

Hodgkin-kóros betegek hypothyreosisa

Illés Árpád, Gergely Lajos, András Csilla, Miltényi Zsófia, Szegedi Gyula

Debreceni Egyetem, Orvos- és Egészségtudományi Centrum, III. sz. Belgyógyászati Klinika, Debrecen

A vizsgálat célja: Komplet remisszióban lévő Hodgkin-kóros betegek pajzsmirigyműködésének vizsgálata. *Betegek és módszerek:* 160 legalább egy éve komplet remisszióban lévő Hodgkin-kóros beteg pajzsmirigyműködését szuperszenzitív thyreoideastimuláló hormon (sTSH), szabad tiroxin (fT4) és trijód-tironin (fT3) hormonszintek meghatározásával vizsgáltuk. Eredmények: 117 betegnél eltérést nem találtunk, 28-nál szubklinikai (csak az sTSH emelkedett), 14 betegnél klinikai (az fT4 és/vagy az fT3 is csökkent volt) hypothyreosis, egy betegnél hyperthyreosis (Basedow-kór) volt igazolható. A hypothyreosis másfélszer gyakrabban jelentkezett nőknél, mint férfiaknál. A normális és kóros pajzsmirigyműködésű csoport az átlagéletkorban, a szövettani altípusban, a stádiumban és az általános panaszok jelenlétében, valamint aszerint, hogy történt-e lymphangiographia, nem tért el szignifikánsan egymástól. A hypothyreosis azoknál a Hodgkin-kóros betegeknél volt gyakoribb, akik kezelésük során köpeny- vagy nyaki sugárkezelést kaptak. A pajzsmirigy alulműködése a radioterápiát követő hatodik évtől volt inkább megfigyelhető. Az eltérések napi 25–225 mg levothyroxin adásával voltak normalizálhatóak. *Következtetések:* Elemzésünk egyrészt a Hodgkin-kóros betegek gondozása során a pajzsmirigy működésének rutinszerű vizsgálatára hívja fel a figyelmet, amelynek az időszakos ellenőrzése segít a daganatellenes kezeléssel összefüggő késői szövődmények korai felismerésében és megelőzésében. Másrészt a Hodgkin-kóros betegek kezelésének megtervezésekor, nyaki radioterápia alkalmazása esetén fokozott figyelmet kell fordítani a pajzsmirigy védelmére is. *Magyar Onkológia 45:411–415, 2001*

Purpose: Study of thyroid function in Hodgkin's disease patients in complete remission. *Patients and methods:* We examined the thyroid function of 160 Hodgkin's disease patients in complete remission for at least one year, and determined the values of supersensitive thyroid stimulating hormone (sTSH), free T4 (fT4), free T3 (fT3) hormones. *Results:* Normal values were observed in 117 patients, subclinical change (only elevated sTSH) in 28 patients, clinical hypothyroidism in 14 patients (also low fT4 and/or fT3), hyperthyroidism (Basedow's disease) in one patient. Hypothyroidism was one and a half times more frequent in females than in males. The normal and low thyroid function group did not differ from each other in mean age, histological subtypes, disease stage, general symptoms, and whether lymphangiography was performed. Hypothyroidism was more frequent in patients who had undergone mantle or neck radiotherapy. The onset of thyroid gland underfunction was more pronounced from six years after neck radiotherapy. The thyroid disease could be controlled using a daily dose of 25–225 mg levothyroxin. *Conclusions:* During the care of Hodgkin's disease patients routine examination of the thyroid function is important for the early recognition and prevention of treatment related late complications. On the other hand in treatment planning phase more attention should be paid to thyroid gland protection when neck radiotherapy is used. *Illés A, Gergely L, András Cs, Miltényi Zs, Szegedi Gy. Hypothyroidism in Hodgkin's disease patients. Hungarian Oncology 45:411–415, 2001*



Bevezetés

A Hodgkin-kór (HK) volt az első malignus betegség, mely radioterápiával (RT), polikemoterápiával (KT) vagy a kettő kombinációjával gyógyíthattóvá vált. Az utóbbi évtizedekben nemcsak a stá-

diumnak és prognosztikai tényezőknek megfelelően használt konvencionális terápia eredményeinek javulása, hanem a nagy dózisú kezelés hemopoetikus őssejt-szupportációval történő alkalmazása következtében, a HK-os betegek döntő többsége tartósan komplet remisszióba kerül és meggyógyul (6, 8). A hosszan túlélő vagy gyógyult betegek gondozása során nyilvánvalóvá vált, hogy a betegség gyógyítására alkalmazott kezelések késői malignus és nem malignus szövődményei számottevőek, amelyek akár évekkel-évtizedekkel a sikeres kezelés után jelentkezve csökkentik a betegek túlélését és rontják

Közlésre érkezett: 2001. április 3.
Elfogadva: 2001. április 20.

Levelezési cím: dr. Illés Árpád,
DEOEC, III. sz. Belgyógyászati Klinika,
4004. Debrecen, Móricz Zs. krt. 22. Tel/Fax: 52-414 969,
Email: illes@iibel.dote.hu

1. táblázat.
Hodgkin-kóros betegek
pajzsmirigyfunkciós
eredményei

Csoport – betegszám	Hormon		
	sTSH (mIU/ml)	fT3 (pmol/l)	fT4 (pmol/l)
Euthyreoid – 117	1,38 (±0,76) (0,3-2,9)	4,32 (±0,77) (2,8-6,9)	11,55 (±2,92) (6,8-20,2)
Szubklinikai hypothyreosis – 28	4,58 (±1,77) (3,1-10,8)	4,23 (±0,67) (3,4-5,8)	10,2 (±1,49) (7,8-13,4)
Klinikai hypothyreosis – 14	17,14 (±13,3) (4,1-44,4)	3,12 (±0,99) (1,6-4,6)	6,84 (±3,3) (1,8-14,1)
Hyperthyreosis - 1	0,01	34,9	126,3

2. táblázat. Hodgkin-kóros betegek klinikopatológiai jellemzői a pajzsmirigy működése szerint

Jellemzők	Pajzsmirigyfunkció		Szignifikancia
	normális	hypothyreosis	
Betegszám (%)	117 (73,1)	42 (26,3)	
Átlagéletkor (év) a HK felismerésekor	32,4 (12–75)	31,4 (11–57)	NS
Évtizedes kormegoszlás a HK felismerésekor (év):			NS
<20	20	6	
20–29	37	19	
30–39	28	7	
40–49	21	4	
>49	11	6	
Átlagéletkor (év) a vizsgálatkor	43,4 (19–80)	42,5 (22–66)	NS
Férfi/nő arány	1,25	0,82	NS (p=0,33)
Szöveti altípusok:*			NS
MC	48 (41)	24 (57,1)	
NS	37 (31,6)	11 (26,2)	
LP	16 (13,7)	4 (9,5)	
LD	12 (10,2)	3 (7,1)	
Stádium:			NS
I–II	37 (31,6)	15 (35,7)	
III–IV	80 (68,4)	27 (64,3)	
Aktivitási tünetek:			NS
A	69 (59)	25 (59,5)	
B	48 (41)	17 (40,5)	
Lymphangiographia történt:			NS
igen	87 (74,4)	31 (73,8)	
nem	30 (25,6)	11 (26,2)	
Kezelés formája:			p=0,013
csak KT	39 (33,3)	3 (7,1)	
csak mantle vagy nyaki RT	17 (14,5)	9 (21,4)	
mantle vagy nyaki RT és KT	56 (47,9)	29 (69)	
egyéb	4 (4,3)	1 (2,4)	

*4 ND adatai nem szerepelnek

életminőségüket (1, 4, 13). A pajzsmirigy – szerencsére többségében nem malignus – eltérései egyike a leggyakoribb késői kezelési szövődményeknek (12, 14, 16, 19, 22). Leggyakrabban hypothyreosis fejlődik ki, de nem ritka a hyperthyreosis illetve benignus göbök vagy malignus tumor kialakulása sem. Ez alapján határoztuk el a pajzsmirigyfunkció széleskörű ellenőrzését komplett remisszióban lévő vagy gyógyult gon-

dozott HK-os betegeinknél, melynek eredményéről számolunk be.

Betegek és módszerek

A DEOEC III. sz. Belgyógyászati Klinikán gondozás alatt álló, legalább egy éve komplett remisszióban lévő HK-os betegek vizsgálata történt. A HK diagnózisa minden esetben szövettani vizsgálaton alapult, az altípusokat (melyeket általánosan használt angol nevük kezdőbetűivel jelöltünk) Lukes és mtsai kritériumai szerint állapították meg (18). A betegség kiterjedtsége, a klinikai stádium megállapítása az Ann Arbor-i elveken (az esetek többségében stádiummegállapító laparotomia nem történt) és annak Cotswolds-i módosításán alapult (5, 17).

A betegek kezelése során a RT – néhány kivételtől eltekintve – a Radiológiai Klinika Sugárterápiás Osztályán történt, a megfelelő besugárzási mezők szerint, telecobalt berendezéssel 30-44 Gy/régió összdózisban, 2 Gy/nap adagolással. KT során a CV(O)PP (cyclophosphamid, vinblastin (vagy vincristin), procarbazin, prednisolon), az ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazin), a COPP/ABV (cyclophosphamid, vincristin, procarbazin, prednisolon, adriamycin, bleomycin, vinblastin) és a CEP (CCNU, etoposid, prednimustin) gyógyszerkombinációkat alkalmaztuk korábbi közleményünknek megfelelően (15).

A pajzsmirigyfunkciós hormonszintek meghatározása a Klinikai Biokémiai és Molekuláris Patológiai Intézet Izotópdiaosztikai Laboratóriumában történt. A betegek többségében az utóbbi években évente ismételt pajzsmirigyfunkcióvizsgálatok történtek. A pajzsmirigyfunkció károsodását az időrendben első kóros pajzsmirigyfunkciós hormoneredménytől számítottuk.

A szuperenzitív thyreoideastimuláló hormon (sTSH) meghatározására LIA-mat TSH assay-t alkalmaztak, amely nem kompetitív, immunoluminometrikus szendvics technika módszerén alapszik (Byk-Sangtec). A szabad trijód-tironint (fT3) IMx Free T3 assay-vel mérték, melynek alapja mikropartikulált enzim immunoassay (Abbott). A szabad tiroxin (fT4) mérése kompetitív lumineszcens immunoassay-vel (LIA-mat FT4) történt (Byk-Sangtec) (3,25). A fenti módszerek alkalmazása esetén a normális tartományok a következők: sTSH: 0,3–3,0 mIU/ml, fT3: 2,6–5,4 pmol/l, fT4: 7,22–23,2 pmol/l. Szubklinikai, kémiai vagy kompenzált a hypothyreosis, ha csak az sTSH értéke emelkedett, és az fT3, fT4 értéke normális. Amennyiben az emelkedett sTSH-érték mellett az fT3 és/vagy fT4 értéke is csökkent, esetleg klinikai tünetek is vannak, klinikai hypothyreosisról beszélünk.

A betegek jelentős részénél egyéb vizsgálatok is, mint pajzsmirigy UH, scan, nyaki CT, pajzsmirigyellenes antitest-meghatározás és pajzsmirigy finomtű-biopszia is történt, de ezek értékelése jelenleg nem volt célunk. A statisztikai elemzés (Chi²-teszt) során a p<0,05 valószínűségi szintet tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

A 160 HK-os beteg pajzsmirigyfunkciós vizsgálata történt meg, 117 (73,1%) betegnél nem találtunk eltérést, 28-nál (17,5%) szubklinikai, 14-nél (8,8%) klinikai hypothyreosis igazolódott, egy betegnél (0,6%) hyperthyreosist észleltünk. A hormonvizsgálatok egy része folyamatosan történt időszakos ellenőrzésként az évek folyamán, illetve akkor, amikor klinikailag felmerült a pajzsmirigyfunkció eltérése.

Az eredmények kiegészítése a jelenlegi széleskörű vizsgálat során történt meg. Az 1. táblázat a hormoneredmények átlagát, a szórást és minimum-maximum értékeket tartalmazza. A 2. táblázat a normális és a csökkent pajzsmirigyműködésű (szubklinikai és klinikai hypothyreosis együttesen) HK-os betegek klinikopatológiai jellemzőinek összevetését mutatja be.

A normális és csökkent pajzsmirigyműködésű csoport az átlagéletkorokban, a kormegoszlás évtizedes bontása szerint, a szövettani altípusokban, a stádiumban és az általános panaszok jelenlétében, valamint aszerint, hogy történt-e lymphangiographia (LAG) nem tért el szignifikánsan egymástól. A hypothyreosis másfélszer gyakrabban jelentkezett a nők között, mint a férfiaknál. Szignifikáns eltérés észlelhető a két csoport kezelési adatai között, a hypothyreosisos betegek 90%-a nyaki vagy mantle RT-ban részesült önmagában vagy KT-val kombinálva. Kétségtelen, hogy az összes beteget figyelembe véve is ezen kezelési forma volt a leggyakoribb, mégis az euthyreoid csoportban csak a betegek valamivel több, mint a fele kapott ilyen terápiát.

Fordítva elmondható, hogy a csak KT-ban részesült betegek 7%-ban, csak mantle vagy nyaki RT esetén 35%-ban, az előbbi RT-t és KT-t is kapó betegeknek 34%-ban alakult ki hypothyreosis. Ebből az is látható, hogy kombinált kezelés esetén a KT nem növelte tovább a hypothyreosis gyakoriságát és a nyaki vagy mantle RT-ban részesülő harmadában hypothyreosissal kell számolnunk. A RT során alkalmazott szűk dózistartomány nem tette lehetővé a dózis és hypothyreosis gyakorisága közötti összefüggés elemzését.

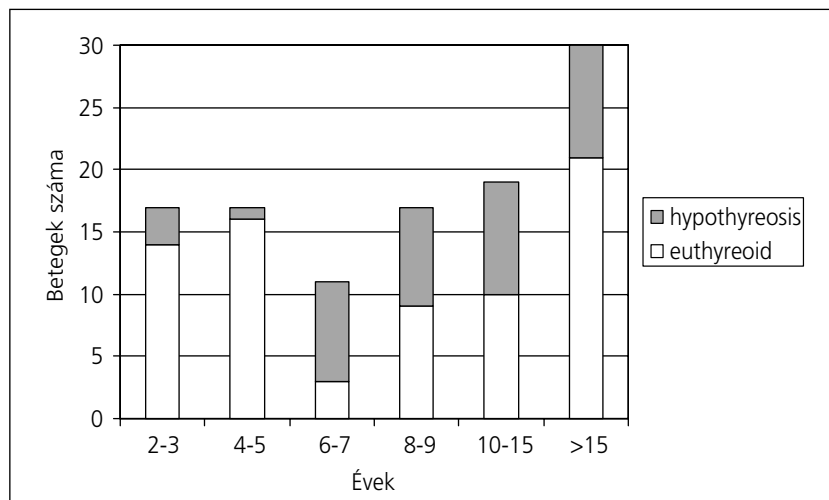
A nyaki vagy mantle RT-től a hypothyreosis jelentkezéséig, felismeréséig eltelt időt az 1. ábra mutatja be. Bár az eltérések nem szignifikánsak és csak az utóbbi 4-5 évre visszamenően vannak betegekünk többségénél évenkénti pajzsmirigyfunkciós adataink, látható, hogy a RT-t követő hatodik évtől inkább megfigyelhető a hypothyreosis kialakulása.

A 42 laboratóriumiilag hypothyreosisos HK-os beteg közül 7-nek típusos, látványos klinikai panaszai és tünetei voltak, 17 esetben bizonyos tünetek már az eredmények tudatában utólagosan ezzel összefüggésbe voltak hozhatóak. 18 betegnek semmilyen eltérése nem volt, ezen betegek mindegyike a szubklinikai csoportba tartozott. 28 esetben, az összes beteg kétharmadánál kezdünk eddig szubsztitúciós terápiát, a klinikai és/vagy laboratóriumi eltérések napi 25-225 µg levothyroxin adagokkal voltak kezelhetőek.

Megbeszélés

A szerencsére egyre több hosszán túlélő, gyógyult HK-os beteg tartós gondozási eredményei rávilágítottak arra, hogy tumorelles kezelésünk csak egyik, bár igen fontos fokmérője az 5 és 10 éves (gyógyulási) HK-mentes túlélési arány, mivel a kezelések késői szövődményei gyakran ezen időszakok után jelentkezve jelentősen csökkenthetik a későbbi túlélést és ronthatják a betegek életminőségét is (13, 14). Ezen késői szövődmények egyike a pajzsmirigy eltérései, amely leggyakrabban hypothyreosis formájában jelentkezik, az irodalmi adatok alapján előfordulása igen változó, 20-80% közötti a tartósan túlélő HK-os betegek között (12, 14, 16, 19, 22). Ez nemcsak a HK kivizsgálási és kezelési formájával, az alkalmazott technikával, sugárdózissal és mezővel, az eltelt idővel, hanem a betegek gondozásának alaposágával és a szűrés során használt laboratóriumi tesztekkel és azok érzékenységgel is magyarázható. Az általunk használt sTSH-, FT3- és FT4-meghatározások érzékenyek, az értékek az egyes funkciós csoportokra jellemzőek voltak. Összes betegünk negyedében, a nyaki vagy mantle RT-ban részesülők harmadában, de már a kezelés után legalább 6 évvel lévők közel felében észleltünk hypothyreosist, amely az irodalmi adatoknak megfelelő (12, 16, 19). Hyperthyreosisos betegünk pajzsmirigyellenes antitest- és finomtű-biopsziás vizsgálata Basedow-kórt igazolt. A csökkent és normális pajzsmirigyműködésű HK-os betegek szövettani altípusában, stádiumában, átlagéletkorában, valamint az évtizedes kormegoszlásban a HK felismerésének és kezelésének ideje szerint – az irodalmi adatok többségéhez hasonlóan – nem találtunk eltérést (16, 20, 21), bár Green és mtsai szerint a pajzsmirigy gyermekekben érzékenyebb a RT-ra, mint felnőttekben (11). Hypothyreosis másfélszer gyakrabban alakult ki nőknél, amely hasonló az irodalmi adatokhoz (16, 20), s egyben azt is jelzi, hogy HK-os betegeknek a patomechanizmusa eltér a primer hypothyreosistól, hiszen az 7-8-szor gyakoribb nők között és háttérben leggyakrabban idiopathiás autoimmun thyroiditis áll. Egyesek feltételezték, hogy a stádium megállapításánál, a

1. ábra.
A mantle/nyaki radioterápia (n = 111) és a vizsgálatig vagy a hypothyreosis felismeréséig eltelt idő



LAG és más jódtartalmú kontrasztanyaggal végzett vizsgálatok során, a szervezetbe jutó nagy mennyiségű jód gátolja a pajzsmirigy működését, ami csökkent tiroxin- és trijód-tironin-képződést eredményez (Wolf-Chaikoff-hatás). Az sTSH értéke emelkedik, amely a pajzsmirigyben a sejtosztódást stimulálva, fokozott érzékenységet eredményezhet RT iránt (19, 24). Számos tanulmányban vizsgálták a LAG és a hypothyreosis kapcsolatát, a vélemények megoszolók (10, 11, 19), mi hasonlóan a többségben lévő adatokhoz nem találtunk összefüggést (20, 22). Felmerült a fenti mechanizmus alapján, hogy a RT során adott tiroxin megakadályozhatja a hypothyreosis kifejlődését, de ezt a vizsgálat nem erősítette meg (2). Szignifikáns eltérést tapasztaltunk – másokhoz hasonlóan – a HK kezelési módja és hypothyreosis gyakorisága között (12, 16, 19–21). A pajzsmirigy alulműködése gyakoribb volt azoknál a betegeknél, akik kezelésük során mantle vagy nyaki irradiációban részesültek – önálló RT formájában, vagy KT-val kombinálva – mint azoknál a betegeknél, akik ilyen irradiációt nem kaptak. Betegeinknél a RT utáni hatodik évtől volt gyakoribban megfigyelhető a hypothyreosis kialakulása, hasonlóan Schimpff és mtsai közléséhez, akik szerint a hypothyreosis prevalenciája növekszik az irradiáció óta eltelt idő hosszával és maximumát a RT utáni ötödik évben éri el (20). Számos szerző veti fel a nyaki RT után jelentkező hypothyreosis kialakulásában autoimmun folyamatok lehetőségét. Az irradiáció által károsított pajzsmirigyből autoantigének szabadulhatnak fel, melyek thyreoiditis kialakulását eredményezhetik (7, 22). Azt is megfigyelték, hogy KT-ban is részesült betegek között ritkább a pajzsmirigyellenes antitestek előfordulása és az sTSH-érték emelkedése, mint azokban a betegeknél, akik csak RT-ban részesültek, ezért feltételezik, hogy a KT immunsuppresszív hatása által kivédheti az irradiáció által elindított autoimmun thyreoiditist és ezáltal a hypothyreosis kifejlődését (22). Ennek további vizsgálatát mi is tervezzük. Ugyanakkor a citosztatikumok pajzsmirigyre kifejtett közvetlen hatása egyértelműen még nem tisztázott (16, 21). Eredményeinkből kitűnik, hogy a csak KT-ban részesültek között ritka volt a hypothyreosis, és az is látható, hogy a csak RT-val kezeltékhez képest a KT-val való kombinálás nem növelte, és nem is csökkentette a hypothyreosis gyakoriságát.

A HK-os betegeknél a kezeléseket követően kialakuló hypothyreosis klinikai megjelenési formája bizonytalan, olykor félrevezető lehet, mivel a leggyakoribb tüneteket, mint a fáradtságot, a csökkent teljesítőképességet, az aluszékonyságot, a depressziót, hidegintoleranciát, a bőreltéréseket, az enyhe anémiát a HK-val hozzájuk összefüggésbe vagy a tumorelles terápia utóhatásának vélik. A mi betegeink között is kevés volt, akinek látványos klinikai tünetei voltak, ez is az időszakos laboratóriumi ellenőrzés szükségességét hangsúlyozza. Hypothyreosisban észlelt hypercholesterinaemia fokozza a cardiovascularis betegségek kockázatát is, amely azoknál a HK-os betegeknél

különösen veszélyes, akiknél a mediastinum irradiációja miatt korai coronariosclerosis miatt is számolni kell (1, 4, 13). A laboratóriumi eltérésekhez társuló hypothyreosisos tünetek esetén a szubsztitúciós terápia elkezdése nem kérdéses. Betegeink kétharmadánál a levothyroxin dózisának fokozatos emelésével – ismételt hormonvizsgálatok mellett – határoztuk meg azt az egyéni adagot, amely a legjobb klinikai és laboratóriumi állapotot biztosította. Nem egységes az álláspont a klinikai tünetekkel nem rendelkező, de laboratóriumi hypothyreosisos betegek hormonkezelésével kapcsolatban, mégis többen javasolták ezeknél a betegeknél is a szubsztitúciót, amelyet azzal indokoltak, hogy az emelkedett sTSH növeli a pajzsmirigyben a benignus és malignus fokális eltérések kialakulásának kockázatát is (14, 19).

Eredményeink egyrészt a HK-os betegek gondozása során a pajzsmirigy működésének rutinszerű vizsgálatára hívják fel a figyelmet – különösen a nyaki RT-ban részesültek esetében – melynek időszakos ellenőrzése segít a késői szövődmények korai felismerésében és megelőzésében. Másrészt a legújabb nemzetközi és hazai terápiai javaslatokkal összhangban a HK-os betegek kezelésének megtervezésekor fokozottabb figyelmet kell fordítani a kezelés lehetséges késői szövődményeinek elkerülésére, így többek között a pajzsmirigy védelmére is (1, 6, 9, 15, 23).

Irodalom

1. Aisenberg AC. Problems in Hodgkin's disease management. *Blood* 93:761-779, 1999
2. Bantle JP, Lee CKK, Levitt SH. Thyroxine administration during radiation therapy to the neck does not prevent subsequent thyroid dysfunction. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 11:1999-2001, 1985
3. Bayer MF. Effective laboratory evaluation of thyroid status. *Med Clin North Am* 75:1-26, 1991
4. Bookman MA, Longo DL, Young RC. Late complications of curative treatment in Hodgkin's disease. *JAMA* 5:680-683, 1988
5. Carbone P, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on the Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 31:1860-1861, 1971
6. Connors JM, Reece DE, Diehl V, Engert A. Hodgkin's lymphoma: New approaches to treatment. *American Society of Hematology Education Program Book* 1998, pp 274-295
7. Constine LS, McDougall IR. Radiation therapy for Hodgkin's disease followed by hypothyroidism and Graves' hyperthyroidism. *Clin Nucl Med* 7:69-70, 1982
8. Diehl V, Mauch P, Connors JM. Hodgkin's lymphoma. *American Society of Hematology Education Program Book* 1999, pp 270-289
9. Ésik O, Székely J, Németh Gy, Miltényi L. A felnőttkori Hodgkin-kór sugárkezelése. *Magy Belorv Arch* 51:82-84, 1998
10. Flein DA, Hanlon AL, Corn BW, et al. The influence of lymphangiography on the development of hypothyroidism in patients irradiated for Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 36:13-18, 1996
11. Green DM, Brecher ML, Yakar D, et al. Thyroid function in pediatric patients after neck irradiation for Hodgkin's disease. *Med Ped Oncol* 8:127-136, 1980
12. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Eng J Med* 325:599-605, 1991
13. Hancock SL, Hoppe RT. Long term complications of treatment and causes of mortality after HD. *Semin Radiat Oncol* 6:225-242, 1996

14. Healy JC, Shafford EA, Reznick RH, et al. Sonographic abnormalities of the thyroid gland following radiotherapy in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Br J Radiol* 69:617-623, 1996
15. Illés Á, Molnár Zs, Udvardy M. A Hodgkin-kór kivizsgálási, kezelési és gondozási protokollja. *Magy Onkol* 45:53-57, 2001
16. Khoo VS, Liew KH, Crennan EC, et al. Thyroid dysfunction after mantle irradiation of Hodgkin's disease patients. *Austral Radiol* 42:52-57, 1998
17. Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, et al. Report of committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Oncol* 7:1630-1636, 1989
18. Lukes RJ, Butler JJ. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* 26:1189-1200, 1966
19. Redman JR, Bajorunas DR. Therapy-related thyroid and parathyroid dysfunction in patients with Hodgkin's disease. In: *Hodgkin's Disease: the Consequences of Survival*. Eds: Lacher MJ, Redman JR. Lea and Febiger, 1990, pp 222-231
20. Schimpff SC, Diggs CH, Wiswell JG, et al. Radiation-related thyroid dysfunction: implications for the treatment of Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* 92:91-98, 1980
21. Smith RE jr, Adler AR, Clark P, et al. Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease. *JAMA* 245:46-49, 1981
22. Tamura K, Shimaoka K, Friedman M. Thyroid abnormalities associated with treatment of malignant lymphoma. *Cancer* 47:2704-2711, 1981
23. Udvardy M. Irányelvek a lymphogranulomatosis kezelésére. *Magy Belorv Arch* 53:99-102, 2000
24. Vagenakis AG, Downs P, Braverman LE, et al. Control of thyroid hormone secretion in normal subjects receiving iodides. *J Clin Invest* 52:528-532, 1973
25. Wilke TJ, Eastment HT. Discriminative ability of tests for free and total thyroid hormones in diagnosing thyroid diseases. *Clin Chem* 32:1746-1750, 1986