt az aBAT-pozitív betegeknél és 36,0 hónap [24,3, 55,3] az aBAT-negatív betegeknél ($P = 0,913$). A teljes túlélés mediánja 41,0 hónap [23,3, 60,8] volt az aBAT-pozitív betegeknél és 47,5 hónap [32,8, 95,3] az aBAT-negatív betegeknél ($P = 0,136$). Az egyváltozós Cox-proporcionális veszélyességi modell 1,77 (CI 0,38, 8,18) és 1,38 (CI 0,30, 6,34) kockázati arányt jelzett a teljes és a progressziómentes túlélés valószínűségére.

Bár statisztikailag nem volt szignifikáns, az aBAT-pozitív csoportban tendenciák mutatkoztak ($P < 0,2$) az alacsonyabb életkorral, a korábbi kardiovaszkuláris betegség hiányával, a vérnyomáscsökkentő gyógyszerek alacsonyabb számával és az alacsonyabb teljes túléléssel kapcsolatban. Vizsgálatunkban, bár egyetlen kimutatható aBAT-tal rendelkező beteg sem szedett adrenoreceptor-blokkolót, nem találtunk statisztikai összefüggést az aBAT és az alfa- vagy béta-blokkoló gyógyszerek között ($P = 0,581$, illetve $P = 1,000$).

Az aBAT-pozitív kohorszba tartozó egyik betegünknel megerősítették a MEN2A diagnózisát, és 2014-ben a pajzsmirigy medulláris karcinóma (MTC) miatt jobb oldali mellékvesekéreg-eltávolításon és teljes pajzsmirigy-eltávolításon estek át; mindkettő kielégítő műtéti eredményt hozott. Az FDG-PET-en az aBAT felvételenek területeit visszamenőlegesen korrelálták a szövettani minták barna zsírszövetével.

1. táblázat. Betegadatok

	aBAT-pozitív (N = 8)	aBAT-negatív (N = 54)	P-érték
Demográfiai információk			
Életkor [év]	46.0 [29.8, 51.0]	54.5 [39.8, 60.8]	0.126
Nem			0.240
- Női	7 (87.5%)	33 (61.1%)	
- Férfi	1 (12.5%)	21 (38.9%)	
Klinikai adatok			
Testtömegindex [kg/m ²]	25.8 ± 4.82	26.9 ± 5.23	0.548
Korábbi szív- és érrendszeri betegség	0 (0%)	13 (24.1%)	0.186
Hipertónia	2 (25%)	29 (53.7%)	0.255
A vérnyomáscsökkentők száma	0.389 ± 0.737	0.903 ± 1.090	0.083
- Alfa-blokád	0 (0%)	8 (14.81%)	0.581
- Béta-blokád	0 (0%)	5 (9.26%)	1.000
Pozitív családi anamnézis	1 (12.5%)	6 (11.1%)	1.000
Laboratóriumi paraméterek			
Plazma metanefrin [pmol/L]	279 [202, 913]	505 [169, 1920]	0.034
Plazma normetanefrin [pmol/L]	7740 [674, 14700]	2320 [1010, 10100]	0.434
A plazma normetanefrin / metanefrin aránya	14.3 [3.66, 25.90]	6.45 [3.03, 17.70]	0.472
Plazma-3-metoxitiramin [pmol/L]	131 [120, 231]	120 [120, 232]	0.876
Képalkotás és patológia			
Az aBAT-helyszínek száma	3.90 ± 2.78	nem alkalmazható	
Legmagasabb aBAT SUV _{max}	5.69 [3.87, 12.70]	nem alkalmazható	
Tumor típusa			1.000
- Pheochromocytoma	5 (62.5%)	34 (63.0%)	
- Paraganglioma	3 (37.5%)	20 (37.0%)	
A legnagyobb daganat mérete [mm]	57.5 [48.7, 70.3]	49.5 [30.0, 64.3]	0.876

	aBAT-pozitív (N = 8)	aBAT-negatív (N = 54)	P-érték
Klaszter			1.000
- Nincs mutáció	4 (50.0%)	17 (31.5%)	
- 1. klaszter (<i>SDHx</i> , <i>VHL</i>)	1 (12.5%)	9 (16.7%)	
- 2. klaszter (<i>MEN</i> , <i>RET</i>)	0 (0%)	2 (3.7%)	
- Ismeretlen	3 (37.5%)	26 (48.1%)	
AJCC stádiumbeosztás			0.374
- 1	1 (12.5%)	16 (29.6%)	
- 2	1 (12.5%)	14 (25.9%)	
- 3	3 (37.5%)	8 (14.8%)	
- 4	3 (37.5%)	16 (29.6%)	
Metasztatikus betegség	3 (37.5%)	16 (29.6%)	0.692
Kezelés			
Kemoterápia	1 (12.5%)	4 (7.41%)	0.511
Műtét	6 (75%)	46 (85.2%)	0.604
Sugárterápia	0 (0%)	3 (5.56%)	1.000
MIBG terápia	1 (12.5%)	8 (14.8%)	1.000
Utókövetés			
RECIST v1.1 kritériumok			0.292
- Teljes válasz (CR)	1 (12.5%)	11 (20.4%)	
- Részleges válasz (PR)	0 (0%)	6 (11.1%)	
- Stabil betegség (SD)	0 (0%)	2 (3.7%)	
- Progresszív betegség (PD)	3 (37.5%)	5 (9.3%)	
- Nincs adat	4 (50.0%)	30 (55.6%)	
Halandóság	2 (25.0%)	12 (22.2%)	1.000
Progressziómentes túlélés [hónap]	41.0 [22.5, 60.0]	36.0 [24.3, 55.3]	0.913
Teljes túlélés [hónap]	41.0 [23.3, 60.8]	47.5 [32.8, 95.3]	0.136

Magyarázat: aBAT, aktív barna zsírszövet; SUV_{max} , maximális standardizált felvételi érték; *SDH(x)*, szukcinát-dehidrogenáz komplex (x alegység); *VHL*, Von Hippel-Lindau; *RET*, „átrendeződött transzfekció során”; *MEN*, multiplex endokrin neoplasia; *RECIST*, Response Evaluation Criteria in Solid Tumours; *MIBG*, metaiodobenzilguanidin.

3. A szakirodalom szisztematikus áttekintése

3.1. Módszerek

A tanulmány alapja eredeti kutatások szisztematikus áttekintése és metaanalízise volt. A protokollt a PICO (populáció, beavatkozás, kontroll, eredmények) keretrendszer felhasználásával hozták létre, és a CRD42021276073 szám alatt regisztrálták a Rendszeres Vizsgálatok Nemzetközi Prospektív Regiszterében (PROSPERO), és a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 alapján végezték.

3.1.1. A tanulmányok alkalmassága

A felülvizsgálat során csak angol nyelvű, lektorált publikációkat értékelték. A következő befogadási kritériumok mindegyikét alkalmaztuk:

- Minden olyan prospektív és retrospektív tanulmány, amely a BAT-ot vizsgálja PPGL-betegeknél (randomizált, kontrollált vizsgálatok, megfigyeléses, kohorsz és egyéb).
- A PPGL diagnózisa biokémiai, patognomonikus képalkotó és/vagy szövettani adatok alapján.
- A betegeknek FDG-PET képalkotással kell rendelkezniük.

3.1.2. Statisztikai elemzés

Az ilyen mennyiségi adatok összevonására és a hatásméreteken alapuló összefoglaló eredmények kiszámítására a véletlen hatású modellt alkalmaztuk a fordított variancia módszerrel és a korlátozott maximális valószínűségű (REML) tau-becsléssel. Ezt követően az eredményeket erdőábrák segítségével standardizált átlagos különbségként (SMD) fejeztük ki, a megfelelő 95%-os konfidenciaintervallumokkal (CI). Ezt követően kumulatív metaanalízist is végeztünk az időrendi kritérium alkalmazásával, hogy értékeljük az adatok időbeli alakulását és tendenciáit, az eredményeket kumulatív erdődiagramon ábrázolva.

A tanulmányokat az arányok metaanalízisével is elemeztük, a megfelelő 95%-os CI-kkel, mind standard, mind kumulatív metaanalitikai módszerrel, majd mind-egyik után erdődiagramot készítettek.

3.2. Eredmények

3.2.1. Keresés és kiválasztás

Összesen 145 rekordot azonosítottak az adatbázisokban végzett keresések során, beleértve a MEDLINE (35 rekord), az Embase (59 rekord) és a Scopus (51 rekord) adatbázisokat. A 83 duplikált rekord eltávolítása után 62 rekord maradt a szűréshez ($\kappa = 1,00$). A szűrési fázis során 53 rekordot zártak ki: 34 esetjelentés volt, 12 áttekintés, 7 pedig egyéb okokból került kizárásra. Következésképpen 9 jelentést kerestek vissza, és mind a 9 jelentést sikeresen visszanyerték az értékeléshez. Végül hat tanulmány került be a felülvizsgálatba.

3.2.2. Szintézis

A bevont tanulmányokat elsősorban retrospektív alapon végezték, a PPGL diagnózisát többféle módszerrel állították fel. Az elemzett kohorszminták 28 és 205 beteg között mozogtak. A bevont tanulmányok egyértelmű összefüggést mutattak ki a katekolamin-nyomjelzők emelkedése és a fokozott BAT-aktivitásra való hajlam között. Két tanulmányban a nem szekretáló PPGL-ben szenvedő (normális katekolamin-értékelésű) 12 betegből 12-nél a BAT-aktiváció hiányzott.

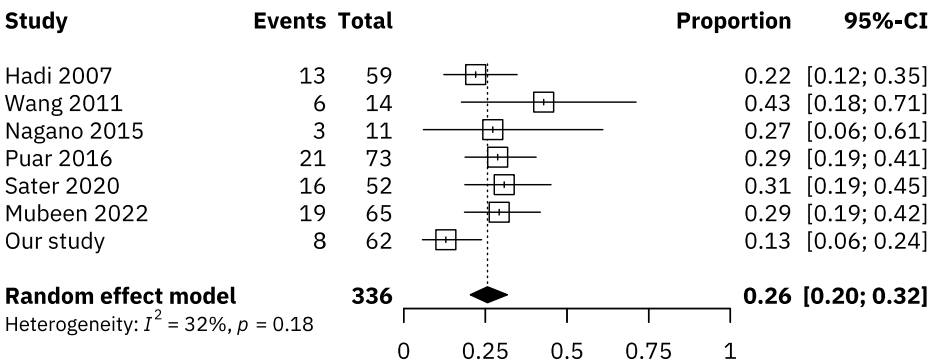
Az összevont adatok metaanalízise statisztikailag szignifikáns pozitív különbséget mutatott az izolált normetanefrin/norepinefrin ($SMD = 0,70$; $CI\ 0,37, 1,03$) katekolaminszintekben az aBAT-pozitív ($N = 69$) és a negatív ($N = 210$) csoportok között, alacsony szintű heterogenitással ($I^2 = 20\%$, $P = 0,29$). Az izolált metanefrin/epinefrin szintek negatív, bár statisztikailag jelentéktelen átlagos különbséget jeleztek a csoportok között ($SMD -0,15$; $CI -0,47, 0,16$). Kombinálva azonban a normetanefrin/noradrenalin és a metanefrin/epinefrin szintek szintén statisztikailag szignifikáns pozitív különbséget mutattak a aBAT-pozitív ($N = 67$) és

negatív ($N = 188$) csoportok között (SMD 0,51; CI 0,18, 0,85), alacsony, statisztikailag jelentéktelen heterogenitással ($I^2 = 24\%$, $P = 0,26$).

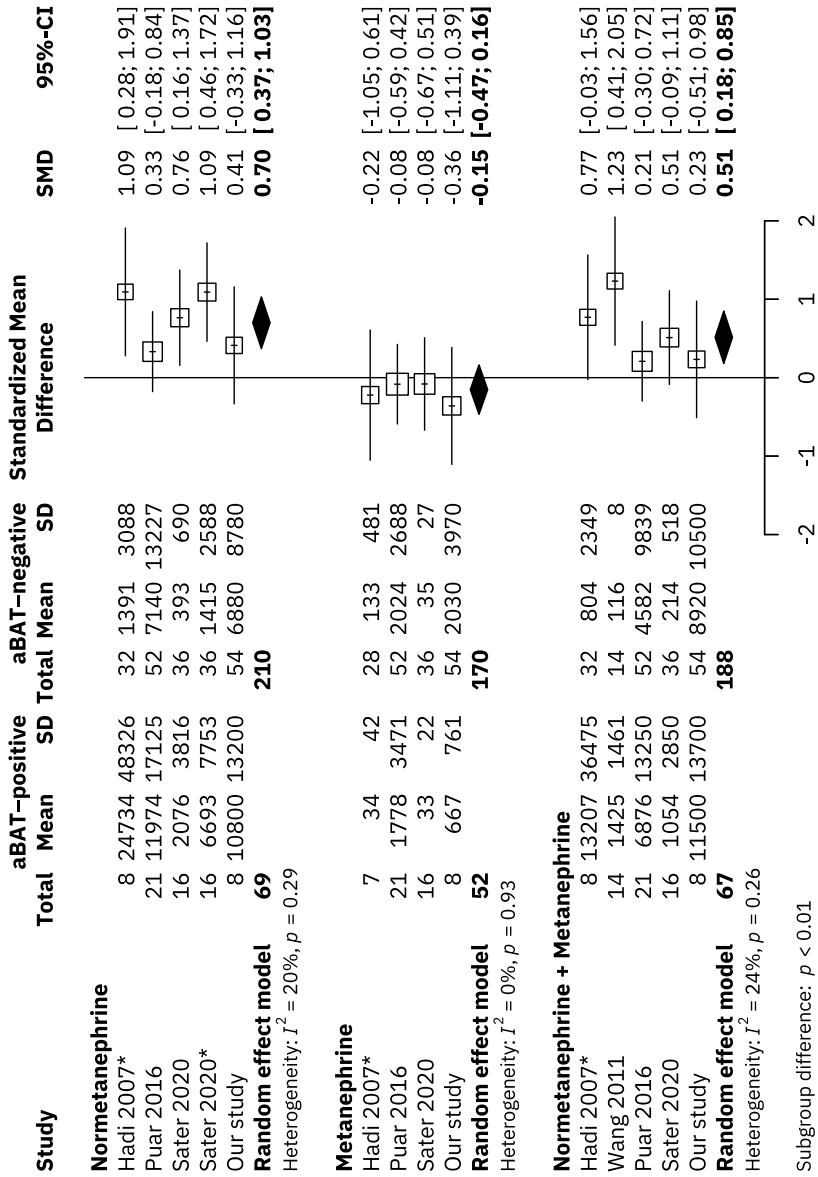
Az általános heterogenitás tesztje statisztikailag szignifikáns volt ($Q = 26,65$, $df = 13$, $P = 0,0139$), ami azt jelzi, a tanulmányok közötti eltérés nem elhanyagolható, amit figyelembe kell venni az eredmények értelmezésekor. Ezen eltérések ellenére a hatás irányultsága a legtöbb tanulmányban konzisztens maradt.

A metabolitok kombinált csoportjainak időrendi sorrendben történő kumulatív metaanalízisét követően az SMD az új tanulmányok hozzáadásával jelentős változásokat mutatott, a kezdeti nagy hatásméret idővel csökkent és stabilizálódott, a kezdetben jelentős heterogenitással ($I^2 = 57\%$), amely idővel alacsonyra csökkent ($I^2 = 24\%$). A mi vizsgálatunk adatainak hozzáadása az SMD = 0,51 (95% CI: 0,18, 0,85) összevont becsléséhez vezetett, a heterogenitás további csökkenésével $I^2 = 24,1\%$ -ra. Idővel a hatásméret konfidenciaintervalluma szűkült, és a P -érték csökkent, annak ellenére, hogy csak egy tanulmány izoláltan érte el a statisztikai szignifikanciát.

Azoknak a phaeochromocytomás betegeknek az aránya, akiknek aBAT-juk is volt, 26% (CI 20%, 32%) volt, mérsékelt, bár statisztikailag jelentéktelen heterogenitással ($I^2 = 32\%$, $P = 0,18$).



1. ábra. Az aBAT-tal rendelkező PPGL betegek arányát bemutató erdődiagram



2. ábra. A különböző catekolaminok szintjeinek átlagos különbségeit bemutató

4. Megbeszélés

A PPGL-ek és a barna zsírszövet (BAT) közötti kölcsönhatás összetett és fejlődő kutatási területet képvisel, amely a katekolamin- túltermelés összefüggésében kapcsolódik össze. Tekintettel arra, hogy a BAT elsősorban szimpatikus stimuláció hatására aktiválódik, a PPGL-ben szenvedő betegek FDG-PET képalkotásán történő véletlenszerű kimutatása kérdéseket vetett fel a mögöttes metabolikus kölcsönhatásokkal, klinikai jelentőséggel és potenciális prognosztikai értékkel kapcsolatban. Ezen összefüggés átfogó vizsgálatához kettős megközelítést alkalmaztunk: (1) retrospektív kohorszvizsgálatot végeztünk a BAT-aktiváció gyakoriságának és klinikai korrelátumainak felmérésére PPGL-betegeknél, és (2) szisztematikus áttekintést végeztünk metaanalízissel (SR/MA), hogy eredményeinket a meglévő irodalommal és a korábban rendelkezésre álló adatokkal integráljuk. Kohorszvizsgálatunk mélyebb betekintést nyújtott az aBAT és a specifikus biokémiai markerek (különösen a plazma normetanefrin) közötti összefüggésbe, míg az SR/MA lehetővé tette, hogy ezeket az eredményeket egy szélesebb bizonyítékbázisban kontextualizáljuk.

Korábbi tanulmányok 7,8% és 42,8% közötti előfordulási gyakorisággal számoltak be aBAT-ról PPGL-betegeknél, változó SUV_{max} határértékek alkalmazásával. Szigorúbb, 1,5-ös határértéket alkalmazva 13%-ban (8/62) találtunk aBAT-ot. Bár az FDG-PET a metabolikus aktivitáson keresztül a BAT jelenlétére utal, nem igazolja azt. Egy MEN2A-s betegnél a szövettani vizsgálat igazolta a tumor melletti BAT-ot, ami korrelált a PET-leletekkel.

A tendenciák ($P < 0,2$) azt mutatták, hogy az aBAT-pozitív betegek fiatalabbak voltak, kevesebb kardiovaszkuláris társbetegséggel rendelkeztek, kevesebb vérnyomáscsökkentőt használtak, előrehaladottabb AJCC-stádiumban voltak, és alacsonyabb volt a túlélésük, bár ezek statisztikailag nem voltak szignifikánsak. Az életkor gyakran kulcsfontosságú a BAT-aktivációban, de a mi korlátozott életkori tartományunk ezt elfedhette. Más PPGL-kohorszok nem találtak

jelentős különbségeket a tumor jellemzőiben vagy lokalizációjában. aBAT más képző eljárásokkal is látható a szimpatikus innerváció miatt.

Több nőnél volt aBAT (87,5% vs. 61,1%), ami arra utal, hogy a nemi hormonok befolyásolhatják a BAT aktiválódását. Korábbi tanulmányok nemi alapú különbségeket mutattak ki a BAT működésében és a termogenezisben, ami potenciálisan befolyásolja az aBAT előfordulását a nőknél.

Metaanalízisünk azt találta, hogy a mi kohorszunk alacsonyabb aBAT-arányának figyelembevétele minimális hatással volt az összevont eredményekre, ami egy stabil ~25%-os prevalenciát támaszt alá. A demetilált metabolitok, különösen a normetanefrin, szignifikánsan magasabbak voltak az aBAT-pozitív csoportokban. A preklinikai munka a noradrenalin stimulációt a β_3 -receptorokon keresztül összekapcsolja a BAT aktivitással, ami a termogenezist hajtja. Vizsgálatunkban a magasabb normetanefrin-szintek szignifikánsak voltak a multivariáns elemzésben; a metanefrin fordítottan társult az univariáns elemzésben, ami arra utal, hogy a BAT aktivációban a megnövekedett normetanefrin-metanefrin aránynak van szerepe. A phaeochromocytoma és a paraganglioma megoszlása hasonló volt a csoportok között.

A BAT metabolikus aktivitása katekolaminokat szabadíthat fel, megváltoztatva a plazma metabolitprofilját. A BAT-betegek eltérő hormonális vagy tumorprofilú alcsoportot képviselhetnek. Kohorszunk többségében (86%) nem volt aBAT, ami felveti az egyéb barnulási mechanizmusok kérdését. A BAT aktiválódását összefüggésbe hozták a rosszindulatú daganatokkal, de szerepe továbbra is ellentmondásos. Míg a BAT feltehetően β_3 -adrenoreceptorokon keresztül aktiválódik, a β_2 -mediált termogenezist is felvetik. Egyetlen aBAT-pozitív beteg sem szedett adrenoreceptor-blokkolót, és a gyógyszerek nem voltak kapcsolatban az aBAT-tal, bár a fel nem fedezett hatások nem zárhatók ki.

A katekolaminok receptor-közvetített útvonalakon keresztül befolyásolhatják a tumor növekedését és rezisztenciáját. Hasonlóképpen, a BAT aktiváció és a WAT barnulása más tényezők (pl. tiroxin, epesavak, IL-6, PTH-rP és natriuretikus

peptidek) hatására is létrejöhet. A PPGL-ek olyan növekedési faktorokat szekretálhatnak, mint az adrenomedullin, amelyről ismert, hogy más tumormodellekben lipolízist és barnulást indukál. Ez arra utal, hogy a katekolaminokon kívüli barnulási faktorok további vizsgálatot igényelnek. A megnövekedett plazma normetanefrin összefüggésbe hozható volt az aBAT-tal, de nem a képző, patológiai vagy kezelési jellemzőkkel. Nem találtak összefüggést specifikus csírvonal-mutációkkal. Több aBAT-pozitív beteg volt 3-4-es stádiumban (75% vs. 44,4%), ami valószínűleg magyarázza az alacsonyabb túlélést, bár statisztikailag nem szignifikáns. A korlátozott mintanagyság korlátozta a megfelelő kontrollösszehasonlításokat.

A szolid tumorok gyakran fekszenek a zsírszövet közelében, ami lehetővé teszi a tumor-adipocita kölcsönhatásokat, amelyek a lipid- és adipokin-transzfer révén elősegítik a tumor növekedését. A BAT, bár védelmet nyújt az anyagcsere-betegségekben, hozzájárulhat a rákos kachexiához. A vizsgálatok már régóta azt sugallják, hogy a BAT hozzájárul a rákos betegek fogyáshoz, és a legújabb munkák a BAT aktiválódását a BMI-vel és a kachexiával hozzák összefüggésbe. Áttekintésünkben fordított aBAT-BMI kapcsolatot találtunk, ami valószínűleg a rákos hipermetabolizmust tükrözi az UCP1 által vezérelt termogenezisen keresztül. A nagy retrospektív vizsgálatok azonban nem erősítették meg a kachexiával vagy a mortalitással való szignifikáns kapcsolatot. Míg a preklinikai vizsgálatok alátámasztják ezeket az összefüggéseket, a klinikai bizonyítékok korlátozottak, és további vizsgálatokra van szükség. Feltételezhető, hogy a BAT testsúlyszabályozásban betöltött szerepe akár terápiás lehetőségeket is kínálhat az elhízás kezelésére.

Kohorszunk Kaplan-Meier-diagramjai az aBAT-pozitív betegek esetében a csökkent túlélés tendenciáját mutatták, de a kis minta és a szigorú SUV_{max} -határérték korlátozta a statisztikai erőt. Korábbi vizsgálatok szerint a magasabb noradrenalin-szint és a BAT-aktivitás a PET-en korrelált a csökkent túléléssel, ami arra utal, hogy a noradrenalin önállóan előre jelezheti a halálozást. Egyre nagyobb az érdeklődés a PPGL prognosztikai biomarkerei iránt. Az aBAT ronthatja a

prognózist a hipermetabolizmus, a kachexia, az alultápláltság és a kardiovaszkuláris kockázat révén. A katekolamin-túlsúly súlyosbítja a metabolikus instabilitást és a kardiomiopátiát, míg a BAT által kiváltott hipermetabolizmus csökkentheti a kezelés tolerálhatóságát és a műtéti alkalmasságot, csökkentve a túlélési esélyeket.

PPGL-ben a katekolamin-túltengés nemcsak a BAT-ot aktiválja, hanem szisztémás hatásai révén ronthatja a kimeneteleket. Ezek a hipermetabolizmust, a kachexiát és a kardiovaszkuláris terhelést összekötő útvonalak az aBAT-ot mint potenciális független túlélési tényezőt támogatják, bár további prospektív kutatásokra van szükség.

4.1. Erősségek és korlátok

Tudomásunk szerint ez az első *klinikai* kohorszvizsgálat, amely a BAT aktiválódását értékeli FDG-PET-en, szövettani megerősítéssel PPGL betegeknél. Bár egyetlen betegen alapul, ez a megerősítés alátámasztja a képalkotó leletek és a valódi aBAT közötti korrelációt. A PPGL-ben az aBAT-ról szóló korábbi kohorszvizsgálatokkal ellentétben a miénk többváltozós statisztikai megközelítést alkalmaz, ami fokozza az általánosíthatóságot.

A korlátok a retrospektív tervezésből és a kis mintanagyságból adódnak. A szövettani megerősítés csak egy betegnél volt lehetséges, mivel a többszörös biopszia etikai és gyakorlati kihívásokat jelent. A megfigyelés jellege korlátozta a szisztematikus elemzéseket, és néhány nyilvántartásból hiányoztak a teljes körű adatok, különösen a régió kívüli esetek esetében. E daganatok ritkasága és a jellemzéshez használt FDG-PET korlátozott volta miatt az eredményeket óvatosan kell értelmezni.

A metaanalízisben a megnövekedett katekolaminszintek következetesen jelentek, csökkentve a heterogenitást és növelve a statisztikai szignifikanciát. A mi vizsgálatunk bevonása 0,0025-re csökkentette az összevont *P*-értéket, és 12%-kal csökkentette a heterogenitást, különösen a katekolamin-variabilitás tekintetében. Az adatainkkal és azok nélkül végzett érzékenységi elemzések

alátámasztották a tendenciákat és a megállapítások robusztusságát. Ez még akkor is fennállt, ha a normetanefrin-szintek a mi kohorszunkban nem voltak szignifikánsak az egyváltozós elemzésben.

Az adatok összevonása kihívást jelentett, mivel nem minden tanulmány értékelte ugyanazokat a katekolamin paramétereket, és egyesek kombinálták vagy másképp jelentették azokat. Az elemzés előtt standardizáltuk az értékeket. Annak ellenére, hogy csak hat alkalmas, változatos felépítésű tanulmányt vontunk be, tanulmányunk növelte a statisztikai erőt és a metaanalízis egyértelműségét az aBAT prevalenciája és a biokémiai összefüggések tekintetében.

5. Jövőbeli kilátások

A katekolamin-szekretáló tumorok BAT-aktivációval összefüggő feltárása számos területet nyit meg a jövőbeli kutatások előtt, különös tekintettel az aktivált BAT lehetséges prognosztikai következményeire ezeknél a betegeknél. Ez a vizsgálat megteremtette az alapot az aBAT jelenlétével korreláló biokémiai markerek – elsősorban a normetanefrin – egy- és többváltozós azonosításához. Az aBAT és a betegek kimenetele közötti kapcsolat, különösen a betegség progressziója és a túlélés szempontjából azonban további vizsgálatot igényel.

A PPGL-populációban a BAT aktivációjában szerepet játszó molekuláris útvonalak megértésének bővítése jelentős betekintést nyújthat ezen a területen. Bár a katekolamin-túlsúly valószínűleg a BAT-aktiváció elsődleges mozgatórugója, más tényezők is hozzájárulhatnak. Ezen „barnító” tényezők – például gyulladássos citokinek, adrenomedullin és parathormonnal kapcsolatos peptid (PTH-rP) – vizsgálata tisztázhatná, hogy a PPGL-es betegeknél a BAT aktivációja szélesebb körű metabolikus diszregulációt tükröz-e. A jövőbeni vizsgálatokban előnyös lehet a nagy áteresztőképességű „omics” megközelítések (pl. genomika, proteomika, metabolizmus) alkalmazása a BAT aktivációjában részt vevő új biomarkerek és útvonalak azonosítása érdekében.

Egy másik lehetséges jövőbeli kutatási terület az aBAT kimutatás képalkotási kritériumainak finomítása. Mivel az FDG-PET-képalkotás intenzív BAT-aktivitást mutathat, amely malignitást utánozhat, az aBAT megbízható diagnosztikai kritériumainak (beleértve az SUV-határértékeket) megállapítása javítaná az aBAT azonosításának pontosságát. További betekintést nyerhetünk olyan alternatív képalkotási lehetőségek értékelésével, amelyek közvetlenül a szimpatikus innervációt célozzák (pl. F-DA PET). A multimodális képalkotási stratégiák integrálása a BAT-aktivitás árnyaltabb megértését is biztosíthatná, és potenciálisan segíthetné a differenciáldiagnózist és a kockázatbecslést.

Az aBAT prognosztikai szerepe a PPGL-es betegeknél további vizsgálatokat igényel. Bár az előzetes adatok arra utalnak, hogy az aBAT jelenléte összefügghet a

betegség előrehaladottabb stádiumával, nagyobb prospektív vizsgálatokra van szükség ahhoz, hogy a megerősítse, hogy az aBAT megbízható markerként szolgál-e a tumorterhelés és a kedvezőtlen klinikai kimenetel tekintetében. Továbbá annak vizsgálata, hogy a BAT-ot célzó beavatkozások (pl. β_3 -adrenerg antagonisták) módosíthatják-e a betegség progresszióját, ígéretes, de még nem vizsgált terápiás megközelítést jelent.

Végezetül értékes lenne a BAT aktiváció szerepének feltárása szélesebb onkológiai és metabolikus kontextusban, különösen a BAT aktiváció és a rákos kachexia (CAC) közötti feltételezett kapcsolat miatt. A jövőbeni tanulmányoknak meg kell vizsgálniuk, hogy a BAT hozzájárul-e a CAC-ban megfigyelt hipermetabolikus állapotához, és hogy az aBAT prevalenciája változik-e a különböző ráktípusok között, hogy személyre szabott terápiás stratégiákat lehessen meghatározni az onkológiai anyagcsere-kezeléshez.

A BAT-aktiváció PPGL-ben történő megértésének előmozdítása több dimenziót magában foglaló, sokoldalú megközelítést igényel. A jövőbeli kutatásoknak prioritásként kell kezelniük a nagyszabású, prospektív kohorszvizsgálatokat a jelenlegi eredmények validálása és a BAT mint potenciális prognosztikai biomarker szerepének vizsgálata érdekében. Emellett a BAT-aktiváció nem szimpatikus útjait feltáró mechanisztikus vizsgálatok és a BAT modulációját célzó intervenciók kísérletek új perspektívákat kínálhatnak a PPGL-ek és más, anyagcsere által befolyásolt rákos megbetegedések kezeléséhez.

6. A megállapítások összefoglalása

A kutatás legfontosabb megállapításai a következők:

1. A korábbi tanulmányokkal ellentétben, amelyek az általános katekolamin-szinteket vagy egyes katekolaminokat egyváltozós módon kapcsolták össze az aBAT-tal, eredményeink statisztikailag szignifikáns összefüggést mutattak ki a plazma emelkedett normetanefrin-szintje és az aBAT jelenléte között egy *többsváltozós* elemzésben. Ez megerősíti, hogy a plazma normetanefrin az aBAT jelenlétének specifikus biomarkere a PPGL-ben.
2. Vizsgálatunk inverz kapcsolatot azonosított a plazma metanefrinszintje és az aBAT jelenléte között, amint azt az egyváltozós elemzésben megfigyeltük, ami azt jelenti, hogy a magasabb normetanefrin-metanefrin arány az aBAT jelenlétére utaló lehetséges összefüggést jelent.
3. Ez a tanulmány az első olyan *klinikai* vizsgálat, amely szövettani megerősítést ad a phaeochromocytoma melletti barna zsírszövetről, ezáltal tovább validálva az FDG-PET képalkotást, mint megbízható módszert a BAT azonosítására ebben a betegcsoportban.
4. Vizsgálatunk azt mutatta, hogy az aBAT-pozitív betegek gyakrabban jelentkeztek előrehaladott stádiumú (3-4) betegséggel, ami arra utal, hogy ez az összefüggés az aBAT-nak mint a betegség terhelésének vagy progressziójának markerének a PPGL-ben rejlő lehetőségére utalhat.
5. A katekolamin-adatok metaanalitikai szintézise mind a tanulmányunk eredményeinek bevonása előtt, mind pedig utána következetes pozitív összefüggést jelzett a kombinált katekolaminszintek és az aBAT között, a heterogenitás csökkenésével a tanulmányok között. Ez az elemzés megerősíti a jelenleg rendelkezésre álló, de korlátozott bizonyítékok megbízhatóságát a katekolamin-többslet mint az aBAT jelenlétének kulcsfontosságú tényezője tekintetében a PPGL-ben.

7. Publikációk és szerzői szintű kutatási metrikák

7.1. Tudománymetrika

2025. május 7-től

Folyóirat rangsor	A teljes szövegű publikációk	Kumulatív impakt faktor (IF)	84.696
Q1	13	<i>h-index</i>	8
(D1)	(5)		
Q2	4		
Q3	2		
Q4	3		

7.2. Disszertációhoz kapcsolódó publikációk

1. **Oštarijaš E**, Onyema M, Zair Z, Taylor DR, Lajeunesse-Trempe F, Reynolds S, Mullholland N, Corcoran B, Halim M, Drakou EE, Grossman A, Vincent RP, Aylwin S, Dimitriadis GK, Canecki-Varžić S. *Metabolically active brown adipose tissue in PPGL: an observational cohort study*. Endocr Relat Cancer. 2025 Mar 07;32(4):e240200. doi: 10.1530/ERC-24-0200. (2023 Q1, IF 4.1)
2. Onyema MC, **Oštarijaš E**, Zair Z, Roy A, Minhas R, Lajeunesse-Trempe F, Kearney J, Drakou EE, Grossman AB, Aylwin SJ, Canecki-Varžić S, Dimitriadis GK. *The Role of Active Brown Adipose Tissue in Patients With Pheochromocytoma or Paraganglioma*. Endocr Pract. 2024 Nov 16:S1530-891X(24)00828-0. doi: 10.1016/j.eprac.2024.11.003. (2023 Q1, IF 3.7)

7.3. Disszertációhoz nem kapcsolódó publikációk

1. Llewellyn D, Nuamek T, **Oštarijaš E**, Logan Ellis H, Drakou EE, Aylwin SJ, Dimitriadis GK. Low-dose tolvaptan for the treatment of SIADH-associated hyponatremia: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression analysis of clinical effectiveness and safety. *Endocr Pract.* 2025 Apr 25;S1530-891X(25)00131-4. doi: 10.1016/j.eprac.2025.04.012. (2023 Q1, IF 3.7)
2. Llewellyn DC, **Oštarijaš E**, Sahadevan S, Nuamek T, Byrne C, Taylor DR, Vincent RP, Dimitriadis GK, Aylwin SJ. *Efficacy and safety of low-dose tolvaptan (7.5mg) in the treatment of inpatient hyponatraemia: a retrospective study.* *Endocr Pract.* 2025 Apr;31(4):419-425. doi: 10.1016/j.eprac.2024.12.019. (2023 Q1, IF 3.7)
3. Lajeunesse-Trempe F, Okroj D, **Oštarijaš E**, Ramalho A, Tremblay EJ, Llewellyn D, Harlow C, Chandhoke N, Chew NWS, Vincent RP, Tchernof A, Piché ME, Poirier P, Biertho L, Morin MP, Copeland CS, Dimitriadis GK. *Medication and Supplement Pharmacokinetic Changes Following Bariatric Surgery: A Systematic Review And Meta-Analysis.* *Obesity Reviews.* 2024. doi: 10.1111/obr.13759. (2023 Q1/D1, IF 8.0)
4. Samarasinghe SNS, **Oštarijaš E**, Long MJ, Erridge S, Purkayastha S, Dimitriadis GK, Miras AD. *Impact of insulin sensitization on metabolic and fertility outcomes in women with polycystic ovary syndrome and overweight or obesity—A systematic review, meta-analysis, and meta-regression.* *Obesity Reviews.* 2024;e13744. doi:10.1111/obr.13744 (2023 Q1/D1, IF 8.0)
5. Petursson P, **Oštarijaš E**, Redfors B, Råmunddal T, Angerås O, Völz S, Rawshani A, Hambraeus K, Koul S, Alfredsson J, Hagström H, Loghman H, Hofmann R, Fröbert O, Jernberg T, James S, Erlinge D, Omerovic E. *Effects of pharmacological interventions on short- and long-term mortality in patients with takotsubo syndrome: a report from the SWEDEHEART registry.* *ESC Heart Failure.* 2024. doi: 10.1002/ehf2.14713. (2023 Q1, IF 3.2)
6. Kukuljan M, Mršić E, **Oštarijaš E**. *CT-guided transthoracic core needle biopsies of focal pleural lesions smaller than 10 mm: a retrospective study.* *Cancer Imaging.* 23, 48 (2023). doi: 10.1186/s40644-023-00569-4. (2023 Q1, IF 3.5)
7. Palčevski D, Belančić A, Mikuličić I, **Oštarijaš E**, Likić R, Dyar O, Vlahović-Palčevski V. *Antimicrobial Prescribing Preparedness of Croatian Medical Students-Did It Change between 2015 and 2019?* *Medicines (Basel).* 2023 Jun 29;10(7):39. doi: 10.3390/medicines10070039. (2023 Q4)
8. Llewellyn DC, Logan Ellis H, Aylwin SJB, **Oštarijaš E**, Green S, Sheridan W, Chew NWS, le Roux CW, Miras AD, Patel AG, Vincent RP, Dimitriadis GK. *The efficacy of GLP-1RAs for the management of postprandial hypoglycemia*

following bariatric surgery: a systematic review. Obesity. 2023 Jan;31(1):20-30. doi: 10.1002/oby.23600. (2022 Q1/D1, IF 6.9)

9. Zombori-Tóth N, Kiss S, **Oštarijaš E**, Alizadeh H, Zombori T. *Adjuvant chemotherapy could improve the survival of pulmonary sarcomatoid carcinoma: A systematic review and meta-analysis.* Surg Oncol. 2022 Sep;44:101824. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101824. (2022 Q2, IF 2.3)
10. Martonosi AR, Pázmány P, Kiss Sz, Dembrowszky F, **Oštarijaš E**, Szabó L. *Urodynamics in Early Diagnosis of Diabetic Bladder Dysfunction in Women: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Medical Science Monitor. 2022. doi: 10.12659/MSM.937166. (2022 Q2, IF 3.1)
11. Simon O, Görbe A, Hegyi P, Szakó L, **Oštarijaš E**, Dembrowszky F, Kiss Sz, Czopf L, Erőss B, Szabó I. *Helicobacter pylori Infection is Associated with Carotid Intima and Media Thickening. A Systematic Review and Meta-Analysis.* Journal of the American Heart Association. 2022 Feb;11(3). doi: 10.1161/JAHA.121.022919 (2022 Q1/D1, 2021 IF 6.106).
12. Omran A, Leca BM, **Oštarijaš E**, Graham N, Dasilva A, Zair Z, Miras A, le Roux C, Vincent RP, Cardozo L, Dimitriadis GK. *Metabolic syndrome is associated with prostate hyperplasia in patients with lower urinary tract symptoms: a systematic review, meta-analysis and meta-regression analysis.* Ther Adv Endocrinol Metab. 2021 Dec 8;12. doi: 10.1177/20420188211066210. (2021 Q2, IF 4.435)
13. Zádori N, Szakó L, Váncsa Sz, Vörhendi N, **Oštarijaš E**, Kiss Sz, Frim L, Hegyi P, Czimmer J. *Six autoimmune disorders are associated with increased incidence of gastric cancer: A systematic review and meta-analysis of half a million patients.* Front Immunol. 2021 Nov 23;12:750533. doi: 10.3389/fimmu.2021.750533. (2021 Q1, IF 8.786)
14. Borodavkin P, Sheridan W, Coehlo C, **Oštarijaš E**, Zaïr ZM, Miras AD, McGowan B, le Roux CW, Vincent RP, Dimitriadis GK. *Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on histopathological and secondary biomarkers of non-alcoholic steatohepatitis: A systematic review and meta-analysis.* Diabetes Obes Metab. 2021 Oct 4; 1-6. doi: 10.1111/dom.14565. (2020 Q1/D1, IF 6.577)
15. Boros E, Sipos Z, Hegyi P, Teutsch B, Frim L, Váncsa Sz, Kiss Sz, Dembrowszky F, **Oštarijaš E**, Shawyer A, Erőss B. *Prophylactic transcatheter arterial embolization reduces rebleeding in non-variceal upper gastrointestinal bleeding: A meta-analysis.* World J Gastroenterol. 2021 Oct; 27(40). doi: 10.3748/wjg.v27.i40.0000. (2020 Q1, IF 5.742)
16. Sheridan W, Da Silva AS, Leca BM, **Oštarijaš E**, Patel AG, Aylwin SJ, Vincent RP, Panagiotopoulos S, El-Hasani S, le Roux CW, Miras AD, Cardozo L, Dimitriadis GK. *Weight loss with bariatric surgery or behaviour modification and the impact on female obesity-related urine incontinence: A comprehensive*

- systematic review and meta-analysis*. Clin Obes. 2021:e12450. doi: 10.1111/cob.12450. (2020 Q3)
17. Braut T, Krstulja M, Marijić B, Maržić D, Kujundžić M, Zamolo G, Vučinić D, **Oštarijaš E**. *Tip of the iceberg: Immunohistochemical markers reveal malignant transformation underneath a vocal polyp surface*. Medicina fluminensis. 2021;57(2):171-176. doi: 10.21860/medflum2021_371640. (2021 Q4)
 18. Franjić K, **Oštarijaš E**, Kaštelan A. *Adolescent compliance in psychiatric treatment*. Medicina fluminensis. 2020;56(1):26-34. doi: 10.21860/medflum2020_232815. Croatian. (2020 Q4)
 19. Kukuljan M, Šoša I, Mršić E, **Oštarijaš E**, Mršić A, Miletić D. *Diagnostic Accuracy of Computed Tomography-Guided Noncoaxial Cutting Needle: Transthoracic Lung Biopsies and the Associated Pneumothorax*. J Biol Regul Homeost Agents. 2019 Nov 21;33(6). doi: 10.23812/19-358-L. (2019 Q3, IF 1.506)
 20. Braut T, Krstulja M, Marijić B, Maržić D, Kujundžić M, Brumini G, Vučinić D, **Oštarijaš E**. *Immunohistochemical analysis of vocal cord polyps applying markers of squamous cell carcinogenesis*. Pathol Res Pract. 2019;215(1):144-50. doi: 10.1016/j.prp.2018.11.001. (2019 Q2, IF 2.050)