

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Biró Adrienn

**Prognosztikai faktorok multicentrikus vizsgálata
gyomor- és kolorektális adenokarcinómák esetén**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Prognosztikai faktorok multicentrikus vizsgálata gyomor- és kolorektális adenokarcinómák esetén

Dr. Biró Adrienn

Témavezető: Dr. Tóth Dezső



DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2022

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS	6
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
3.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálata a nyirokcsomó stádium meghatározó rendszerek függvényében	7
3.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálata a preoperatív laboratóriumi vizsgálatok függvényében	12
4. CÉLKITŰZÉSEK	17
4.1. Meghatározni a legjelentősebb prognosztikai faktort gyomor adenokarcinómák esetén a nyirokcsomó stádium besoroló rendszerek tekintetében	17
4.2. Meghatározni a legjelentősebb prognosztikai faktort kolorektális adenokarcinómák esetén a biomarkerek tekintetében	17
5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK	18
5.1. Gyomordaganatos betegek multicentrikus vizsgálata	18
5.2. Kolorektális daganatos betegek multicentrikus vizsgálata	22
6. EREDMÉNYEK	25
6.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálatának eredményei	25
6.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálatának eredményei	33
7. MEGBESZÉLÉS	41
7.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálata	41
7.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálata	45
8. ÖSSZEFOGLALÁS/SUMMARY	49
8.1. Új megállapítások, fontosabb eredmények	51

9. IRODALOMJEGYZÉK	53
9.1. Hivatkozott közlemények	53
9.2. Saját közlemények hitelesített listája	67
10. TÁRGYSZAVAK	69
11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	70
12. FÜGGELÉK	71

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

AIC: Akaike információs kritérium

APTI: aktivált parciális tromboplasztin idő

AUC: görbe alatti terület

BMI: testtömegindex

CEA: karcino-embriónális antigén

CI: megbízhatósági tartomány

CRC: kolorektális daganat

CRP: C-reaktív protein

CT: számítógépes tomográfia

DF: szabadságfok

DFS: betegségmentes túlélés

D1 limfadenektómia: korlátozott nyirokcsomó eltávolítás

D2 limfadenektómia: kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás

eLN: vizsgált nyirokcsomók száma

GPS: Glasgow prognosztikai pontszám

HR: veszély hányados

LMR: limfocita-monocita arány

LODDS: pozitív nyirokcsomók esély logaritmus

MLR: áttétes nyirokcsomó arány

NLN: negatív nyirokcsomók száma

NLR: neutrofil-limfocita arány

OS: teljes túlélés

PLR: trombocita-limfocita arány

PI (INR): protrombin idő (nemzetközi normalizált arány)

ROC: vevő működési karakterisztika

R0: ép reszekciós szél

TNM: tumor-nyirokcsomó-metasztázis

UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület

5-FU: 5-fluorouracil

2. BEVEZETÉS

A bizonyítékokon alapuló orvoslás módszertana az utóbbi évtizedekben a modern orvosi gyakorlat alapkövévé vált a sebészetben is. A módszer lényege, hogy az orvos a beteggel kapcsolatos klinikai döntéseket egyrészt a legmegbízhatóbb tudományos ismeretek figyelembevételével, másrészt saját tapasztalata alapján hozza meg, egyénileg a betegre szabva és a beteggel egyeztetve az adott kezelést [1]. A bizonyítékokon alapuló orvoslás elvei eredményesen viszont csak úgy alkalmazhatóak, ha az adott ország ellátási rendszeréhez vannak adaptálva és így kerülnek alkalmazásra [2].

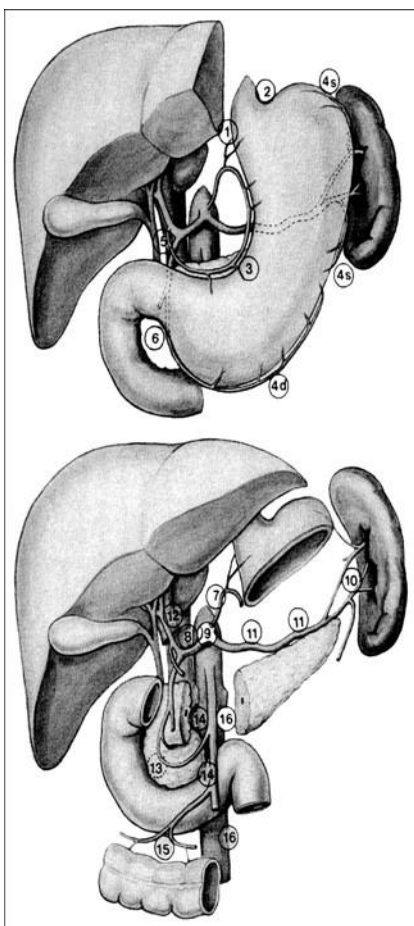
Tudományos kutatásom során a rosszindulatú daganatos betegségek sebészeti kezelése során kerestük azokat a lehetőségeket, melyek a bizonyítékokon alapuló orvoslás keretein túl figyelembe veszik a beteg és a betegség olyan faktorait, melyek nem szerepelnek a hazai protokollok megalkotásában. Főképp a gyomor- és kolorektális rosszindulatú daganatokat, azon belül az adenokarcinómákat vizsgálva kívántuk az individualizált sebészeti kezelések hatékonyságát meghatározni multicentrikus vizsgálatok során.

A gyomor rosszindulatú daganata az ötödik leggyakoribb tumoros megbetegedés, és a negyedik leggyakoribb halálok világszerte. Több, mint egy millió új esettel állunk szemben évente. A kolorektális rosszindulatú daganat pedig a harmadik leggyakrabban előforduló daganatos megbetegedés, mely a második leggyakoribb halálozáshoz vezet globálisan. Ennél a daganat típusnál évente majdnem két millió új esettel kell számolnunk. Kelet-Európán belül Magyarországon a legmagasabb a vastagbél-daganat incidenciája mind nők, mind férfiak esetében. [3] A betegségek gyakoriságát tekintve fontos volt, hogy olyan új prognosztikai faktorokat találjunk, melyek segítik a betegek individualizált, egyénre szabott kezelését és javítják a klinikai kimenetelt.

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

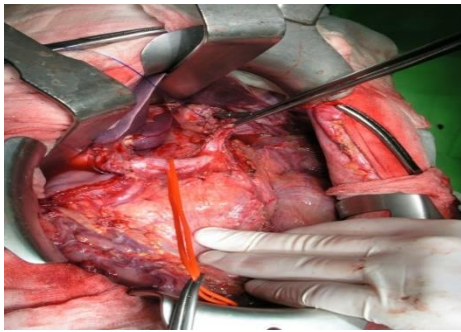
3.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálata a nyirokcsomó stádium meghatározó rendszerek függvényében

A gyomordaganat továbbra is az egyik legjelentősebb tumoros betegség, 2020-ban is több, mint egy millió új megbetegedésért és 769000 halálozásért volt felelős világszerte [3]. Magyarországon évente 1778 új eset és 1371 haláleset fordul elő [4]. Sebészi és onkológiai szempontból a tumor mélységi terjedése mellett az áttétes nyirokcsomók száma a legfontosabb prognosztikai faktora mind a teljes túlélésnek (OS), mind a betegségmentes túlélésnek (DFS) [5-7].



Gyomordaganatok esetén az érintett nyirokcsomók eltávolítása a műtétek sarkalatos pontja. A korlátozott nyirokcsomó eltávolítás (D1 limfadenektómia) során a perigasztrikus nyirokcsomók kerülnek csak eltávolításra, a kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás (D2 limfadenektómia) pedig magában foglalja mind a D1, mind a nagyerek (arteria gastrica sinistra, arteria hepatica communis, truncus coeliacus, arteria lienalis) mentén elhelyezkedő regionális nyirokcsomók eltávolítását (1-2.ábra).

1.ábra. Nyirokcsomó állomások [8].



2.ábra. D2 limfadenektómia (saját beteganyag)

A két legnagyobb európai tanulmányt összehasonlítva, melyek a kiterjesztett limfadenektómia prognosztikai szerepét vizsgálták, a holland és az angol randomizált prospektív vizsgálat is ugyanazt az eredményt adta. Morbiditás és mortalitás szempontjából a D2 limfadenektómia bizonyult rosszabbnak, az 5-éves OS-ben viszont egyik sem talált szignifikáns különbséget, amit a hosszú távú utánkövetés is megerősített. [9-11]

Számos kutatás alapján a nyirokcsomó áttét független prognosztikai tényezője a gyomordaganat kiújulásának [12-14]. Az adjuváns kemoterápiát és a beteg prognózisát elsősorban a tumor-nyirokcsomó-metasztázis (TNM) stádium határozza meg. A gyomordaganat TNM rendszerét 1974-ben vezették be, mely időszakosan módosításra kerül [15].

1997 óta, a Nemzetközi Rákellenes Egyesület (UICC) TNM beosztásának ötödik kiadása óta az N-stádium beosztás az áttétes nyirokcsomók számán alapul [16]. 2002-ben került bevezetésre az UICC TNM beosztásának hatodik módosítása, amelyben a következő nyirokcsomó stádiumok szerepelnek: N0 (nincs áttétes nyirokcsomó), N1 (1-6 áttétes nyirokcsomó), N2 (7-15 áttétes nyirokcsomó), N3 (>15 áttétes nyirokcsomó) [17]. 2009-ben az UICC TNM hetedik kiadása jelent meg, melyben az N-stádium gyomordaganatok esetén a következő formában lett újra-definiálva: N0 (nincs áttétes nyirokcsomó), N1 (1-2 áttétes nyirokcsomó), N2 (3-6 áttétes nyirokcsomó), N3 (>6 áttétes nyirokcsomó). Az N3 további két alcsoportra osztásának itt a hetedik kiadásban még nem volt jelentősége, mivel stádium besorolás módosítással nem járt. [18] Ellenben a 2016-ban megjelent nyolcadik kiadású UICC

TNM beosztásban az N3 stádium két részre osztása -N3a (7-15 áttétes nyirokcsomó) és N3b (>15 áttétes nyirokcsomó)- a végső stádium beosztásban is jelentős különbséget jelentett. A változások legfőképp a III. stádiumot érintették. A T2N3bM0 tumorok IIIA-ból IIIB stádiumba kerültek, a T3N3bM0 tumorok pedig IIIB-ből IIIC-be. [19]

A módosítások többségében ázsiai betegek adatai alapján történtek, pedig ismert tény, hogy a nyugati, európai gyomordaganat biológiailag eltérő lehet az ázsiai betegek gyomordaganatához képest [20, 21]. A 8. UICC megjelenése utáni első tanulmányok egyike is felveti újabb, pontosabb prognosztikai rendszerek bevezetésének igényét főleg a nyugati populáció tekintetében [22].

Európában kevesebben vizsgálták az UICC prognosztikai jelentőségét gyomordaganatok esetén, ezért fontos, hogy több, lehetőleg nyugati beteg-populációra vonatkozó multicentrikus vizsgálat eredménye alapján tudjuk megítélni ennek a beosztásnak a hasznosságát [23-25].

A TNM besorolás a leggyakrabban használt stádium meghatározási rendszer, melyhez legalább 16 nyirokcsomó eltávolítása szükséges. A nyugati, így magyarországi betegek többségénél is viszont legfeljebb D1 nyirokcsomó eltávolítás történik, tekintettel a fokozott perioperatív szövődményekre és mortalitásra [26]. Éppen ezért, különböző stádium meghatározási metódusokat fejlesztettek ki, azon esetek kompenzálására, amikor nem történt meg a 16 nyirokcsomó eltávolítása. Ezen stádium meghatározási rendszerek prognosztikai jelentőségét széleskörben vizsgálták világszerte.

Nagy esetszámú vizsgálatokban mérték fel a vizsgált nyirokcsomók számának (eLN) jelentőségét, ahol független prognosztikai faktornak minősült OS tekintetében [27-29]. Az egyik ilyen vizsgálatban, ahol a nyirokcsomó-negatív nyugati gyomordaganatos betegek adatait elemezték, az eLN-n alapuló módosított 8. UICC beosztás megbízhatóbb előrejelzője volt a túlélésnek [27]. Az eLN és a túlélés közötti összefüggésre az egyik lehetséges magyarázat a stádium-migrációs jelenségben rejlik. Ezen elmélet alapján, azok az N0 gyomordaganatos

betegek, akiknél kevesebb az eLN, meglehet, hogy valójában nem nyirokcsomó-negatívak, csak alacsonyabb stádium beosztásba kerültek, ami elkerülhető lenne, ha több nyirokcsomó kerülne kivételre. Ha több nyirokcsomó kerül eltávolításra, akkor csökkenhet az esély arra, hogy mikrometasztázisos nyirokcsomó (mely hematoxin-eozin szövettani festéssel nem észlelhető, csak immunhisztokémiai festéssel) maradjon bent és így nőhet a túlélés. [29]

Az N-stádium besoroló rendszerek közül a negatív nyirokcsomók száma (NLN) is fontos prognosztikai faktor, melyet vizsgáltak olyan betegek esetén, akik kuratív reszekción estek át, illetve olyan betegeken is, akiknél nem történt kiterjesztett limfadenektómia [30, 31].

Az áttétes nyirokcsomó arány (MLR) az áttétes- és az eltávolított nyirokcsomókból képzett arányszám, melyet százalékos arányban adunk meg. Az MLR megalkotására és vizsgálatára az indokot szintén a stádium-migrációban kell keresnünk, hiszen a kiterjesztett limfadenektómia során eltávolított több áttétes nyirokcsomó az UICC TNM beosztás alapján nem ritkán onkológiai túlkezelést von maga után, ami pedig több szövődménnyel járhat. Olasz, spanyol, török, holland és görög tanulmányok is megtalálhatóak, melyek ennek az arányszámnak a prognosztikai jelentőségét igazolták összehasonlítva az UICC TNM besorolással, bár kisebb esetszámban, mint az ázsiai vizsgálatok, de volt köztük multicentrikus is. Ezen tanulmányok szerint az MLR bizonyult a legjobb stádium besorolásnak, aminek segítségével elkerülhető a stádium-migrációs jelenség, így a következő UICC TNM módosítás során érdemes lenne figyelembe venni. [32-37] Az olasz multicentrikus vizsgálat alapján az MLR nem csak kiterjesztett limfadenektómia esetén volt jelentős prognosztikai faktor, hanem abban az esetben is, amikor kevesebb, mint 15 nyirokcsomót távolítottak el [33]. Tekintettel arra, hogy az MLR, nyirokcsomó-negatív betegek esetében nem különbözik az UICC TNM beosztástól, újabb N-stádium besoroló rendszer létrehozására és vizsgálatára volt szükség.

A pozitív nyirokcsomók esély logaritmus (LODDS), mint alternatív N-stádium besoroló rendszer úgy kerül meghatározásra, mint a pozitív-és a negatív nyirokcsomók közötti esély

logaritmus, amikor egy nyirokcsomót eltávolítanak [38]. Legegyszerűbben a következő képlet alapján számítható ki: $\log((\text{pozitív nyirokcsomók száma}+0,5)/(\text{negatív nyirokcsomók száma}+0,5))$. Kínai és koreai nagy esetszámú vizsgálatok igazolták a LODDS rendszer előnyét összehasonlítva a 8. UICC, illetve MLR besorolással, és ajánlják is ennek a rutinszerű használatát a TNM beosztás mellé, mert meghatározó jelentőségű lehet a túlélés megítélésében azon esetekben is, amikor megtörténik a kiterjesztett limfadenektómia [39-41]. Európai tanulmányok tekintetében a LODDS rendszerről -kutatásunk elindítása előtt- csak egy vizsgálat során nyert bizonyosságot, hogy jelentős prognosztikai faktor főleg azoknál a betegeknél, ahol nem került eltávolításra megfelelő számú nyirokcsomó. Ha kevesebb, mint 15 nyirokcsomó került eltávolításra, az MLR rendszer már nem volt szignifikáns OS szempontjából, ellentétben a LODDS rendszerrel. [42]

A legtöbb tanulmány konklúziójaként levonható, hogy további multicentrikus vizsgálatok szükségesek az adott populációnak leginkább megfelelő N-stádium besoroló rendszer megtalálásához. Az ideális nyirokcsomó stádium meghatározási rendszernek pedig három feltételnek kell megfelelnie: a betegek túlélésének csökkenése a stádium növekedéssel (monotonitás), hasonló túlélés egy csoporton belül (homogenitás) és a csoportok közötti túlélési különbség megléte (megkülönböztető jelleg) [43].

3.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálata a preoperatív laboratóriumi vizsgálatok függvényében

A kolorektális daganat (CRC) a tumoros betegségekkel összefüggő halálozások egyik fő oka világszerte, igen magas mortalitással, illetve Európában a legmagasabb incidenciával [3]. Magyarországon a vastagbél-daganat a második, a végbél-daganat pedig az ötödik leggyakoribb halálok. Vastagbél-daganat esetén évente 6478 új esettel, végbél-daganat esetén pedig évi 3273 új esettel kell számolnunk. [4]

A halálozási ráta csökkentése érdekében az elmúlt néhány évben számos előrelépés történt a terápiás eljárások terén, de a CRC túlélése továbbra sem kielégítő. A betegség gyakoriságát és mortalitását tekintve, illetve hogy egyre fiatalabb betegeket is érint, fontos, hogy olyan új prognosztikai faktorokat találjunk, melyek segítik a betegek individualizált, egyénre szabott kezelését és javítják a klinikai kimenetelt.

A sebészi reszekció a CRC egyetlen kuratív megoldása, melyben a laparoszkópia is fontos szerepet játszik. A folyamatosan fejlődő laparoszkópos készségekkel ez a műtéti technika összehasonlítható onkológiai eredményekkel rendelkezik mind a vastag-, mind a végbél-dagantos betegek esetében, a laparoszkópia jól ismert előnyei mellett, mint az alacsonyabb morbiditási arány és a rövidebb kórházi tartózkodás [44, 45].

A TNM rendszer a leggyakrabban használt stádium meghatározó rendszer a CRC-s betegek prognózisának előrejelzésére is [46]. Azonban, a túlélési eredmények nagyon eltérőek akkor is, ha ugyanabban a stádiumban lévő betegeknél ugyanazokat a kezeléseket alkalmazzuk. Éppen ezért van szükség egy jobb stádium besorolási rendszerre, mely képes megítélni a magas kockázatú alcsoportokat a prognózis előrejelzésére és a terápiás stratégiák optimalizálására - legfőképp az adjuváns kemoterápia tekintetében- azoknál a CRC-s betegeknél, akik kuratív reszekción esnek át.

CRC esetén az adjuváns kezelés 5-fluorouracil (5-FU) alapú kezelésekkel történik, például 5-FU + leukovorinnal (de Gramont), 5-FU + leukovorin + oxaliplatinnal (FOLFOX) vagy 5-FU + leukovorin + irinotekánnal (FOLFIRI).

Vastagbél-daganat esetén a korai, II. UICC stádiumú betegek (T3-4N0M0) prognózisa általában véve jó, az 5-éves túlélés 80% feletti. Ehhez az adjuváns kemoterápia válogatott esetekben (T4 stádium, szövettanilag rosszul differenciált tumor, limfovaszkuláris- vagy perineurális invázió esetén, illetve ha kevesebb, mint 12 nyirokcsomó került eltávolításra) 5%-os túlélés növekedéshez járulhat hozzá. [47] II. stádiumú vastagbél-daganatos betegek vizsgálata során a két legnagyobb, fázis III-as klinikai vizsgálat nem talált szignifikáns különbséget azon betegek között, akik kaptak adjuváns kezelést és azok között, akik nem [48, 49]. Ezen eredmények alapján a II. stádiumú vastagbél-tumoros betegek rutinszerűen nem kapnak adjuváns kemoterápiát, multidiszciplináris döntés alapján a fokozott kockázati tényezőket figyelembe véve azonban profitálhat a beteg a kezeléssel.

III. stádiumú (T1-4N1-2M0) vastagbél-daganatos betegek esetén viszont javasolt az 5-FU alapú adjuváns kemoterápia, melyet kombinálva leukovorinnal, illetve oxaliplatinnal, több, mint 70%-ra emelhető az 5-éves túlélés [48, 49]. Az adjuváns kezelés ideje általában 6 hónap, melyet a műtétet követő 8 héten belül ajánlott megkezdeni.

Neoadjuváns terápia a II-III. stádiumban lévő végbél-daganatos betegek esetén javasolt, mely legtöbb esetben kombinált kemo-és radioterápia. Célja elsősorban a tumor méretének csökkentése, illetve az esetek egy részében a stádiumot is csökkentheti. A preoperatív kezeléssel csökkenhet a helyi kiújulás lehetősége, és növekedhet a záróizom megtartás esélye alsó harmadi tumoroknál. Végbél-daganatok esetén az adjuváns kemoterápia a vastagbél-daganat kezeléséhez hasonló feltételek alapján szintén 6 hónapig javasolt.

Mivel az adjuváns kemoterápia igen sok esetben súlyos mellékhatásokkal is járhat, fontos, hogy újabb, az adott ország betegeihez adaptált, jelentős prognosztikai faktorokat használjunk,

melyek segíthetnek az olykor igen nehezen eldönthető adjuváns kemoterápia indikációjának felállításában is.

Prognosztikai faktorok tekintetében a régóta ismert és használt faktorok (életkor, nem, T-stádium, N-stádium, szövettani differenciáltság, szövettani típus) mellett szükség van több olyan faktorra, mely egy vérvétel segítségével akár műtét előtt is képes a túlélés előrejelzésére. A vér biomarkerei összefüggésben állnak a CRC prognózisával. Ezek a biomarkerek rutin vérvizsgálatból könnyedén elemezhetőek, éppen ezért váltak számos kutatás központi témájává. A napi gyakorlatban rutinszerűen használt ilyen biomarker, vagy másnéven tumormarker a karcino-embriónális antigén (CEA), mely szűrésre nem alkalmas, de utánkövetésben és prognózis előrejelzésben jól használható. Az emelkedett preoperatív CEA szint gyakran metasztatizáló CRC-re utal. [50]

Ismert tény, hogy a gyulladás fontos szerepet játszik a karcinogenezisben; a neutrofilek, limfociták, trombociták és monociták is részt vesznek a tumor progressziójában. A neutrofilek fontos szerepet játszanak azoknak a ligandumoknak a termelésében, melyek a daganatos sejtek proliferációját és invázióját váltják ki, valamint az angiogenezist indukáló citokinek termelésében is. Ezáltal a neutrofilek inkább a tumor növekedést és az áttétek kialakulását segítik elő. A limfociták pedig a gazdaszervezet megfelelő immunműködéséért felelnek, tehát ha csökken a számuk, akkor a gazdaszervezet daganatellenes immunitása is csökken, ami a prognózis romlásához vezet. A monociták a tumor mikrokörnyezetében makrofágokká differenciálódhatnak, amelyek elősegítik a tumorsejtek migrációját, invázióját és az áttét képződést. Az interleukin-6 citokinnek is fontos szerepe van, serkenti a trombopoietin termelést, így pedig a megakariociták trombocitákká történő differenciálódását is. Egy súlyos gyulladásos folyamat az adaptív immunválasz gyengülését és egyensúlyának felbomlását okozhatja, így rosszindulatú daganatos betegség kialakulásához vezethet. [51-53] A limfocita-monocita arány (LMR), neutrofil-limfocita arány (NLR), trombocita-limfocita arány (PLR) és

a Glasgow prognosztikai pontszám (GPS) is szisztémás gyulladásos választ jelez, és nagy hatással van a CRC klinikai kimenetelére. Az NLR-ről és az LMR-ről a legtöbb tanulmányban úgy nyilatkoznak, mint a protumorális gyulladásos válasz és az antitumorális immunválasz közötti egyensúly arányszámairól. Ha ez az egyensúly megbomlik, az daganat kialakulásához vagy progressziójához vezethet, éppen ezért, a gyulladásos arányszámok akár áttétes betegek követésére is alkalmasak lehetnek. [51-58]. Az LMR úgy számítható ki, hogy a limfocitaszámot osztjuk a monocitaszámmal, az NLR és PLR esetében pedig a neutrofil- vagy trombocitaszámot osztjuk a limfocitaszámmal [59]. A független prognosztikai faktorként igazolódott GPS egy pontszám nulla és kettő között, melyet a C-reaktív protein (CRP) és albumin értékek segítségével tudunk meghatározni. Emelkedett CRP ($>5,0$ mg/L) és hypoalbuminémia (<34 g/L) esetén ez az érték kettő. Amennyiben csak az egyik laboratóriumi paraméter tér el, az érték egy, ha egyik sem, akkor nulla. A GPS vizsgálatára irányuló tanulmányok növekvő száma főképp annak köszönhető, hogy ez is egy könnyen meghatározható pontszám, mely figyelembe veszi az egyik igen fontos gyulladásos laboratóriumi paramétert. [55] A CRP szintje a vérben -a szisztémás immunválasz résztvevőjeként- akut gyulladás, infekció vagy szövetkárosodás esetén gyorsan megnő.

A gyulladásos paramétereken kívül az alvadási faktorok és a túlélés összefüggését is vizsgáltuk. Már 1865 óta ismert, hogy a malignus alapbetegségek és a hiperkoagulabilitás között összefüggés van, és a kutatások során még mindig igen nagy jelentőséggel bír a téma. A Trousseau-szindróma a váratlanul előforduló, ismétlődő trombózis vagy migráló tromboflebitisz kialakulását jelzi olyan betegeken, akiknél később rosszindulatú daganatos betegségre derül fény. A szindróma kialakulására számos magyarázat olvasható az irodalomban, mely leginkább többféle rendellenesség együttesének tekinthető, a trombózistól kezdve, melyet elsősorban a tumorsejtek szöveti faktor termelése indukál, egészen a daganat

által kiváltott mikrotrombotikus folyamatig, amelyben P- és L- szelektin adhéziós molekulák és trombociták is részt vesznek. [60]

Számos véralvadási rendellenességről, például trombocitózisról, hiperfibrinogémiáról, és a D-dimer szint emelkedéséről bebizonyosodott, hogy összefüggést mutatnak a különböző szolid tumorok (többek között a CRC) progressziójával illetve rosszabb prognózisával. A CRC miatt műtetre kerülő betegek a legmagasabb kockázatúnak számítanak mélyvénás trombózis kialakulása szempontjából, ezért is nagyon fontos a perioperatív alacsony molekulatömegű heparin profilaxis. [61] CRC-nél gyakori szövődmény a vérzés is, tekintettel az emelkedett fibrinogén szintre és a hiperkoagulációs állapotra, mely a plazminogén aktivátor rendszeren keresztül következményes vérzéshez vezethet. A protrombin idő (PI) - nemzetközi normalizált arány (INR) mérése egyszerű, olcsó és széles körben használt laboratóriumi vizsgálat a véralvadás külső, extrinszik útjának megítéléséhez. Előrehaladott stádiumú CRC-s betegeknél a PI szignifikánsan magasabb volt a korai stádiumú betegeknél mért értékekhez képest, ezért prognózis előrejelzésre alkalmas biomarkerként is megfontolandó a használata. Az aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) a belső, intrinszik véralvadási útvonal megítéléséhez nyújt segítséget, emelkedett értéke szignifikánsan rosszabb OS-t, DFS-t jelentett CRC-s betegek esetén. [64] Az alvadási faktorok és a tumor közötti kapcsolatba történő beavatkozás fontos szerepet játszhat akár a daganat megelőzésben, akár a kezelésben, vagy segíthet a prognózis előrejelzésében CRC-s betegeknél. [61-64]

4. CÉLKITŰZÉSEK

4.1. Meghatározni a legjelentősebb prognosztikai faktort gyomor adenokarcinómák esetén a nyirokcsomó stádium besoroló rendszerek tekintetében

Multicentrikus retrospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy két magyarországi, megyei kórházban összehasonlítsunk hét különböző nyirokcsomó stádium meghatározási rendszert gyomordaganatos betegek vizsgálata során, hogy meghatározzuk a legjelentősebb prognosztikai faktort.

4.2. Meghatározni a legjelentősebb prognosztikai faktort kolorektális adenokarcinómák esetén a biomarkerek tekintetében

Multicentrikus prospektív vizsgálatunk célja az volt, hogy három magyarországi, megyei kórházban elemezzük CRC-s betegek preoperatív vérmintáiból a gyulladásos- és koagulációs markerek és arányszámok prognosztikai értékeit, melyek előre tudják jelezni a klinikai kimenetelt és optimalizálhatják a további kezelést.

5. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

5.1. Gyomordaganatos betegek multicentrikus vizsgálata

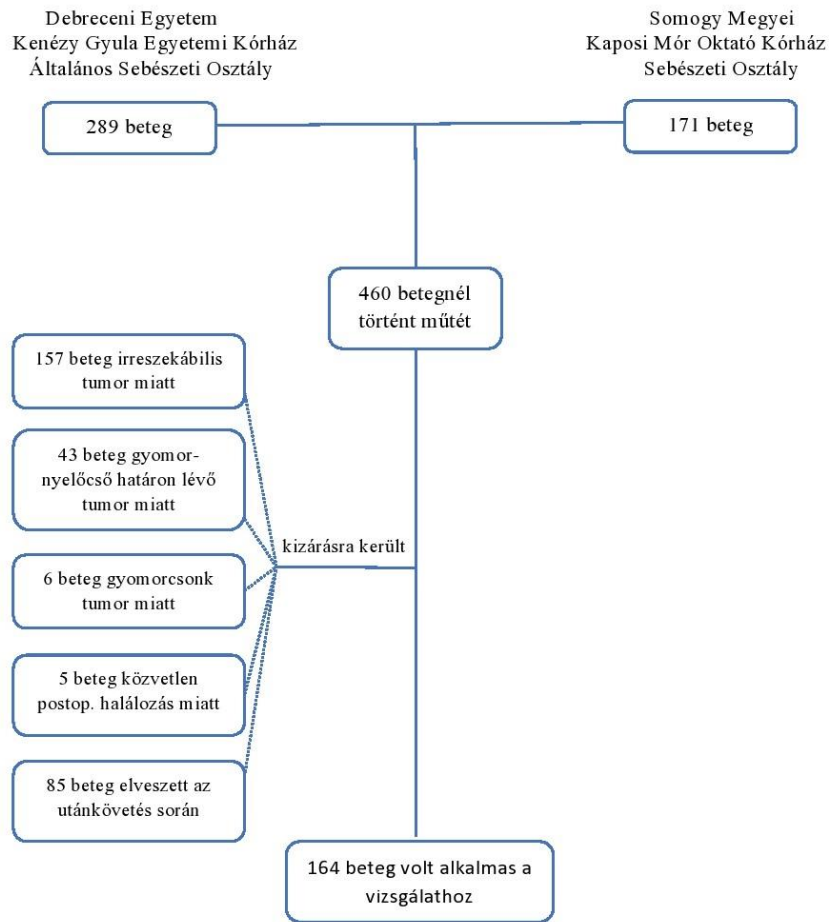
2005. március 1. és 2010. március 1. között összesen 460 beteg került műtetre gyomordaganat miatt a Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház Általános Sebészeti Osztályán és a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sebészeti Osztályán. Az adatok elemzése a vizsgálatban részt vevő kórházak Etikai Bizottságainak jóváhagyásával történt.

Azokat a betegeket válogattuk be a vizsgálatba, ahol 1) szövettanilag igazolódott a gyomor adenokarcinóma; 2) a reszekció ép széllel történt (R0); és 3) volt információ a teljes utánkövetési időről.

Kizárásra kerültek a 1) nyelőcső-gyomor határon lévő daganatok; 2) a gyomorcsonkban kialakult daganatok; 3) ha jelen volt távoli metasztázis; 4) ha kapott a beteg neoadjuváns onkológiai kezelést; 5) illetve ha a közvetlen posztoperatív időszakban történt halálozás.

Összesen 164 beteg volt alkalmas a vizsgálatunkhoz. (3.ábra)

2005 március 1- 2010 március 1



3.ábra
Gyomordaganatos betegek beválasztásának folyamatábrája

A betegek utánkövetése az első két évben három havonta történt, majd az ötödik évig fél évente, ezt követően pedig évente. Az utánkövetések során fizikális vizsgálat, vérvétel, mellkasi röntgenfelvétel, hasi ultrahang vagy hasi- és kismedencei számítógépes tomográfia (CT), valamint évente gyomortükrözés történt. Kemoterápiás protokolljaink alapján csak a T3 és/vagy nyirokcsomó pozitív gyomordaganatos betegek részesültek adjuváns kezelésben. Az utolsó utánkövetés 2016 decemberében volt. A medián- és átlag utánkövetési idő 23,0 hónap, illetve 43,7 (3-136) hónap volt.

A következő klinikai adatokat vizsgáltuk: nem (férfi vagy nő), életkor a műtét idején (≤ 60 vagy > 60 év), daganat mérete (≤ 50 vagy > 50 mm), daganat elhelyezkedése (gyomor felső, középső vagy alsó harmada), Borrmann osztályozás (I - IV. típus), valamint a differenciálódás mértéke (jól, mérsékelten vagy rosszul differenciált daganat).

Az 5-éves túlélési arány alapján értékeltük a nyirokcsomó disszekció mértékét (D1 vagy D2), a 6. UICC, a 7. UICC és a 8. UICC T- és N-stádium besorolását. Ezen kívül meghatározásra kerültek a következő nyirokcsomó stádium besorolási kategóriák is: az eLN (<16 vagy ≥ 16), NLN (0-9, 10-14, ≥ 15), MLR (0, 0,1%-20,0%, 20,1%-50,0%, $\geq 50,1\%$) és a LODDS ($<-1,125$, $-1,125$ - $-0,251$, $-0,250$ - $0,749$, $\geq 0,750$), hogy össze tudjuk hasonlítani az 5-éves túlélési arányokat a fent említett UICC N-stádium rendszerekkel és egymással. Az eLN, NLN és MLR tartományokat az irodalom leggyakrabban használt adatai alapján határoztuk meg. A LODDS értékeket statisztikai elemzéssel határoztuk meg a legmagasabb rang-összeg és szorzathoz tartozó határérték-tripletek alapján (1.táblázat).

Top 3 vágópont								
1.vágás	2.vágás	3.vágás	AIC rangsor	LL rangsor	C-index rangsor	χ^2 rangsor	Szorzat rangsor	Összeg rangsor
-1,125	-,25	,75	4	4	5	13	1	1
-1,125	-,375	,75	11	11	7	26	5	2
-1,125	-,25	,875	21	21	10	9	8	3
-1,125	-,75	-,25	2	2	1	381	3	45
-1,125	-,75	-,375	1	1	3	485	2	65

1.táblázat

A különböző pozitív nyirokcsomók esély logaritmusainak (LODDS) teljesítményei vágópontok alapján.

AIC: Akaike információs kritérium, LL: logisztikus valószínűség.

Mindezek mellett a különböző N-stádium besoroló rendszereket az eltávolított nyirokcsomók száma (<16 vagy ≥ 16) alapján is megvizsgáltuk.

Statisztikai elemzés

Log-rank tesztet használtunk a betegcsoportok túlélésének összehasonlítására. Cox-regressziós modellt alkalmaztunk korrigált többváltozós elemzésként. A LODDS kategóriák meghatározása az összes lehetséges határérték (-1,5 és 1 között, 0,125-ös lépésként) hármas csoportonkénti használatán alapult. A kategorikus változókat alkalmazó Cox-modelleket rangsoroltuk az Akaike információs kritérium (AIC) értéke, a logisztikus valószínűség, a Harrell-féle C együttható, a lineáris trend χ^2 statisztika és a szorzatok, valamint a rang-összegek alapján. Az utóbbi kettő alapján a legmagasabb ranghoz tartozó határérték tripletet tartottuk optimálisnak. Az elemzést életkorra és nemre korrigáltuk, és korrigálás nélkül is elvégeztük. Összehasonlítva a különböző stádium besorolási rendszereket, a meredekség diszkriminációs képességét és monotonitását a lineáris trend χ^2 teszt segítségével értékeltük. Továbbá a Cox-regressziós modellből származó AIC értéket használtuk fel a rendszerek diszkriminációs képességének felmérésére. A vevő működési karakterisztika (ROC) görbék alatti területeit (AUC) úgy becsültük meg, hogy kiszámítottuk a Harrell-féle C együtthatót mindegyik N-stádium besoroló rendszerre. Az 5-éves túlélési arányokat Kaplan-Meier görbével ábrázoltuk 60 hónapra. Minden p-érték kétszélű megközelítésen alapult. A szignifikancia szintet $p < 0,05$ -nél határoztuk meg. Az adatok kezeléséhez és elemzéséhez a Stata 2009 Statisztikai Szoftvert (11. verzió; StataCorp LLC, College Station, TX, USA) használtuk.

5.2. Kolorektális daganatos betegek multicentrikus vizsgálata

2017. szeptember 1. és 2020. december 15. között összesen 430 beteg került műtetre CRC miatt a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sebészeti Osztályán, a Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház Általános Sebészeti Osztályán és a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Sebészeti Osztályán. A betegek bevonása és az adatok elemzése a vizsgálatban részt vevő kórházak Etikai Bizottságainak jóváhagyásával történt.

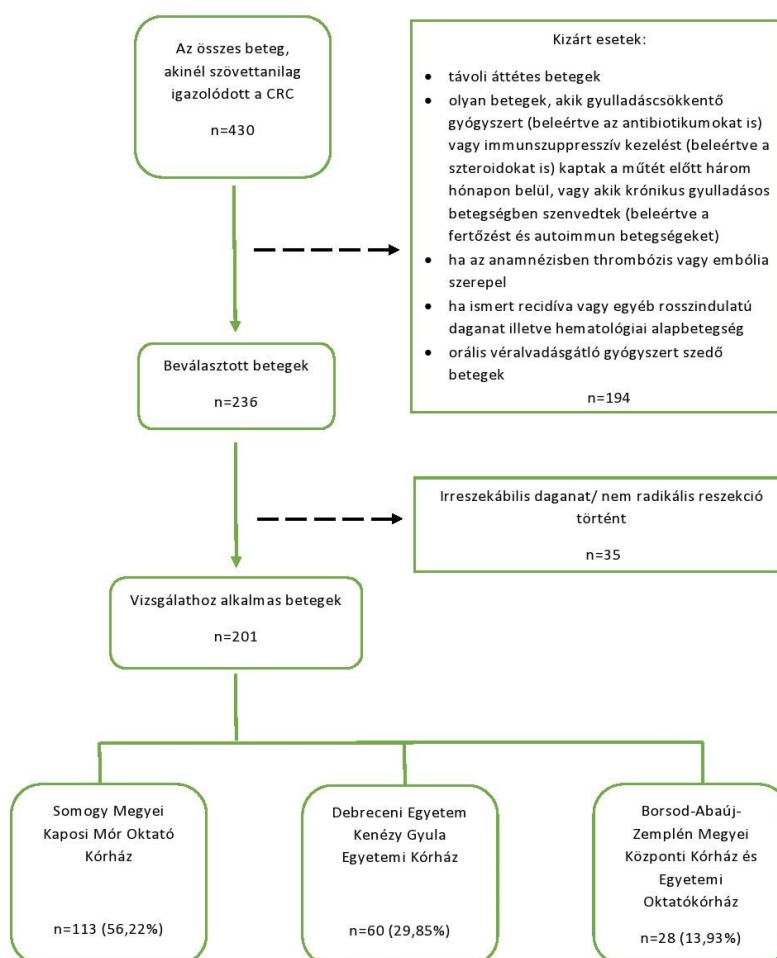
Azokat a betegeket választottuk be a vizsgálatba, ahol 1) szövettanilag igazolódott a vastagbél vagy végbél adenokarcinóma; és 2) laboratóriumi vizsgálat, CT, kolonoszkópia, végbél tumor esetén pedig mágneses rezonancia képalkotás is történt műtét előtt.

Első körben kizárásra kerültek a 1) távoli áttétes betegek; 2) olyan betegek, akik gyulladáscsökkentő gyógyszert (beleértve az antibiotikumokat is) vagy immunszuppresszív kezelést (beleértve a szteroidokat is) kaptak a műtét előtt három hónapon belül, vagy akik krónikus gyulladásos betegségben szenvedtek (beleértve a fertőzést és autoimmun betegségeket); 3) ha az anamnézisben trombózis vagy embólia szerepelt; 4) ha ismert recidíva vagy egyéb rosszindulatú daganat, illetve hematológiai alapbetegség; és 5) az orális véralvadásgátló gyógyszert szedő betegek.

Összesen 236 beteget vontunk be a vizsgálatba, melyből irreszekábilis daganat miatt, illetve amikor nem R0 reszekció történt, további 35 beteget zártunk ki második körben.

A végleges adatok elemzéséhez 201 beteg volt alkalmas a vizsgálatunkban. (4.ábra)

2017 szeptember 1 - 2020 december 15



4.ábra

Kolorektális daganatos (CRC) betegek beválasztásának folyamatábrája

A beválasztott betegeknek a műtét előtti 1 hónapon belül végzett rutin vérvizsgálati eredményekből a következőket elemeztük: leukocitaszám (G/l), neutrofilszám (G/l), limfocitaszám (G/l), monocitaszám (G/l), trombocitaszám (G/l), NLR, LMR, PLR, D-dimer (ug/l), PI-INR, fibrinogén (g/l), APTI (sec), összfehérje (g/l), albumin (g/l), CRP (mg/l) és GPS. A reszekált daganatokat szövettanilag a 8. UICC besorolás alapján osztályoztuk. A laboratóriumi és szövettani eredmények mellett vizsgáltuk a daganat méretét, a testtömegindexet (BMI, kg/m²), a dohányzási szokásokat, a műtét típusát (laparoszópos vagy

nyílt), az anasztomózis típusát (kézi vagy gépi varrat), a műtéti időt, a mezorektum integritását teljes mezorektális excíziót követően, a mezokolon integritását teljes mezokólikus excíziót követően, a posztoperatív szövődeményeket és az onkológiai kezeléseket. A betegeket félévente kontrolláltuk fizikális vizsgálattal, vérvétellel illetve hasi ultrahang vagy CT vizsgálattal. Kolonoszkópia az első két évben évente, majd kétévente történt.

Statisztikai elemzés

Megoszlásokkal, részarányokkal jellemeztük a kategorikus változókat, a köztük lévő potenciális összefüggéseket pedig a χ^2 próba segítségével vizsgáltuk. A folytonos változókat átlag, szórás, medián és interkvartilis tartomány segítségével írtuk le. A folytonos változók eloszlását Shapiro-Wilk próbával teszteltük. Két csoport kvantitatív adatainak összehasonlítására és elemzésére Mann-Whitney U tesztet vagy Student-féle t-tesztet alkalmaztunk a változó eloszlásának függvényében. Egytényezős varianciaanalízist vagy Kruskal-Wallis H tesztet alkalmaztunk több, mint két csoport változóinak összehasonlítására. Két változó közötti korreláció értékelésére a Spearman-féle rangkorrelációs együtthatót alkalmaztuk. Kaplan-Meier görbével ábrázoltuk a túlélési arányokat 40 hónapra, log-rank teszt elvégzése után. Részletesen ismertetjük az egy- és többváltozós Cox-regressziós elemzésből becsült veszély hányadost (HR) és a 95%-os megbízhatósági tartományt (CI). A 0,05-tel egyenlő vagy kisebb p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak. Ehhez a statisztikai elemzéshez az Intercooled Stata 13. verziót (StataCorp LP, College Station, TX, USA) használtuk.

6. EREDMÉNYEK

6.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálatának eredményei

Összesen 164 gyomordaganatos beteg adatait elemeztük a két vizsgálóhelyen, az átlag életkor 66 év (35-90) volt. A betegek 60%-a férfi volt, és több mint felének (55%) alsó-harmadi gyomordaganata volt. Az átlag eltávolított nyirokcsomószám 10,48 darab (1-38), ebből az áttétes nyirokcsomók száma 3,22 darab (0-23) volt. Az 5-éves OS 55,5% volt, átlag 102 hónappal.

Kiszámítottuk az 5-éves túlélési arányokat, illetve a betegek és daganatok alapvető jellemzőit egyváltozós analízissel, mely elemzés során csak a T-stádium volt szignifikáns tényező a multicentrikus tanulmányunkban (2.táblázat). A tumor mérete szerinti túlélési különbség ugyan figyelemre méltó volt (65,8% vs 49,3%); azonban nem volt szignifikáns.

Az összes, egyváltozós analízissel értékelt N-stádium besorolási rendszer (6., 7., 8. UICC N-stádium, MLR, LODDS), az eLN és az NLN kivételével, szignifikáns ($p < 0,001$) prognosztikai tényező volt az 5-éves OS tekintetében (3.táblázat). Sajnos csak 4 beteg képviseli az N3b csoportot a 8. UICC N-stádium rendszerben, és a követési időszak ez esetben kevesebb volt, mint 5 év, így nem tudtuk kiszámítani a túlélési arányukat. Kaplan-Meier túlélési görbével ábrázoltuk a szignifikáns N-stádium besorolási rendszereket (5-9 ábra).

	n	5-éves OS (%)	P-érték
Nem			0,056
férfi	99	46,4	
nő	65	70,2	
Életkor (év)			0,641
<60	45	55,2	
>=60	119	55,3	
Tumor méret (mm)			0,071
<50	64	65,8	
>=50	100	49,3	
Lokalizáció (harmad)			0,742
felső+középső	73	52,9	
alsó	91	57,8	
Szövettan (grádus)			0,467
rosszul differenciált	86	59	
jól differenciált	78	52,2	
Borrmann típus			0,279
I	2	50	
II	68	60,2	
III	72	50,5	
IV	4	25	
Nyirokcsomó disszekció			0,620
D1	82	58,2	
D2	82	53	
6. UICC T-stádium			0,037
T1	25	82,5	
T2	46	55,7	
T3	82	47,7	
T4	11	45	
7. UICC T-stádium			0,029
T1	25	82,5	
T2	20	69,1	
T3	26	40,8	
T4	93	47,5	

2.táblázat

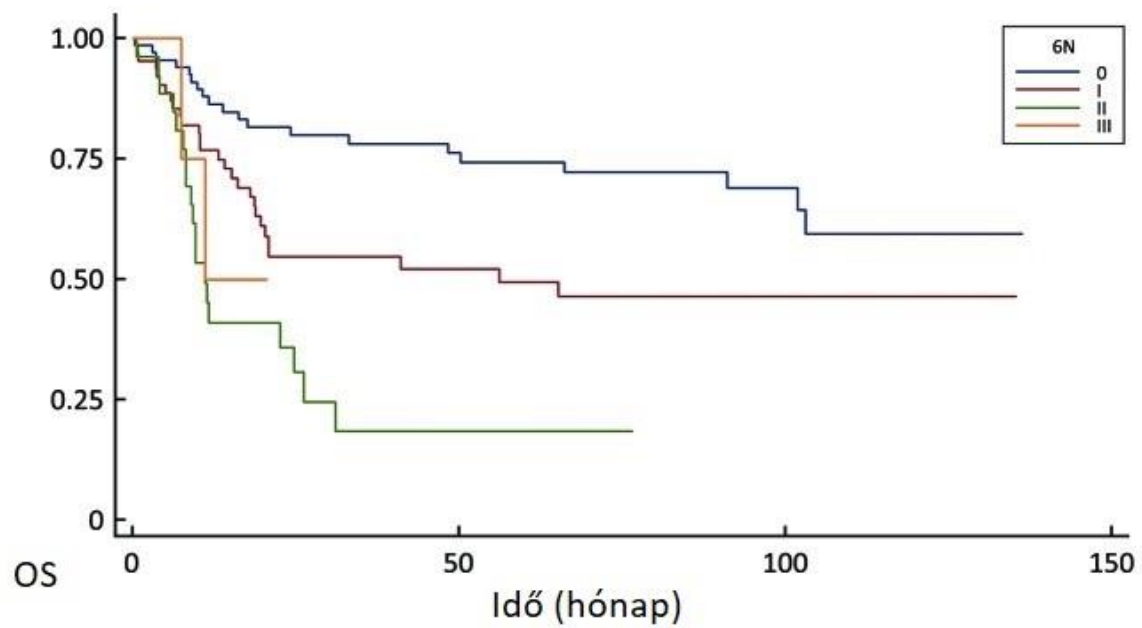
Az 5-éves túlélési arányok és a betegek, daganatok alapvető jellemzői egyváltozós analízissel.
OS: teljes túlélés, UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület.

	<i>n</i>	<i>5-éves OS (%)</i>	<i>P-érték</i>
6. UICC N-stádium			<0,001
<i>N0</i>	67	74,3	
<i>N1</i>	66	49,3	
<i>N2</i>	27	18,5	
<i>N3</i>	4	0	
7. UICC N-stádium			<0,001
<i>N0</i>	67	74,3	
<i>N1</i>	33	52,1	
<i>N2</i>	33	47,7	
<i>N3</i>	31	19	
8. UICC N-stádium			<0,001
<i>N0</i>	67	74,3	
<i>N1</i>	33	52,1	
<i>N2</i>	33	47,7	
<i>N3a</i>	27	18,5	
<i>N3b</i>	4	N/A	
eLN			0,581
<16	127	54,2	
>=16	37	60	
NLN			0,209
0-9	117	52,2	
10-14	24	52,3	
15-	23	73,1	
MLR (%)			<0,001
0	67	74,3	
0,1-20	19	54,2	
20,1-50	30	47,1	
50,1-	48	30	
LODDS			<0,001
<-1,125	29	81,9	
-1,125 - -0,251	75	64,7	
-0,250 - 0,749	43	31	
>= 0,750	17	0	

3.táblázat

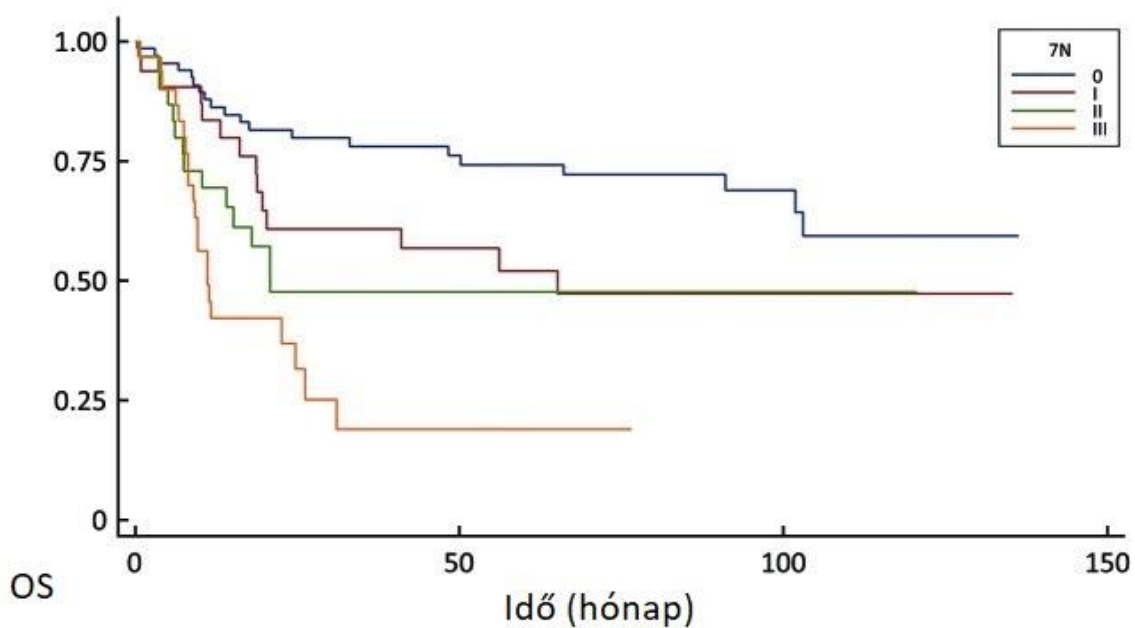
A különböző N-stádium besorolási rendszerek 5-éves túlélési arányai és statisztikai eredményei.

OS: teljes túlélés, UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület, eLN: vizsgált nyirokcsomók száma, NLN: negatív nyirokcsomók száma, MLR: áttétes nyirokcsomó arány, LODDS: pozitív nyirokcsomók esély logaritmus.



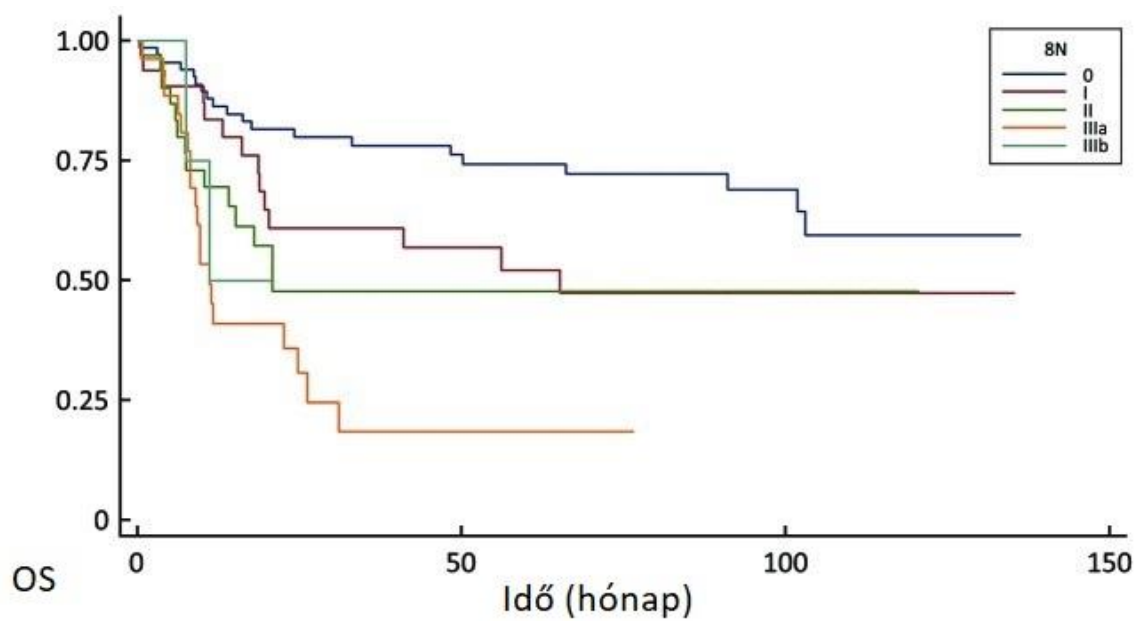
5.ábra

6. Nemzetközi Rákellenes Egyesület (UICC) N-stádium rendszer túlélési görbéje ($p < 0,001$).



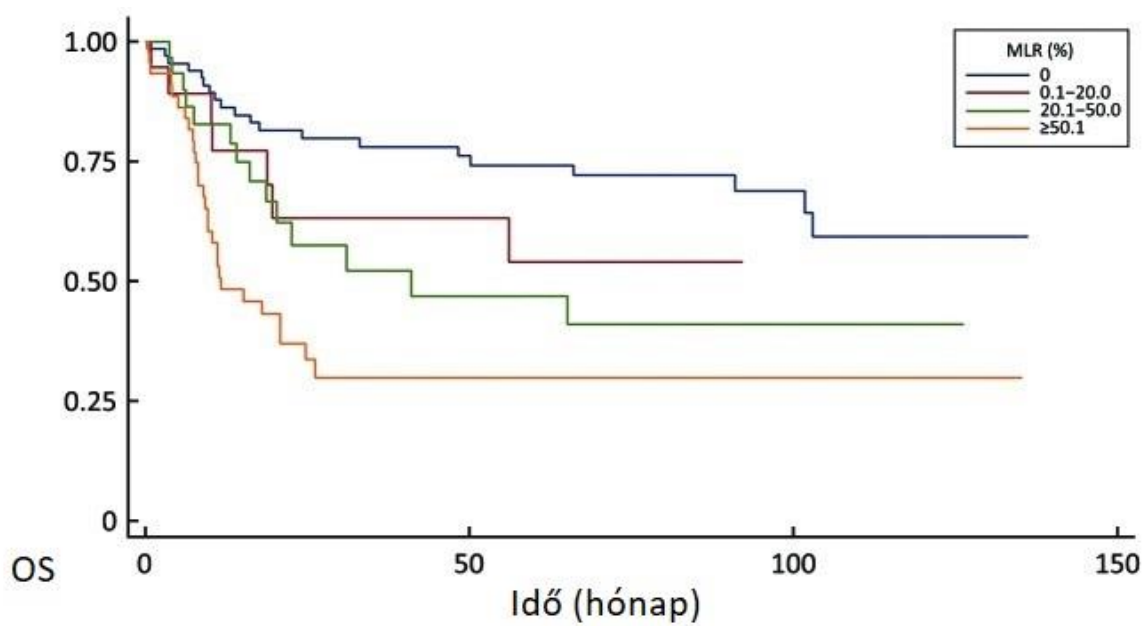
6.ábra

7. Nemzetközi Rákellenes Egyesület (UICC) N-stádium rendszer túlélési görbéje ($p < 0,001$).



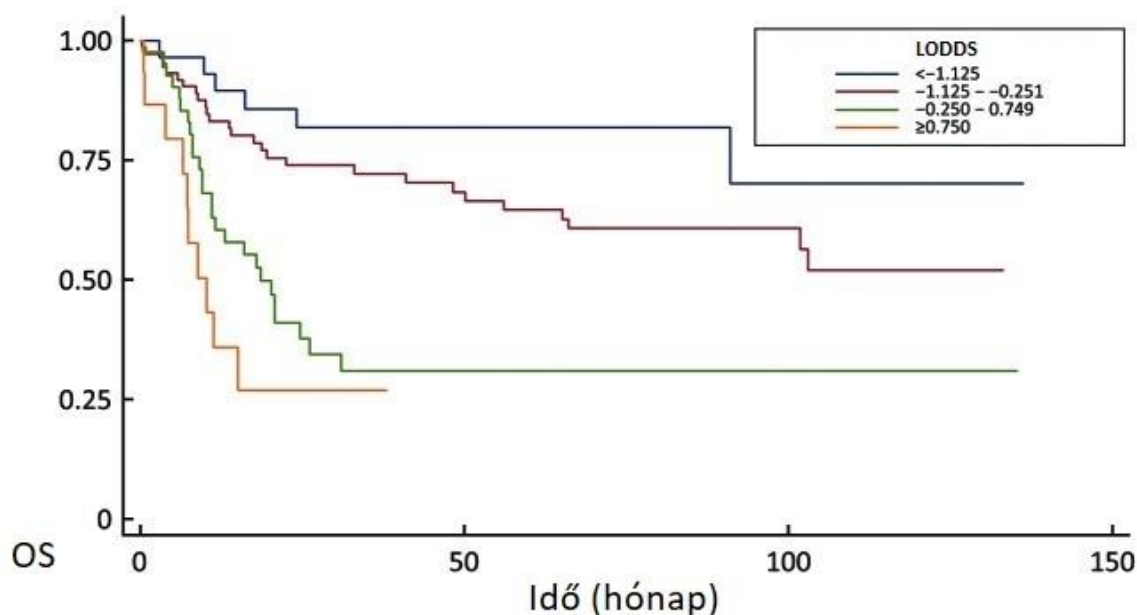
7.ábra

8. Nemzetközi Rákellenes Egyesület (UICC) N-stádium rendszer túlélési görbéje ($p < 0,001$).



8.ábra

Az áttétes nyirokcsomó arány (MLR) túlélési görbéje ($p < 0,001$).



9.ábra

A pozitív nyirokcsomók esély logaritmusának (LODDS) túlélési görbéje ($p < 0,001$).

Többváltozós túlélési analízissel arra az eredményre jutottunk, hogy a nyirokcsomó stádium besoroló rendszerek közül négy, független prognosztikai tényezője volt a túlélésnek. A HR vizsgálata során azonban, a meredekség monotonitása a 6. UICC N-stádium rendszerben nem követte a megfelelő kockázat-összehasonlítást N2 vs. N0 (HR:4,97, 95%CI:2,58-9,56, $p < 0,001$) és N3 vs. N0 (HR:3,00, 95%CI:0,68-13,19, $p = 0,144$) tekintetében, illetve a 8. UICC rendszer esetében az N3a vs. N0 (HR:4,98, 95%CI:2,59-9,59, $p < 0,001$) és N3b vs. N0 (HR:3,02, 95%CI:0,69-13,27, $p = 0,142$) tekintetében (4.táblázat). A 6. UICC rendszert így kizártuk a további vizsgálatokból, míg a legújabb, 8. UICC rendszer esetén szem előtt tartottuk, hogy csak négy beteg képviseli az N3b csoportot, nem megfelelő követési idővel.

		<i>HR</i>	<i>95% CI</i>	<i>P-érték</i>
6. UICC N-stádium	<i>I vs. 0</i>	2,10	1,17-3,75	0,012
	<i>II vs. 0</i>	4,97	2,58-9,56	<0,001
	<i>III vs. 0</i>	3,00	0,68-13,19	0,144
7. UICC N-stádium	<i>I vs. 0</i>	1,83	0,92-3,64	0,084
	<i>II vs. 0</i>	2,48	1,24-4,95	0,010
	<i>III vs. 0</i>	4,70	2,47-8,92	<0,001
8. UICC N-stádium	<i>I vs. 0</i>	1,83	0,92-3,64	0,084
	<i>II vs. 0</i>	2,47	1,23-4,94	0,010
	<i>IIIa vs. 0</i>	4,98	2,59-9,59	<0,001
	<i>IIIb vs. 0</i>	3,02	0,69-13,27	0,142
MLR (%)	<i>0,1-20,0 vs. 0</i>	1,59	0,66-3,81	0,295
	<i>20,1-50,0 vs. 0</i>	2,21	1,11-4,41	0,023
	<i>≥50,1 vs. 0</i>	3,89	2,14-7,08	<0,001
LODDS	<i>-1,125 - -0,251 vs. < -1,125</i>	1,99	0,82-4,82	0,128
	<i>-0,250 - 0,749 vs. < -1,125</i>	4,83	1,97-11,87	<0,001
	<i>≥0,750 vs. < -1,125</i>	9,17	3,25-25,87	<0,001

4.táblázat

A szignifikáns N-stádium besoroló rendszerek többváltozós analízise.

UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület, MLR: áttétes nyirokcsomó arány, LODDS: pozitív nyirokcsomók esély logaritmus, HR: veszély hányados, CI: megbízhatósági tartomány.

A szignifikáns N-stádium besoroló rendszerek (7. és 8. UICC N-stádium, MLR, LODDS) teljesítményének összehasonlítása bebizonyította, hogy a LODDS rendszer volt a legjobb a prognózis előrejelzésében a legmagasabb C-indexszel (0,700) és a legalacsonyabb AIC értékkel (618,880) (5.táblázat). Ezen kívül vizsgáltuk még a túlélést az eltávolított nyirokcsomók száma és az N-stádium besoroló rendszerek függvényében is. Míg a LODDS rendszer (C-index: 0,711, AIC: 471,976) volt a legjobb előrejelzője a túlélésnek azoknál a betegeknél, akiknél, 16-nál kevesebb nyirokcsomó került eltávolításra, addig az MLR rendszer (C-index: 0,676, AIC: 90,692) akkor mutatta a legjobb eredményeket, ha 16, vagy több nyirokcsomó került kivételre a műtét során (6-7.táblázat).

	<i>AUC (C-index)</i>	<i>AIC</i>	<i>Lineáris trend χ^2</i>
7. UICC N-stádium	0,683	623,370	10,979
8. UICC N-stádium	0,684	624,865	10,390
MLR	0,672	625,084	9,712
LODDS	0,700	618,880	12,777

5.táblázat

A szignifikáns N-stádium besoroló rendszerek összehasonlítása.

AUC: görbe alatti terület, AIC: Akaike információs kritérium, LODDS: pozitív nyirokcsomók esély logaritmus, UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület, MLR: áttétes nyirokcsomó arány.

	<i>AUC (C-index)</i>	<i>AIC</i>	<i>Lineáris trend χ^2</i>
7. UICC N-stádium	0,708	469,477	13,188
8. UICC N-stádium	0,708	469,477	13,188
MLR	0,663	477,084	8,928
LODDS	0,711	471,976	9,437

6.táblázat

A szignifikáns N-stádium besoroló rendszerek összehasonlítása <16 eltávolított nyirokcsomó esetén.

AUC: görbe alatti terület, AIC: Akaike információs kritérium, LODDS: pozitív nyirokcsomók esély logaritmus, UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület, MLR: áttétes nyirokcsomó arány.

	<i>AUC (C-index)</i>	<i>AIC</i>	<i>Lineáris trend χ^2</i>
7. UICC N-stádium	0,644	92,252	0,824
8. UICC N-stádium	0,648	94,249	0,914
MLR	0,676	90,692	0,931
LODDS	0,664	89,446	2,507

7.táblázat

A szignifikáns N-stádium besoroló rendszerek összehasonlítása ≥ 16 eltávolított nyirokcsomó esetén.

AUC: görbe alatti terület, AIC: Akaike információs kritérium, LODDS: pozitív nyirokcsomók esély logaritmus, UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület, MLR: áttétes nyirokcsomó arány.

6.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálatának eredményei

Összesen 201 CRC-s beteg adatait elemeztük a három vizsgálóhelyen. Az átlag életkor 66 év (35-91) volt. A vizsgálatban 119 (59,20%) férfi és 82 (40,80%) nő vett részt. Az átlag- és medián utánkövetési idő 23,06 hónap, illetve 24,00 hónap volt (7-40), ezen időszak alatt 8 (3,98%) beteg halt meg és 12 (5,97%) betegnél derült fény távoli áttétképződésre műtétet követően. A 8. UICC alapján besorolt I., II. és III. stádiumú betegek aránya 24,21%, 42,11%, illetve 33,68% volt. A daganat 105 (52,24%) beteg esetében a vastagbélben helyezkedett el, 96 (47,76%) betegnél pedig a végbélben. Az átlag daganat méret 3,3 (0,5-12) centiméter volt. Neoadjuváns kezelést 83 (41,29%) beteg, adjuváns kemoterápiát pedig 122 (60,70%) beteg kapott.

A 201 beválasztott beteg alapjellemezőit, a műtét előtti laboratóriumi eredményeit, illetve a belőlük kalkulált arányszámok átlagértékeit a 8. táblázatban foglaltuk össze.

Átlag életkor	66 év	35-91
Nem		
<i>férfi</i>	119	59,20%
<i>nő</i>	82	40,80%
BMI (kg)	27	16-42
Dohányzás		
<i>igen</i>	40	19,90%
<i>nem</i>	161	80,10%
Műtét típusa		
<i>nyitott</i>	114	56,72%
<i>laparoszkópos</i>	87	43,28%
Műtéti idő (perc)	151,35	55-415
Anasztomózis típusa		
<i>kézi varrat</i>	60	36,59%
<i>gépi varrat</i>	104	63,41%
Tumor elhelyezkedése		
<i>vastagbél</i>	105	52,24%
<i>végbél</i>	96	47,76%
Szövettan (grádus)		
<i>jól differenciált</i>	36	18,95%
<i>közepesen differenciált</i>	117	61,58%

<i>rosszul differenciált</i>	16	8,42%
<i>nem meghatározható</i>	21	11,05%
T-stádium		
1	15	7,46%
2	41	21,47%
3	110	57,59%
4	25	13,09%
N-stádium		
0	129	66,49%
1	43	22,16%
2	22	11,34%
8.UICC stádium besorolás		
I	46	24,21%
II	80	42,11%
III	64	33,68%
Preoperatív laborértékek		
<i>leukocitaszám (G/l)</i>	6,97	3,13-18,76
<i>neutrofilszám (G/l)</i>	4,61	1,75-15,24
<i>limfocitaszám (G/l)</i>	1,42	0,36-4,12
<i>monocitaszám (G/l)</i>	0,56	0,11-1,60
<i>trombocitaszám (G/l)</i>	276,00	58-723
<i>NLR</i>	3,28	0,59-20,09
<i>LMR</i>	2,43	0,87-8,86
<i>PLR</i>	194,09	61,70-1042,65
<i>D-dimer (ug/l)</i>	500,00	110-10000
<i>PI (INR)</i>	1,01	0,83-1,21
<i>fibrinogén (g/l)</i>	3,60	1,83-7,75
<i>APTI (mp)</i>	29,00	20-45
<i>összfehérje (g/l)</i>	71,00	52-99
<i>albumin (g/l)</i>	44,00	25-53
<i>CRP (mg/l)</i>	4,00	0,30-253
<i>GPS</i>	0	0-2
Posztoperatív szövődmények		
<i>Varratelégtelenség</i>	5	3,05%
Neoadjuváns kezelés		
Adjuváns kezelés		
	122	60,70%

8.táblázat

Betegek, daganatok alapvető jellemzői.

APTI: aktivált parciális tromboplasztin idő, BMI: testtömegindex, CRP: C-reaktív protein, GPS: Glasgow prognosztikai pontszám, LMR: limfocita-monocita arány, NLR: neutrofil-limfocita arány, PLR: trombocita-limfocita arány, PI (INR): protrombin idő (nemzetközi normalizált arány), UICC: Nemzetközi Rákellenes Egyesület.

Az LMR, NLR és PLR értékek optimális vágópontjait a ROC görbe segítségével számítottuk ki, mint a maximális Youden-indexet mind DFS-re (3,21, 3,96, 206,62), mind OS-re (3,61, 3,06 és 176,82) vonatkoztatva. A többi laboratóriumi paraméternél a normál és a kóros érték közötti referenciaértéket választottuk határértéknek, a nem laboratóriumi paramétereknél pedig a mediánt.

Betegeinket a daganat elhelyezkedése alapján két csoportra osztottuk: vastagbél-daganatos (n=105, 52,24%) és végbél-daganatos (n=96, 47,76%) csoportra. Vastagbél-daganatos betegek esetében az NLR (p<0,001), a PLR (p<0,001), az APTI (p=0,007), a fibrinogén (p<0,001) és a GPS (p<0,001) pozitív korrelációt mutatott a daganat méretével. Az LMR (p=0,003) és az albumin (p<0,001) viszont negatívan korrelált a tumor méretével. A végbél-daganatos csoportban az LMR (p=0,016) és a fibrinogén (p=0,007) pozitív korrelációt mutatott a daganat méretével. Nem találtunk szignifikáns összefüggést a PI (INR) vagy a D-dimer és a daganat mérete között egyik csoportban sem, azonban a D-dimer pozitív korrelációt mutatott az életkorral mind a vastagbél- (p<0,001), mind a végbél-daganatos (p=0,005) betegek esetében.

A vastagbél-daganatos betegcsoportot vizsgálva a Kruskal-Wallis H teszt szignifikáns összefüggést mutatott ki az NLR ($\chi^2=5,48$, p=0,019, szabadságfok (df)=1), a GPS ($\chi^2=6,41$, p=0,011, df=1) és az APTI ($\chi^2=13,88$, p<0,001, df=1) esetében a perineurális invázióval. Szignifikáns összefüggést találtunk a CRP és a T-stádium között ($\chi^2=12,41$, p=0,006, df=3), valamint az albumin és a T-stádium között ($\chi^2=17,08$, p<0,001, df=3). Ezen kívül a CRP ($\chi^2=7,16$, p=0,028, df=2), az APTI ($\chi^2=6,78$, p=0,034, df=2), a D-dimer ($\chi^2=8,78$, p=0,012, df=2) és az albumin ($\chi^2=10,27$, p=0,006, df=2) szignifikánsan összefüggött a szövettani differenciáltsággal.

A végbél-daganatos betegcsoportot vizsgálva a D-dimer ($\chi^2=4,52$, p=0,033, df=1) szignifikáns összefüggést mutatott a vaszkuláris invázióval. Szintén szignifikáns összefüggés igazolódott a T-stádium és a következők között: trombocitaszám ($\chi^2=11,14$, p=0,011, df=3), CRP ($\chi^2=14,05$,

$p=0,003$, $df=3$), albumin ($\chi^2=10,69$, $p=0,014$, $df=3$) és GPS ($\chi^2=15,95$, $p=0,001$, $df=3$). A szövettani differenciáltsággal pedig az APTI ($\chi^2=10,37$, $p=0,006$, $df=2$) és az albumin ($\chi^2=7,37$, $p=0,025$, $df=2$) mutatott szignifikáns összefüggést a végbéldaganatos csoportban. Nem találtunk jelentős korrelációt a D-dimer és az N-stádium között sem a vastagbél- ($p=0,230$), sem a végbéldaganatos ($p=0,278$) csoportban.

Túlélés szempontjából külön-külön vizsgáltuk a két csoportban a DFS-t és az OS-t.

A vastagbéldaganatos csoportban egy- és többváltozós Cox-regressziós analízist végeztünk a DFS-re (9.táblázat). Egyváltozós elemzés során szignifikáns volt a T-stádium ($p=0,024$), a neutrofilszám ($p=0,018$), az NLR ($p=0,011$) és az albumin ($p=0,021$). Többváltozós Cox-regressziót csak ezekkel az egyedileg is szignifikáns faktorokkal végeztünk, de a neutrofilszámot kivettük az egyenletből tekintettel az NLR-el való korrelációra. Így a többváltozós elemzésben az albumin ($p=0,228$) már nem volt szignifikáns faktor, de a T-stádium ($p=0,050$) és a biomarkerek közül az NLR ($p=0,048$) szignifikáns tényezőnek bizonyult.

	Egyváltozós elemzés		Többváltozós elemzés	
	HR (95%CI)	P-érték	HR (95%CI)	P-érték
Életkor ($\leq 65 / > 65$ év)	1,01 (0,91-1,11)	0,916	-	-
Tumor méret ($\leq 3,3 / > 3,3$ cm)	0,95 (0,57-1,58)	0,832	-	-
T-stádium (Tis-2/T3-4)	12,83 (1,41-117,05)	0,024	39,72 (0,99-1579,95)	0,050
N-stádium (-/+)	2,08 (0,63-6,85)	0,230	-	-
Vaszkuláris invázió (-/+)	2,66 (0,37-18,89)	0,328	-	-
Perineurális invázió (-/+)	4,20 (0,59-29,86)	0,151	-	-
Limfocitaszám ($\leq 5 / > 5$ G/l)	0,37 (0,05-2,64)	0,318	-	-
Monocitaszám ($\leq 1 / > 1$ G/l)	1,54 (0,02-114,56)	0,843	-	-
Neutrofilszám ($\leq 8,5 / > 8,5$ G/l)	1,50 (1,07-2,10)	0,018	-	-
NLR ($\leq 3,96 / > 3,96$)	1,24 (1,05-1,46)	0,011	1,35 (1,00-1,81)	0,048
PLR ($\leq 206,62 / > 206,62$)	1,00 (0,99-1,01)	0,089	-	-
GPS ($\leq 1 / > 1$)	2,72 (0,58-12,68)	0,203	-	-
CRP ($\leq 5 / > 5$ mg/l)	1,00 (0,97-1,03)	0,915	-	-
APTI ($\leq 29 / > 29$ mp)	1,09 (0,92-1,29)	0,340	-	-
Fibrinogén ($\leq 3 / > 3$ g/l)	1,68 (0,88-3,21)	0,114	-	-
D-dimer ($\leq 500 / > 500$ ug/l)	1,00 (0,99-1,00)	0,460	-	-
Albumin ($\leq 48 / > 48$ g/l)	0,85 (0,74-0,98)	0,021	0,88 (0,71-1,08)	0,228
Adjuváns kezelés (-/+)	3,03 (0,32-29,21)	0,337	-	-

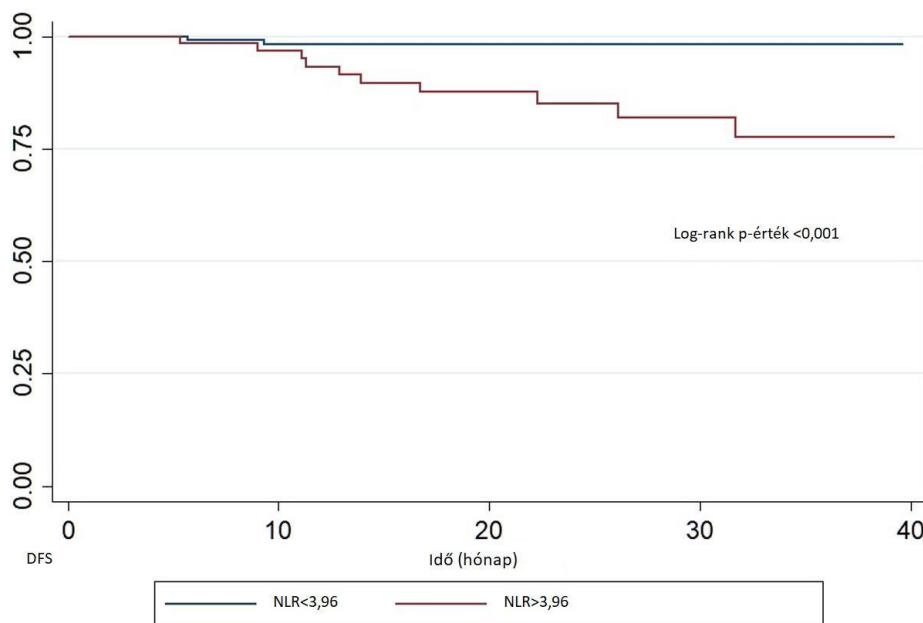
Megjegyzés: A vastagon szedett értékek a szignifikáns különbséget jelzik ($p \leq 0,05$)

9.táblázat

A betegségmentes túlélés (DFS) prognosztikai faktorainak egy-és többváltozós elemzése Cox-regresszióval vastagbél-daganatok esetén.

APTI: aktivált parciális tromboplasztin idő, CI: megbízhatósági tartomány, CRP: C-reaktív protein, GPS: Glasgow prognosztikai pontszám, HR: veszély hányados, NLR: neutrofil-limfocita arány, PLR: trombocita-limfocita arány.

Kaplan-Meier log-rank analízis során azt az eredményt kaptuk, hogy a nagyobb NLR ($>3,96$) érték szignifikánsan rosszabb ($p<0,001$) DFS-t jelentett (10.ábra).



10.ábra

A neutrofil-limfocita arány (NLR) túlélési görbéje betegségmentes túlélésre (DFS) vonatkoztatva a vastagbél-daganatos betegcsoportban.

A vastagbél-daganatos betegek egy- és többváltozós Cox-regressziós analízisét OS tekintetében is elvégeztük (10.táblázat). Egyváltozós elemzés során a limfocitaszám ($p=0,048$), monocitaszám ($p=0,011$) és az APTI ($p=0,020$) bizonyult szignifikáns faktornak. Sajnos a többváltozós analízisben egyik vizsgált klinikai paraméter sem volt szignifikáns, de az APTI ($p=0,059$) igen jelentős összefüggést mutatott az OS-el.

	<i>Egyváltozós elemzés</i>		<i>Többváltozós elemzés</i>	
	<i>HR (95%CI)</i>	<i>P-</i>	<i>HR (95%CI)</i>	<i>P-érték</i>
<i>Életkor ($\leq 65 / > 65$ év)</i>	1,01 (0,93-1,09)	0,776	-	-
<i>Nem (férfi/nő)</i>	0,65 (0,12-3,57)	0,623	-	-
<i>Tumor méret ($\leq 3,3 / > 3,3$ cm)</i>	0,65 (0,37-1,17)	0,150	-	-
<i>T-stádium (Tis-2/T3-4)</i>	0,82 (0,29-2,24)	0,694	-	-
<i>N-stádium (-/+)</i>	0,26 (0,04-1,82)	0,175	-	-
<i>Vaszkuláris invázió (-/+)</i>	0,53 (0,62-4,52)	0,559	-	-
<i>Limfovaszkuláris invázió (-/+)</i>	0,45 (0,05-3,83)	0,462	-	-
<i>Perineurális invázió (-/+)</i>	0,64 (0,07-5,55)	0,689	-	-
<i>Limfocitaszám ($\leq 5 / > 5$ G/l)</i>	2,65 (1,01-6,99)	0,048	1,59 (0,57-4,46)	0,379
<i>Monocitaszám ($\leq 1 / > 1$ G/l)</i>	72,07 (2,67-1942,26)	0,011	16,45 (0,42-639,38)	0,134
<i>Neutrofilszám ($\leq 8,5 / > 8,5$ G/l)</i>	0,93 (0,56-1,56)	0,786	-	-
<i>NLR ($\leq 3,06 / > 3,06$)</i>	0,57 (0,25-1,31)	0,185	-	-
<i>PLR ($\leq 176,82 / > 176,82$)</i>	0,96 (0,97-1,00)	0,114	-	-
<i>GPS ($\leq 1 / > 1$)</i>	0,43 (0,09-2,11)	0,296	-	-
<i>CRP ($\leq 5 / > 5$ mg/l)</i>	0,88 (0,71-1,10)	0,268	-	-
<i>APTI ($\leq 29 / > 29$ mp)</i>	0,75 (0,59-0,96)	0,020	0,78 (0,59-1,01)	0,059
<i>Fibrinogén ($\leq 3 / > 3$ g/l)</i>	1,08 (0,53-2,24)	0,826	-	-
<i>D-dimer ($\leq 500 / > 500$ ug/l)</i>	0,99 (0,99-1,00)	0,772	-	-
<i>Albumin ($\leq 48 / > 48$ g/l)</i>	1,04 (0,88-1,22)	0,657	-	-
<i>Adjuváns kezelés (-/+)</i>	0,86 (0,17-4,32)	0,859	-	-

Megjegyzés: A vastagon szedett értékek a szignifikáns különbséget jelzik ($p \leq 0,05$)

10.táblázat

A teljes túlélés (OS) prognosztikai faktorainak egy-és többváltozós elemzése Cox-regresszióval vastagbél-daganatok esetén.

APTI: aktivált parciális tromboplasztin idő, CI: megbízhatósági tartomány, CRP: C-reaktív protein, GPS: Glasgow prognosztikai pontszám, HR: veszély hányados, NLR: neutrofil-limfocita arány, PLR: trombocita-limfocita arány.

A végbéldaganatos betegcsoporton csak egyváltozós Cox-regressziós analízist végeztünk mind DFS-re, mind OS-re vonatkoztatva, tekintettel arra, hogy nem volt szignifikáns paraméter (11.táblázat).

	<i>Egyváltozós elemzés DFS</i>		<i>Egyváltozós elemzés OS</i>	
	<i>HR (95%CI)</i>	<i>P-érték</i>	<i>HR (95%CI)</i>	<i>P-érték</i>
Életkor ($\leq 65 / > 65$ év)	0,98 (0,91-1,04)	0,447	1,32 (0,99-1,76)	0,054
Tumor méret ($\leq 3,3 / > 3,3$ cm)	1,02 (0,72-1,45)	0,898	0,93 (0,40-2,13)	0,860
T-stádium (Tis-2/T3-4)	2,18 (0,74-6,47)	0,160	2,49 (0,27-22,64)	0,419
N-stádium (-/+)	1,60 (0,60-4,24)	0,349	1,43 (0,20-10,10)	0,720
Vaszkuláris invázió (-/+)	1,24 (0,25-6,15)	0,794	3,42 (0,21-54,76)	0,384
Limfocitaszám ($\leq 5 / > 5$ G/l)	0,83 (0,26-2,63)	0,749	0,59 (0,04-7,96)	0,693
Monocitaszám ($\leq 1 / > 1$ G/l)	4,05 (0,40-40,54)	0,234	8,94 (0,19-411,02)	0,262
Neutrofilszám ($\leq 8,5 / > 8,5$ G/l)	1,22 (0,85-1,75)	0,279	0,98 (0,43-2,25)	0,971
NLR (OS: $\leq 3,06 / > 3,06$ DFS: $\leq 3,96 / > 3,96$)	1,14 (0,84-1,55)	0,403	1,19 (0,65-2,17)	0,565
PLR (OS: $\leq 176,82 / > 176,82$ DFS: $\leq 206,62 / > 206,62$)	0,99 (0,99-1,00)	0,823	0,99 (0,96-1,01)	0,673
CRP ($\leq 5 / > 5$ mg/l)	0,97 (0,85-1,11)	0,641	0,94 (0,68-1,30)	0,719
APTI ($\leq 29 / > 29$ mp)	0,90 (0,75-1,09)	0,279	0,54 (0,28-1,06)	0,073
Fibrinogén ($\leq 3 / > 3$ g/l)	1,00 (0,43-2,35)	0,993	1,73 (0,50-5,98)	0,384
D-dimer ($\leq 500 / > 500$ ug/l)	0,99 (0,99-1,00)	0,092	0,99 (0,99-1,00)	0,889
Albumin ($\leq 48 / > 48$ g/l)	1,02 (0,87-1,18)	0,847	1,00 (0,74-1,35)	0,992
Neoadjuváns kezelés (-/+)	-	-	0,32 (0,02-5,09)	0,417
Adjuváns kezelés (-/+)	1,37 (0,17-11,20)	0,768	0,22 (0,01-3,65)	0,294

11.táblázat

A betegségmentes túlélés (DFS) és teljes túlélés (OS) prognosztikai faktorainak egyváltozós elemzése Cox-regresszióval végbéldaganatok esetén.

APTI: aktivált parciális tromboplasztin idő, CI: megbízhatósági tartomány, CRP: C-reaktív protein, HR: veszély hányados, NLR: neutrofil-limfocita arány, PLR: trombocita-limfocita arány.

7. MEGBESZÉLÉS

7.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálata

A beteg és a tumor jellemzőinek hatása az 5-éves OS-re

Egyváltozós analízisünk alapján megállapítottuk, hogy a T-stádium szignifikáns prediktora a túlélésnek. Jelentős, de nem szignifikáns (66% vs. 49%) eltérést találtunk a túlélésben a daganat mérete szerint is. A mi multicentrikus tanulmányunkban nem tudtuk bizonyítani a túlélési különbségeket a tumor elhelyezkedésének, a Borrmann típusnak és a daganat differenciálódásának tekintetében, ellentétben Zhao és munkatársaival, akik ezt bizonyították 2575 kínai beteg elemzésével [65]. Mindemellett kimutattuk, hogy a nyirokcsomó disszekció mértéke (D1 vs. D2) sem szignifikáns prediktív tényezője a túlélésnek.

A különböző UICC N-stádium besoroló rendszerek

OS prognózisának tekintetében számos tanulmány megerősítette a 7. UICC N-stádium rendszerének előnyét a 6. UICC N-stádium osztályozással szemben [66-68]. Az ázsiai tanulmányok fő erőssége a multicentrikus adatok felhasználásában rejlik. A mi multicentrikus vizsgálatunk is a 7. UICC N-stádium rendszer előnyét igazolta, szemben a 6. UICC N-stádium besorolással. Többváltozós elemzésünk alapján a túlélés független prognosztikai tényezőjeként a 6. UICC N-stádium nem követte a megfelelő klinikai kockázat besorolást, összehasonlítva az N2-t az N0-val és az N3-at az N0-val, így nem tudta reprodukálni a valódi túlélési előnyt alacsonyabb N-stádiumú betegeknél. A mi esetünkben a 8. UICC N-stádium rendszer túlélési arányainak vizsgálata nem tudta megerősíteni Sano és munkatársainak eredményeit, akik 15 országból összesen 25441 beteg elemzése során eltérő prognózist találtak az N3a és N3b stádiumú betegeknél [69]. Vizsgálatunkban azonban csak négy beteg képviselte az N3b

csoportot, hiányos utánkövetési periódussal, így nem tudtunk következtetéseket levonni az új, N3a és N3b altípusokat is külön magába foglaló stádiumrendszer bevezetésével kapcsolatban. A 8. UICC N-stádium rendszer vizsgálata a prognózis tekintetében jelenleg is forrongó téma, mind a keleti-mind a nyugati populáció tekintetében [70, 71].

A vizsgált-és negatív nyirokcsomók szerepe az 5-éves túlélésben

Az UICC N-stádium besoroló rendszerét sokan bírálják a stádium-migrációs jelenség lehetősége miatt, illetve amiatt, hogy a betegek tévesen vannak besorolva az adott stádiumba, ezért legalább 16 nyirokcsomó eltávolítását ajánlják a lehető legpontosabb előrejelzéshez [72]. Xu és munkatársai is bizonyították, hogy legalább 16 nyirokcsomót kell vizsgálni a gyomordaganat pontos patológiai vizsgálatához, még nyirokcsomó-negatív betegeknél is [73]. Datta és munkatársai, akik több mint 22000 beteg adatait elemezték, azt találták, hogy 15 vagy több nyirokcsomó vizsgálata reprodukálható prognosztikai tényezőnek minősült az Egyesült Államokban, és ezt továbbra is tartani kellene az ellátás minőségének biztosításához [74]. Sajnos mi nem találtunk túlélési előnyt az összes eltávolított nyirokcsomószám szerint, hasonlóan egy olasz tanulmányhoz, amely összehasonlítja a D1 és a D2 limfadenektómia hatását a túlélésre [75].

Huang és Deng, illetve munkatársaik megerősítették, hogy a negatív nyirokcsomók száma jó előrejelzője a gyomordaganatos betegek túlélésének 10-es és 15-ös vágópontok esetén [76, 77]. Eredményeik alapján létrehoztuk a következő határértékeket (0-9, 10-14, ≥ 15), de a mi tanulmányunk nem tudta reprodukálni az adataikat. Bár az 5-éves túlélési arányok különbsége szembetűnő volt a több és kevesebb, mint 15 eltávolított negatív nyirokcsomó között (73% vs 52%), de nem volt szignifikáns az eltérés ($p=0,209$).

MLR és LODDS, mint alternatív N-stádium besoroló rendszerek

MLR esetén a reprodukálhatóság érdekében, az irodalomban leggyakrabban használt vágópontokat (0; 0,20; 0,50) alkalmaztuk mi is, amelyek a legjobb statisztikai eredményeket adták (a legalacsonyabb AIC és a legmagasabb C-index) [65, 78, 79]. Számos tanulmány kimutatta az MLR előnyét a szám alapú (UICC) N-stádium besoroló rendszerekkel szemben, mert kevésbé befolyásolja az eltávolított nyirokcsomók teljes száma [80, 81]. Az egyik nagy esetszámú kínai tanulmányban az is leírásra került, hogy az UICC N-stádium rendszerrel összehasonlítva az MLR akkor is jelentős prognosztikai faktor volt, amikor kevés nyirokcsomó került eltávolításra, mivel ez az arányszám nem csak a pozitív nyirokcsomók számát veszi figyelembe, hanem az eltávolított nyirokcsomók mennyiségéhez viszonyítja [81]. Míg Sun és munkatársainak vizsgálata esetén különböző prognózist mutattak az azonos MLR arányú betegek, addig mi ezt a besorolást egy- és többváltozós elemzésekkel igazoltuk, bizonyítva a meredekség monotonitását és diszkriminációs képességét [38]. Ez a besorolás viszont rosszabb eredményt mutatott azoknál a betegeknél, akiknél kevesebb nyirokcsomó került eltávolításra, mely egyezik a korábban Xu és munkatársai által leírtakéval [82]. Az MLR a megfelelő (≥ 16) limfadenektómia mellett a mi tanulmányunkban a legjobb prognosztikai rendszer volt, amit Liu és munkatársai is igazoltak a LODDS besoroláshoz hasonlítva [83].

Több tanulmány kimutatta, hogy a LODDS rendszer jobb prediktora a túlélésnek -minimálisra csökkentve a stádium-migrációs jelenséget- szemben az UICC N-stádium rendszerrel vagy az MLR-rel, ráadásul nem befolyásolja, ha 16-nál kevesebb az eltávolított nyirokcsomók száma [38, 42, 82-84]. Különösen fontos ez azokban az esetekben, ahol az MLR értéke 0 vagy 100%, mert sok ázsiai, korai gyomordaganatban szenvedő beteg nem részesülne az MLR rendszer előnyeiből az N0 stádium miatt [84, 85]. A LODDS besoroló rendszer segítségével különbséget tehetünk az azonos MLR arányszámú betegek között is prognózis tekintetében [39]. Sun és

munkatársai a LODDS rendszer használatát különösen a nyugati országokban ajánlják, ahol 30% alatt van a kiterjesztett limfadenektómia aránya [38].

Multicentrikus vizsgálatunkban a LODDS rendszer meredeksége jobb diszkriminációs képességgel és monotonitással rendelkezett kisebb AIC értékkel és nagyobb AUC értékkel a ROC görbe alatt, mint a 6., 7., 8. kiadású UICC N-stádium vagy az MLR rendszer. Ezek az eredmények megerősítették, hogy a LODDS nyirokcsomó stádium besoroló rendszer rendelkezik a legjobb prognosztikai képességgel a túléléshez egy olyan régióban, mint Magyarország, ahol alacsony a gyomordaganat előfordulási gyakorisága és magas az előrehaladott, gyakran nem reszekálható betegség aránya. Jian-Hui és munkatársai is bizonyították, hogy ha az eltávolított nyirokcsomók száma nem volt elegendő (<15), a LODDS rendszer nyújtotta a legjobb teljesítményt a homogenitás, diszkriminációs képesség, monotonitás és a prognózis megítélésének pontossága tekintetében [85]. Vizsgálatunk ezt megerősítette, a LODDS stádium besoroló rendszer volt a legjobb prediktora a gyomordaganat túlélésének az összes beteg elemzése során, valamint a nem teljes (<16) limfadenektómián átesett betegeknél.

7.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálata

Véralvadási faktorok vizsgálata

Vizsgálatunk alapján igazoltuk, hogy a műtét előtt levett vérmintában látható fibrinogén szint mindkét betegcsoportban, az APTI pedig a vastagbél-daganatos csoportban pozitívan korrelált a tumor méretével. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy az emelkedett plazma fibrinogén szint jelentős szerepet játszik számos rosszindulatú daganat viselkedésében azáltal, hogy gátolja a tumoros sejtek természetes ölősejtek vagy citotoxikus T-sejtek által közvetített eliminációját [86, 87]. Hong és munkatársai szerint a fibrinogén megbízható biomarker a magas kockázatú betegek becslésére akkor is, amikor nincs gyulladásos immunválasz, és javasolják a használatát hasonlóan a D-dimerhez [88]. Kawai és munkatársa által írt áttekintő tanulmány alapján az emelkedett fibrinogén szint összefüggést mutatott a tumormérettel és T-stádiummal, illetve a daganatos betegség -főleg lokális- progressziójával, mivel az N- és M-stádiummal nem igazoltak szignifikáns összefüggést [61].

Igazoltuk, hogy a D-dimer szint pozitív korrelációt mutatott a CRC-s betegek életkorával. A vastagbél-daganatos betegcsoportban a D-dimer szintje szignifikánsan korrelált a szövettani differenciáltsággal, míg a végbél-daganatos betegeknél a D-dimer a vaszkuláris invázióval mutatott összefüggést. Lee és munkatársai is vizsgálták a véralvadási faktorok közül a PI, APTI, fibrinogén és D-dimer jelentőségét. A magasabb fibrinogén, PI vagy trombocitaszám nagyobb tumorméretet jelentett, illetve azt is hangsúlyozták, hogy a megnagyult PI és a magas D-dimer szint rosszabb túlélést jelentett [89]. Szintén pozitív korrelációt igazoltak a fibrinogén szint és a tumorméret között Sun és munkatársai vastagbél-daganatos betegeket vizsgálva, illetve felvetik a lehetőségét a fibrinogén alapú terápiás lehetőségek használatának a jövőben [90]. Számos kutatást végeztek a D-dimer szint és a túlélés közötti összefüggés megítélésének céljából, melyek között vannak prospektívek is [91-93]. Kilic és munkatársai az elvégzett

prospektív vizsgálatuk alapján úgy vélik, hogy a D-dimer, mint fibrin degradációs termék mérése azért fontos, mert emelkedett szintje szignifikánsan összefüggött az OS-el és hasonlóan a mi eredményeinkhez, a vaszkuláris invázióval is [91]. Xu és munkatársai azt is igazolták, hogy a magasabb preoperatív D-dimer érték szignifikáns összefüggést mutatott az N-stádiummal, mely a mi vizsgálatunkban nem igazolódott. Javaslatuk alapján a D-dimer használata megfontolandó a beteg klinikai stádium besorolásában is. [93] Oya és Lu, illetve munkatársaik beszámoltak arról is, hogy a magasabb preoperatív D-dimer szint szignifikánsan rövidebb posztoperatív túlélést jelentett még kuratív reszekció után is, de mi ezt nem tudtuk bizonyítani [94, 95].

Gyulladásos faktorok vizsgálata

A GPS pozitív korrelációt mutatott a tumor méretével és a perineurális invázióval vastagbél-daganatos betegek esetében. A végbél-daganatos betegeknél a GPS nem korrelált a tumor méretével, de szignifikánsan összefüggött a T-stádiummal. Choi és munkatársai hasonló eredményt publikáltak, magasabb GPS szintén nagyobb tumor méretet jelentett, ahogy mi is tapasztaltuk vastagbél-daganatos betegeinknél, de ők nem tudták bizonyítani az összefüggést a T-stádiummal, ami az általunk vizsgált végbél-daganatos betegek esetében viszont igazolódott [55].

Kevés tanulmányt publikáltak a CRC és az LMR összefüggéséről és még kevesebb prospektívet. Stotz és munkatársai bizonyították, hogy az alacsony limfocita- és magas monocitaszámú LMR elégtelen daganatellenes immunválaszt jelez. Azt is megállapították, hogy az alacsony LMR-es betegek nem profitáltak az 5-FU alapú adjuváns kemoterápiából. [96] Bár saját eredményeinkben szignifikáns összefüggést mutatott a tumor mérete és az LMR, tekintettel a két betegcsoport közötti ellentmondásra, az LMR-t kizártuk a további statisztikai elemzésekből.

Az NLR független prognosztikai tényező volt a vastagbél-daganatos betegek esetén DFS tekintetében, illetve szignifikáns összefüggést mutatott a tumor méretével és a perineurális invázióval. Rossi és munkatársainak áttekintő tanulmánya alapján 2017-ig nem voltak egyértelmű bizonyítékok arra, hogy az NLR valóban független prognosztikai tényező lenne DFS tekintetében, főképp azért, mert a vizsgálatok többsége retrospektív volt [54]. Kim és munkatársainak vizsgálata alátámasztja az általunk igazolt eredményt. Ők III. és IV. stádiumú vastagbél-daganatos betegeket vizsgálva bebizonyították, hogy a magas NLR ($\geq 3,0$) hasznos prognosztikai faktor a hosszú távú túlélés előrejelzésében. [97] Hasonló eredményre jutottak Mizuno és munkatársai II. és III. stádiumú, Rashtak és munkatársai I-III. stádiumú, illetve Galizia és munkatársai szintén korai stádiumú (Dukes A és B) vastagbél-daganatos betegeket vizsgálva [98-100]. Li és munkatársainak metaanalízise alapján a preoperatív magas NLR rosszabb prognózist jelentett, főleg OS tekintetében a CRC miatt műtéten átesett betegeknél [101]. Yoshida és munkatársai az NLR használatát nyirokcsomó-negatív végbél-daganatos betegek adjuváns terápiájának elbírálásához is javasolják, kombinálva a már rutinszerűen használt szövettani prognosztikai faktorokkal [58]. Multicentrikus vizsgálatunkban az NLR nem volt szignifikáns az OS szempontjából, melynek oka feltehetően a rövidebb követési idő. Számos tanulmányban felvetették, hogy a biomarkerek kombinálása még hatékonyabb előrejelzője lehet a túlélésnek, például az NLR-t a GPS-el vagy PLR-el kombinálva [102, 103]. A véralvadási- és gyulladásos laboratóriumi paraméterek és arányszámok használatának előnye, hogy a mindennapi gyakorlatban könnyen elérhető, viszonylag olcsó és egyszerűen beépíthető a napi rutinmunkába. Tanulmányunk igazolta, hogy vastagbél-daganatos betegek esetében az NLR volt a legfontosabb prognosztikai faktor a preoperatív biomarkerek közül. Nagyobb NLR ($>3,96$) érték szignifikánsan rosszabb ($p<0,001$) DFS-t jelentett. Az NLR független prognosztikai faktorként, a már ismert és használt biomarkerekkel, tumormarkerekkel együtt jól használható. Hatékony eszköz lehet a vastagbél-daganatos betegek túlélésének

előrejelzésére. Segíthet az azonos TNM stádiumú betegek között a magas kockázatú betegek felismerésében, és a jövőben az adjuváns kemoterápia kiválasztásában is, ahogy ezt számos nemzetközi tanulmány is felvetette [54, 104, 105]. Zou és munkatársainak vizsgálatában a magas NLR értékkel rendelkező, adjuváns kemoterápiát elfogadó betegek esetén az 5-éves OS szignifikánsan javult azokhoz a betegekhez képest, akiknél nem volt emelkedett az NLR és nem fogadták el az adjuváns kemoterápiát. Ez a különbség nem volt megfigyelhető az alacsony NLR értékű, adjuváns terápián átesett betegeknél, ezért az adjuváns kemoterápia hatékonyabbnak tűnt azoknál a CRC-s betegeknél, akik magas NLR-el rendelkeztek. [105]

A magyar lakosság körében ez az első olyan multicentrikus, prospektív vizsgálat, amely az országban három megyei kórházban vizsgálja ezeket a preoperatív biomarkereket CRC-s betegek esetén. A CRC egyre növekvő incidenciája miatt rendkívül fontos, hogy új, releváns, könnyen elérhető prognosztikai faktorokat találjunk betegeink számára, hogy személyre szabhassuk a kezelést és javítsuk a túlélést. Fontosnak tartjuk a prospektív vizsgálatunk hosszú távú folytatását, illetve javasoljuk a jövőben ezen biomarkerek vizsgálatát több prospektív vizsgálatban is.

8. ÖSSZEFOGLALÁS

Gyomor- és kolorektális adenokarcinómákat vizsgálva kívántunk olyan új prognosztikai faktorokat találni, melyek segítik a betegek egyénre szabott kezelését és javítják a klinikai kimenetelt.

Multicentrikus vizsgálataink során 164 gyomordaganatos beteg adatai alapján összesen hét különböző nyirokcsomó stádium meghatározási rendszert hasonlítottunk össze, illetve 201 kolorektális daganatos beteg preoperatív vérmintáiból a gyulladásos- és koagulációs faktorok alapján ítéltük meg legfőképp a túlélést.

Gyomordaganatos betegek esetén a szignifikáns N-stádium besoroló rendszerek (7. és 8. UICC N-stádium, MLR, LODDS) teljesítményének összehasonlítása bebizonyította, hogy a LODDS rendszer volt a legjobb a prognózis előrejelzésében azoknál a betegeknél, akiknél, 16-nál kevesebb nyirokcsomó került eltávolításra, illetve az MLR rendszer akkor mutatta a legjobb eredményeket, ha 16, vagy több nyirokcsomó került kivételre a műtét során. Vastagbél-daganatos betegek vizsgálata alapján az emelkedett fibrinogén szint, APTI és GPS nagyobb tumorméretet jelzett, az emelkedett D-dimer szint rosszabb szövettani differenciáltságot mutatott, illetve a magasabb GPS-el rendelkező betegeknél gyakrabban volt látható perineurális invázió. A nagyobb preoperatív NLR érték szignifikánsan rosszabb DFS-t jelentett.

Gyomordaganatos betegeknél javasoljuk a LODDS rendszer rutinszerű alkalmazását amennyiben kevesebb, mint 16 nyirokcsomó kerül eltávolításra, és az MLR rendszer alkalmazását kiterjesztett limfadenektómia esetén. Vastagbél-daganatos betegek esetében az NLR volt a legfontosabb független prognosztikai faktor a preoperatív biomarkerek közül DFS tekintetében. Az NLR hatékony eszköz lehet a vastagbél-daganatos betegek túlélésének előrejelzésére. Segíthet az azonos TNM stádiumú betegek között a magas kockázatú betegek felismerésében, és a jövőben az adjuváns kemoterápia kiválasztásában is.

SUMMARY

The aim of this study was to find new prognostic factors to improve clinical outcomes with individualized treatment in gastric-and colorectal adenocarcinoma patients.

In our multicenter studies, we compared seven different lymph node staging systems based on the data from 164 gastric cancer patients, and we evaluated the survival of 201 colorectal cancer patients based on the preoperative inflammatory and coagulation blood markers.

In gastric cancer patients, the comparison of performances of significant lymph node staging systems (7th and 8th UICC, MLR, LODDS) proved that the LODDS system was the first in the prediction of prognosis in cases with less than 16 harvested lymph nodes. The MLR showed the best prognostic prediction when more than or equal to 16 lymph nodes were harvested. Investigating patients with colon cancer, the elevated fibrinogen levels, APTTs, and GPS indicated increased tumor size, elevated D-dimer levels were correlated with poorer histological differentiation, and perineural invasion was more common in patients with high GPS. A higher preoperative NLR value meant significantly worse DFS.

In gastric cancer patients we suggest the application of LODDS system routinely when less than 16 lymph nodes were harvested and the usage of MLR classification in cases with extended lymphadenectomy. NLR was proved to be the most important, independent prognostic factor for DFS from the preoperative biomarkers in colon cancer patients. NLR could be a powerful tool to predict the survival of colon cancer patients. It might help to recognize the high-risk patients between patients with the same TNM stage and could help with the decision on adjuvant chemotherapy in the future.

8.1. Új megállapítások, fontosabb eredmények

1. A Kelet-Európai régióban és Magyarországon elsőként bizonyítottuk, hogy a pozitív nyirokcsomók esély logaritmusa (LODDS), mint nyirokcsomó stádium besorolás, a gyomor adenokarcinóma prognózisát pontosabban tudja meghatározni, mint a többi vizsgált nyirokcsomó stádium besoroló rendszer azoknál a betegeknél, akiknél kevesebb, mint 16 nyirokcsomó került eltávolításra.
2. Az áttétes nyirokcsomó arány (MLR), mint nyirokcsomó stádium besoroló rendszer azon gyomor adenokarcinómás betegek esetén bizonyult jobb prognosztikai rendszernek, ahol kiterjesztett limfadenektómia történt, tehát 16 vagy több nyirokcsomó került eltávolításra.

A jövőben javasoljuk a magyar gyomor adenokarcinómás betegeknél a pozitív nyirokcsomók esély logaritmusa (LODDS), mint stádium besoroló rendszer rutinszerű alkalmazását, és az áttétes nyirokcsomó arány (MLR) rendszerének alkalmazását kiterjesztett limfadenektómia esetén.

3. Magyarországon elsőként bizonyítottuk, hogy a neutrofil-limfocita arány (NLR) független prognosztikai tényező a vastagbél adenokarcinóma miatt kuratív reszekción átesett betegek esetében betegségmentes túlélés (DFS) tekintetében. Nagyobb neutrofil-limfocita arány ($NLR > 3,96$) érték szignifikánsan rosszabb ($p < 0,001$) betegségmentes túlélést (DFS) jelent, mely értéket javasoljuk figyelembe venni az adjuváns kemoterápia elbírálásakor.
4. Szintén igazoltuk, hogy kolorektális adenokarcinómás betegeknél a műtét előtt levett vérmintában látható emelkedett fibrinogén szint, vastagbél adenokarcinómás betegeknél pedig az emelkedett aktivált parciális tromboplastin idő (APTI) és Glasgow prognosztikai pontszám (GPS) nagyobb tumorméretet jelez. Emelkedett D-dimer szint esetén vastagbél adenokarcinómás betegeknél rosszabb a szövettani differenciáltság,

végbél adenokarcinómás betegeknél pedig gyakrabban látható vaszkuláris invázió. A magasabb Glasgow prognosztikai pontszámmal (GPS) rendelkező vastagbél adenokarcinómás betegeknél gyakrabban látható perineurális invázió, végbél adenokarcinómás betegeknél pedig előrehaladottabb tumor (T) stádiummal párosul. Ezen eredmények fontossága szintén az egyénre szabott kezelés tervezésekor nyerhet teret.

A magyar lakosság körében ez az első olyan multicentrikus, prospektív vizsgálat, mely az országban három megyei kórházban vizsgálja ezeket a preoperatív biomarkereket kolorektális adenokarcinómás betegek esetén. Eredményeink alapján javasoljuk a preoperatív neutrofil-limfocita arány (NLR) értékének figyelembe vételét az adjuváns kemoterápia elbírálásakor.

9. IRODALOMJEGYZÉK

9.1. Hivatkozott közlemények

1. Decsi T. A bizonyítékokon alapuló orvoslás. Budapest: Medicina Kiadó; 2011;7-10.
2. Gaál Cs. Szakírás. Budapest: Medicina Kiadó; 2007;44-50.
3. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
4. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/348-hungary-fact-sheets.pdf>
5. Nakamura K, Ueyama T, Yao T, et al. Pathology and prognosis of gastric carcinoma. Findings in 10,000 patients who underwent primary gastrectomy. *Cancer.* 1992;70(5):1030-1037. doi: 10.1002/1097-0142(19920901)70:5<1030::AID-CNCR2820700504>3.0.CO;2-C.
6. Roukos DH. Current status and future perspectives in gastric cancer management. *Cancer Treat Rev.* 2000;26(4):243-255. doi: 10.1053/ctrv.2000.0164.
7. Siewert JR, Böttcher K, Stein HJ, et al. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228(4):449-461.
8. Dikken J, Hartgrink H. Lymphadenectomy-D1, D2, and D3. In: Strong V. (eds) Gastric Cancer. Cham: Springer; 2015. doi: 10.1007/978-3-319-15826-6_13.
9. Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, et al. Randomised comparison of morbidity after D1 and D2 dissection for gastric cancer in 996 Dutch patients. *Lancet.* 1995;345(8952):745-748. doi: 10.1016/s0140-6736(95)90637-1.
10. Cuschieri A, Fayers P, Fielding J, et al. Postoperative morbidity and mortality after D1 and D2 resections for gastric cancer: preliminary results of the MRC randomised

- controlled surgical trial. The Surgical Cooperative Group. *Lancet*. 1996;347(9007):995-999. doi: 10.1016/s0140-6736(96)90144-0.
11. Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, et al. Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Cooperative Group. *Br J Cancer*. 1999;79(9-10):1522-1530. doi: 10.1038/sj.bjc.6690243.
 12. Nakamura K, Morisaki T, Sugitani A, et al. An early gastric carcinoma treatment strategy based on analysis of lymph node metastasis. *Cancer*. 1999;85(7):1500-1505. doi: 10.1002/(SICI)1097-0142(19990401)85:7<1500::AID-CNCR10>3.0.CO;2-8.
 13. Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Lymph node status assessment for gastric carcinoma: is the number of metastatic lymph nodes really practical as a parameter for N categories in the TNM Classification? Tumor Node Metastasis. *J Surg Oncol*. 1998;69(1):15-20. doi: 10.1002/(SICI)1096-9098(199809)69:1<15::AID-JSO4>3.0.CO;2-N.
 14. Zhao BW, Chen YM, Jiang SS, et al. Lymph Node Metastasis, a Unique Independent Prognostic Factor in Early Gastric Cancer. *PLoS One*. 2015;10(7):e0129531. doi: 10.1371/journal.pone.0129531.
 15. International Union Against Cancer (UICC). TNM Classification of Malignant Tumours, 2nd edition. Geneva: UICC, 1974. Available online: <http://www.uicc.org/>
 16. Sobin LH, Wittekind CH. TNM classification of malignant tumors (UICC). 5th ed. New York: Wiley; 1997.
 17. Sobin LH, Wittekind C. TNM classification of malignant tumours. 6. Hoboken: John Wiley & Sons; 2002.
 18. Sobin LH, Wittekind C, Gospodarowicz M. TNM classification of malignant tumors (UICC). 7th edn. New York: Wiley-Blackwell; 2009.

19. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. The TNM classification of malignant tumours. 8. Oxford: Wiley Blackwell; 2017.
20. Naylor GM, Gotoda T, Dixon M, et al. Why does Japan have a high incidence of gastric cancer? Comparison of gastritis between UK and Japanese patients. *Gut*. 2006;55(11): 1545-1552. doi: 10.1136/gut.2005.080358.
21. Yamaoka Y, Kato M, Asaka M. Geographic differences in gastric cancer incidence can be explained by differences between *Helicobacter pylori* strains. *Intern Med*. 2008;47(12):1077-1083. doi: 10.2169/internalmedicine.47.0975.
22. Lu J, Zheng CH, Cao LL, et al. Comparison of the 7th and 8th editions of the American joint committee on cancer TNM classification for patients with stage III gastric cancer. *Oncotarget*. 2017;8(48):83555-83562. doi:10.18632/oncotarget.18375.
23. Samm N, Han WH, Yoon HM, et al. Prognostic implications of the eighth edition of the union for international cancer control - classification for gastric cancer patients from specialized treatment centers in Germany and Korea: A STROBE-Compliant large-scale cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(6):e18922. doi: 10.1097/MD.00000000000018922.
24. Reim D, Loos M, Vogl F, et al. Prognostic implications of the seventh edition of the international union against cancer classification for patients with gastric cancer: the Western experience of patients treated in a single-center European institution. *J Clin Oncol*. 2013;31(2):263-271. doi: 10.1200/JCO.2012.44.4315.
25. Warneke VS, Behrens HM, Hartmann JT, et al. Cohort study based on the seventh edition of the TNM classification for gastric cancer: Proposal of a new staging system. *J Clin Oncol*. 2011;29(17):2364-2371. doi: 10.1200/JCO.2010.34.4358.
26. Schmidt B, Yoon SS. D1 versus D2 lymphadenectomy for gastric cancer. *J Surg Oncol*. 2013;107(3):259-264. doi: 10.1002/jso.23127.

27. Yang ZL, Zhu MH, Shi Q, et al. Prognostic Value of the Number of Lymph Nodes Examined in Patients with Node-Negative Gastric Cancer. *J Gastrointest Surg.* 2019;23(3):460-467. doi: 10.1007/s11605-018-3947-y.
28. Seeruttun SR, Xu L, Wang F, et al. A homogenized approach to classify advanced gastric cancer patients with limited and adequate number of pathologically examined lymph nodes. *Cancer Commun (Lond).* 2019;39(1):32. doi: 10.1186/s40880-019-0370-z.
29. MingHua Z, KeCheng Z, ZhenYu C, et al. Impact of Lymph Nodes Examined on Survival in ypN0 Gastric Cancer Patients: a Population-Based Study. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(4):919-925. doi: 10.1007/s11605-020-04579-6.
30. Zhang N, Deng J, Wang W, et al. Negative lymph node count as an independent prognostic factor in stage III patients after curative gastrectomy: A retrospective cohort study based on a multicenter database. *Int J Surg.* 2020;74:44-52. doi: 10.1016/j.ijsu.2019.12.018.
31. Yamashita H, Deng J, Liang H, et al. Re-evaluating the prognostic validity of the negative to positive lymph node ratio in node-positive gastric cancer patients. *Surgery.* 2017;161(6):1588-1596. doi: 10.1016/j.surg.2016.12.018.
32. Persiani R, Rausei S, Antonacci V, et al. Metastatic lymph node ratio: a new staging system for gastric cancer. *World J Surg.* 2009;33(10):2106-2111. doi: 10.1007/s00268-009-0157-5.
33. Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, et al. The prognostic value of N-ratio in patients with gastric cancer: validation in a large, multicenter series. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(2):159-165. doi: 10.1016/j.ejso.2007.04.018.
34. Rodríguez Santiago JM, Muñoz E, Martí M, et al. Metastatic lymph node ratio as a prognostic factor in gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(1):59-66. doi: 10.1016/j.ejso.2004.09.013.

35. Sakcak I, Yıldız BD, Avşar FM, et al. Does N ratio affect survival in D1 and D2 lymph node dissection for gastric cancer? *World J Gastroenterol*. 2011;17(35):4007-4012. doi: 10.3748/wjg.v17.i35.4007.
36. Nelen SD, van Steenberghe LN, Dassen AE, et al. The lymph node ratio as a prognostic factor for gastric cancer. *Acta Oncol*. 2013;52(8):1751-1759. doi: 10.3109/0284186X.2012.754991.
37. Lianos GD, Bali CD, Glantzounis GK, et al. BMI and lymph node ratio may predict clinical outcomes of gastric cancer. *Future Oncol*. 2014;10(2):249-255. doi: 10.2217/fon.13.188.
38. Sun Z, Xu Y, Li de M, et al. Log odds of positive lymph nodes: a novel prognostic indicator superior to the number-based and the ratio-based N category for gastric cancer patients with R0 resection. *Cancer*. 2010;116(11):2571-2580. doi: 10.1002/cncr.24989.
39. Gu P, Deng J, Sun Z, et al. Superiority of log odds of positive lymph nodes (LODDS) for prognostic prediction after gastric cancer surgery: a multi-institutional analysis of 7620 patients in China. *Surg Today*. 2021;51(1):101-110. doi: 10.1007/s00595-020-02091-7.
40. Cao H, Tang Z, Yu Z, et al. Comparison of the 8th union for international cancer control lymph node staging system for gastric cancer with two other lymph node staging systems. *Oncol Lett*. 2019;17(1):1299-1305. doi: 10.3892/ol.2018.9694.
41. Lee JW, Ali B, Park CH, et al. Different lymph node staging systems in patients with gastric cancer from Korean: What is the best prognostic assessment tool? *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(25):e3860. doi: 10.1097/MD.0000000000003860.
42. Aurello P, Petrucciani N, Nigri GR, et al. Log odds of positive lymph nodes (LODDS): what are their role in the prognostic assessment of gastric adenocarcinoma? *J Gastrointest Surg*. 2014;18(7):1254-1260. doi: 10.1007/s11605-014-2539-8.

43. Rice TW, Rusch VW, Ishwaran H, et al. Cancer of the esophagus and esophagogastric junction: data-driven staging for the seventh edition of the American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Cancer Staging Manuals. *Cancer*. 2010;116(16):3763-3773. doi: 10.1002/cncr.25146.
44. van der Pas MH, Haglind E, Cuesta MA, et al. Laparoscopic versus open surgery for rectal cancer (COLOR II): short-term outcomes of a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(3):210-218. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70016-0.
45. Kamonvarapitak T, Matsuda A, Matsumoto S, et al. Preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio predicts postoperative infectious complications after laparoscopic colorectal cancer surgery. *Int J Clin Oncol*. 2020;25(4):633-640. doi: 10.1007/s10147-019-01583-y.
46. Cuccurullo V, Mansi L. AJCC cancer staging handbook: from the AJCC cancer staging manual (7th edition). *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011;38(2):408. doi: 10.1007/s00259-010-1693-9.
47. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3408-3419. doi: 10.1200/JCO.2004.05.063.
48. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-3116. doi: 10.1200/JCO.2008.20.6771.
49. Yothers G, O'Connell MJ, Allegra CJ, et al. Oxaliplatin as adjuvant therapy for colon cancer: updated results of NSABP C-07 trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol*. 2011;29(28):3768-3774. doi: 10.1200/JCO.2011.36.4539.
50. Hall C, Clarke L, Pal A, et al. A Review of the Role of Carcinoembryonic Antigen in Clinical Practice. *Ann Coloproctol*. 2019;(6):294-305. doi: 10.3393/ac.2019.11.13.

51. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;420(6917):860-867. doi: 10.1038/nature01322.
52. Hayama T, Hashiguchi Y, Okada Y, et al. Significance of the 7th postoperative day neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2020;35(1):119-124. doi: 10.1007/s00384-019-03463-3.
53. Ying HQ, Deng QW, He BS, et al. The prognostic value of preoperative NLR, d-NLR, PLR and LMR for predicting clinical outcome in surgical colorectal cancer patients. *Med Oncol*. 2014;31(12):305. doi: 10.1007/s12032-014-0305-0.
54. Rossi S, Basso M, Strippoli A, et al. Are Markers of Systemic Inflammation Good Prognostic Indicators in Colorectal Cancer? *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(4):264-274. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.015.
55. Choi KW, Hong SW, Chang YG, et al. Inflammation-based score (Glasgow prognostic score) as an independent prognostic factor in colorectal cancer patients. *Ann Surg Treat Res*. 2014;86(6):309-313. doi: 10.4174/astr.2014.86.6.309.
56. Chan JC, Chan DL, Diakos CI, et al. The Lymphocyte-to-Monocyte Ratio is a Superior Predictor of Overall Survival in Comparison to Established Biomarkers of Resectable Colorectal Cancer. *Ann Surg*. 2017;265(3):539-546. doi: 10.1097/SLA.0000000000001743.
57. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, et al. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(2):1000-1006. doi: 10.3892/ol.2016.5487.
58. Yoshida D, Minami K, Sugiyama M, et al. Prognostic Impact of the Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Stage I-II Rectal Cancer Patients. *J Surg Res*. 2020;245:281-287. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.072.

59. Zhao C, Wei Y, Chen D, et al. Prognostic value of an inflammatory biomarker-based clinical algorithm in septic patients in the emergency department: An observational study. *Int Immunopharmacol*. 2020;80:106145. doi: 10.1016/j.intimp.2019.106145.
60. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood*. 2007;110(6):1723-1729. doi: 10.1182/blood-2006-10-053736.
61. Kawai K, Watanabe T. Colorectal cancer and hypercoagulability. *Surg Today*. 2014;44(5):797-803. doi: 10.1007/s00595-013-0606-5.
62. Nagy Z, Horváth O, Kádas J, et al. D-dimer as a potential prognostic marker. *Pathol Oncol Res*. 2012;18(3):669-674. doi: 10.1007/s12253-011-9493-5.
63. Watanabe A, Araki K, Harimoto N, et al. D-dimer predicts postoperative recurrence and prognosis in patients with liver metastasis of colorectal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018;23(4):689-697. doi: 10.1007/s10147-018-1271-x.
64. Zhang L, Ye J, Luo Q, et al. Prediction of Poor Outcomes in Patients with Colorectal Cancer: Elevated Preoperative Prothrombin Time (PT) and Activated Partial Thromboplastin Time (APTT). *Cancer Manag Res*. 2020;12:5373-5384. doi: 10.2147/CMAR.S246695.
65. Zhao LY, Li CC, Jia LY, et al. Superiority of lymph node ratio-based staging system for prognostic prediction in 2575 patients with gastric cancer: validation analysis in a large single center. *Oncotarget*. 2016;7(32):51069-51081. doi: 10.18632/oncotarget.9714.
66. Ahn HS, Lee HJ, Hahn S, et al. Evaluation of the seventh American Joint Committee on Cancer/International Union Against Cancer Classification of gastric adenocarcinoma in comparison with the sixth classification. *Cancer*. 2010;116(24):5592-5598. doi: 10.1002/cncr.25550.
67. Wang W, Sun XW, Li CF, et al. Comparison of the 6th and 7th editions of the UICC TNM staging system for gastric cancer: results of a Chinese single-institution study of

- 1,503 patients. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(4):1060-1067. doi: 10.1245/s10434-010-1424-2.
68. Chae S, Lee A, Lee JH. The effectiveness of the new (7th) UICC N classification in the prognosis evaluation of gastric cancer patients: a comparative study between the 5th/6th and 7th UICC N classification. *Gastric Cancer*. 2011;14(2):166-171. doi: 10.1007/s10120-011-0024-6.
 69. Sano T, Coit DG, Kim HH, et al. Proposal of a new stage grouping of gastric cancer for TNM classification: International Gastric Cancer Association staging project. *Gastric Cancer*. 2017;20(2):217-225. doi: 10.1007/s10120-016-0601-9.
 70. Zhang J, Zou S, Luo R, et al. Proposal of a novel stage grouping of the Eighth Edition of American Joint Committee on Cancer TNM Staging System for Gastric Cancer: results from a retrospective study of 30 years clinical data from a single institute in China. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;14(1):55-64. doi: 10.1080/17474124.2019.1613152.
 71. Peyroteo M, Martins PC, Canotilho R, et al. Impact of the 8th edition of the AJCC TNM classification on gastric cancer prognosis-study of a western cohort. *Ecancermedicalscience*. 2020;14:1124. doi: 10.3332/ecancer.2020.1124.
 72. Lee HK, Yang HK, Kim WH, et al. Influence of the number of lymph nodes examined on staging of gastric cancer. *Br J Surg*. 2001;88(10):1408-1412. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01875.x.
 73. Xu D, Huang Y, Geng Q, et al. Effect of lymph node number on survival of patients with lymph node-negative gastric cancer according to the 7th edition UICC TNM system. *PLoS One*. 2012;7(6):e38681. doi: 10.1371/journal.pone.0038681.
 74. Datta J, Lewis RS Jr, Mamtani R, et al. Implications of inadequate lymph node staging in resectable gastric cancer: a contemporary analysis using the National Cancer Data Base. *Cancer*. 2014;120(18):2855-2865. doi: 10.1002/cncr.28780.

75. Degiuli M, Sasako M, Ponti A, et al. Randomized clinical trial comparing survival after D1 or D2 gastrectomy for gastric cancer. *Br J Surg*. 2014;101(2):23-31. doi: 10.1002/bjs.9345.
76. Huang CM, Lin JX, Zheng CH, et al. Effect of negative lymph node count on survival for gastric cancer after curative distal gastrectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2011;37(6):481-487. doi: 10.1016/j.ejso.2011.01.012.
77. Deng J, Zhang R, Wu L, et al. Superiority of the ratio between negative and positive lymph nodes for predicting the prognosis for patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(4):1258-1266. doi: 10.1245/s10434-014-4121-8.
78. Kutlu OC, Watchell M, Dissanaik S. Metastatic lymph node ratio successfully predicts prognosis in western gastric cancer patients. *Surg Oncol*. 2015;24(2):84-88. doi: 10.1016/j.suronc.2015.03.001.
79. Zhou Y, Zhang J, Cao S, et al. The evaluation of metastatic lymph node ratio staging system in gastric cancer. *Gastric Cancer*. 2013;16(3):309-317. doi: 10.1007/s10120-012-0190-1.
80. Xiao LB, Yu JX, Wu WH, et al. Superiority of metastatic lymph node ratio to the 7th edition UICC N staging in gastric cancer. *World J Gastroenterol*. 2011;17(46):5123-5130. doi: 10.3748/wjg.v17.i46.5123.
81. Xu DZ, Geng QR, Long ZJ, et al. Positive lymph node ratio is an independent prognostic factor in gastric cancer after D2 resection regardless of the examined number of lymph nodes. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):319-326. doi: 10.1245/s10434-008-0240-4.
82. Xu J, Bian YH, Jin X, et al. Prognostic assessment of different metastatic lymph node staging methods for gastric cancer after D2 resection. *World J Gastroenterol*. 2013;19(12):1975-1983. doi: 10.3748/wjg.v19.i12.1975.

83. Liu H, Deng J, Zhang R, et al. The RML of lymph node metastasis was superior to the LODDS for evaluating the prognosis of gastric cancer. *Int J Surg*. 2013;11(5):419-424. doi: 10.1016/j.ijssu.2013.03.009.
84. Qiu MZ, Qiu HJ, Wang ZQ, et al. The tumor-log odds of positive lymph nodes-metastasis staging system, a promising new staging system for gastric cancer after D2 resection in China. *PLoS One*. 2012;7(2):e31736. doi: 10.1371/journal.pone.0031736.
85. Jian-Hui C, Shi-Rong C, Hui W, et al. Prognostic value of three different lymph node staging systems in the survival of patients with gastric cancer following D2 lymphadenectomy. *Tumour Biol*. 2016;37(8):11105-11113. doi: 10.1007/s13277-015-4191-7.
86. Lu K, Zhu Y, Sheng L, et al. Serum fibrinogen level predicts the therapeutic response and prognosis in patients with locally advanced rectal cancer. *Hepatogastroenterology*. 2011;58(110-111):1507-1510. doi: 10.5754/hge11133.
87. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, et al. Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*. 2005;105(1):178-185. doi: 10.1182/blood-2004-06-2272.
88. Hong T, Shen D, Chen X, et al. Preoperative plasma fibrinogen, but not D-dimer might represent a prognostic factor in non-metastatic colorectal cancer: A prospective cohort study. *Cancer Biomark*. 2017;19(1):103-111. doi: 10.3233/CBM-160510.
89. Lee S, Huh SJ, Oh SY, et al. Clinical significance of coagulation factors in operable colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2017;13(6):4669-4674. doi: 10.3892/ol.2017.6058.
90. Sun ZQ, Han XN, Wang HJ, et al. Prognostic significance of preoperative fibrinogen in patients with colon cancer. *World J Gastroenterol*. 2014;20(26):8583-8591. doi: 10.3748/wjg.v20.i26.8583.

91. Kilic M, Yoldas O, Keskek M, et al. Prognostic value of plasma D-dimer levels in patients with colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2008;10(3):238-241. doi: 10.1111/j.1463-1318.2007.01374.x.
92. Motavaf E, Sunesen KG, Stender MT, et al. Prognostic value of preoperative D-dimer and carcinoembryonic antigen levels in patients undergoing intended curative resection for colorectal cancer: a prospective cohort study. *Int J Colorectal Dis.* 2014;29(11):1427-1432. doi: 10.1007/s00384-014-2000-1.
93. Xu G, Zhang YL, Huang W. Relationship between plasma D-dimer levels and clinicopathologic parameters in resectable colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol.* 2004;10(6):922-923. doi: 10.3748/wjg.v10.i6.922.
94. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T, et al. High preoperative plasma D-dimer level is associated with advanced tumor stage and short survival after curative resection in patients with colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2001;31(8):388-394. doi: 10.1093/jjco/hye075.
95. Lu SL, Ye ZH, Ling T, et al. High pretreatment plasma D-dimer predicts poor survival of colorectal cancer: insight from a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget.* 2017;8(46):81186-81194. doi: 10.18632/oncotarget.20919.
96. Stotz M, Pichler M, Absenger G, et al. The preoperative lymphocyte to monocyte ratio predicts clinical outcome in patients with stage III colon cancer. *Br J Cancer.* 2014;110(2):435-440. doi: 10.1038/bjc.2013.785.
97. Kim JH, Lee JY, Kim HK, et al. Prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with stage III and IV colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(3):505-515. doi: 10.3748/wjg.v23.i3.505.

98. Mizuno H, Yuasa N, Takeuchi E, et al. Blood cell markers that can predict the long-term outcomes of patients with colorectal cancer. *PLoS One*. 2019;14(8):e0220579. doi: 10.1371/journal.pone.0220579.
99. Rashtak S, Ruan X, Druliner BR, et al. Peripheral Neutrophil to Lymphocyte Ratio Improves Prognostication in Colon Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2017;16(2):115-123.e113. doi: 10.1016/j.clcc.2017.01.008.
100. Galizia G, Lieto E, Zamboli A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is a strong predictor of tumor recurrence in early colon cancers: A propensity score-matched analysis. *Surgery*. 2015;158(1):112-120. doi: 10.1016/j.surg.2015.02.006.
101. Li H, Zhao Y, Zheng F. Prognostic significance of elevated preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio for patients with colorectal cancer undergoing curative surgery: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(3):e14126. doi: 10.1097/MD.00000000000014126.
102. Inamoto S, Kawada K, Okamura R, et al. Prognostic impact of the combination of neutrophil-to-lymphocyte ratio and Glasgow prognostic score in colorectal cancer: a retrospective cohort study. *Int J Colorectal Dis*. 2019;34(7):1303-1315. doi: 10.1007/s00384-019-03316-z.
103. Stojkovic Lalosevic M, Pavlovic Markovic A, Stankovic S, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Dis Markers*. 2019;2019:6036979. doi: 10.1155/2019/6036979.
104. Tao Y, Ding L, Yang GG, et al. Predictive impact of the inflammation-based indices in colorectal cancer patients with adjuvant chemotherapy. *Cancer Med*. 2018;7:2876-2886. doi: 10.1002/cam4.1542.

105. Zou ZY, Liu HL, Ning N, et al. Clinical significance of pre-operative neutrophil lymphocyte ratio and platelet lymphocyte ratio as prognostic factors for patients with colorectal cancer. *Oncol Lett*. 2016;11(3):2241-2248. doi: 10.3892/ol.2016.4216.

9.2. Saját közlemények hitelesített listája



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**

H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

Nyilvántartási szám: DEENK/130/2022.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Biró Adrienn
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10064408

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Biró, A.**, Kolozsi, P., Nagy, A. C., Varga, Z. J., Káposztás, Z., Tóth, D.: Significance of preoperative blood tests in the prognosis of colorectal cancer: a prospective, multicenter study from Hungary.
J. Clin. Lab. Anal. 36 (1), 1-8, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/jcla.24128>
IF: 2.352 (2020)
2. Tóth, D., **Biró, A.**, Varga, Z. J., Török, M., Árkosy, P.: Comparison of different lymph node staging systems in prognosis of gastric cancer: a bi-institutional study from Hungary.
Chin. J. Cancer. Res. 29 (4), 323-332, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.21147/j.issn.1000-9604.2017.04.05>
IF: 3.689

További közlemények

3. **Biró, A.**, Ternyik, L., Somodi, K., Dawson, A., Csulak, E., Tóth, D., Moizs, M., Káposztás, Z.: Comparison of Resected Malignant Tumors of the Right- and Left-Sided Colon: Is There a Difference?
Indian J Surg. [Epub ahead of print], 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s12262-021-03209-y>
IF: 0.656 (2020)
4. **Biró, A.**, Ternyik, L., Czoma, V., Hegedűs, G., Bálint, I., Tóth, D., Káposztás, Z.: Epithelioid hemangioma of liver - the first reported case.
Indian J Pathol Microbiol. 64 (1), S143-S145, 2021.
DOI: http://dx.doi.org/10.4103/IJPM.IJPM_148_20
IF: 0.74 (2020)





5. Bálint, I. B., Császár, F., Somodi, K., Ternyik, L., **Biró, A.**, Káposztás, Z.: Is duodeno-jejunal bypass liner superior to pylorus preserving bariatric surgery in terms of complications and efficacy?
Langenbecks Arch. Surg. 406 (5), 1363-1377, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00423-021-02131-x>
IF: 3.445 (2020)
6. **Biró, A.**, Ternyik, L., Heckel, K., Bálint, I., Káposztás, Z.: Mesenterialis actinomycosis.
Orv. hetil. 162 (3), 116-119, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2021.31975>
IF: 0.54 (2020)
7. **Biró, A.**, Ternyik, L., Egyed, M., Bálint, I., Czoma, V., Kajtár, B., Káposztás, Z.: Appendicitis képeben jelentkező akut promyelocytás leukaemia kiújulása allogén csontvelő-transzplantációt követően.
Orv. hetil. 161 (51), 2171-2174, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31943>
IF: 0.54
8. Tóth, D., **Biró, A.**, Kincses, Z., Árkosy, P., Török, M.: A számítógépes program szerepe a gyomortumor-sebészetben: túl az evidencián = Role of a computer program in gastric cancer surgery : beyond the evidence.
Magyar Seb. 70 (1), 48-55, 2017.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/1046.70.2017.1.7>

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,962

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapjául szolgáló közleményekre):
6,041**

A DEENK a Jelölt által az iDEa Tudóstérbe feltöltött adatok bibliográfiai és tudományometriai ellenőrzését a tudományos adatbázisok és a Journal Citation Reports Impact Factor lista alapján elvégezte.

Debrecen, 2022.03.31.



10. TÁRGYSZAVAK

gyomordaganat, adenokarcinóma, nyirokcsomó metasztázis, prognózis, stádium besoroló rendszer, túlélés, kolorektális daganat, biomarker, laboratóriumi, leukocita, neutrofil

KEYWORDS

gastric cancer, adenocarcinoma, lymph node metastasis, prognosis, staging system, survival, colorectal cancer, biomarker, laboratory, leukocyte, neutrophil

11. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönöm témavezetőmnek és mentoromnak, Dr. Tóth Dezső Tanár Úrnak, aki még orvostanhallgatóként megismertette velem a kutatómunka szépségét és fontosságát, hogy szakértelmével segítette munkámat mind tudományos, mind sebészeti szakmai szempontból és köszönöm a megjelent közlemények írásában nyújtott segítségét is. Köszönöm Dr. Káposztás Zsolt Tanár Úr támogatását és hozzájárulását a közleményekben szereplő eredmények eléréséhez, illetve hogy lehetőséget biztosított számomra a mindennapos betegellátás mellett a tudományos tevékenység végzéséhez. Köszönöm Dr. Moizs Mariann Főigazgató Nőnek és Dr. Oláh Tibor Professzor Úrnak a segítségét a kutatás elindításában a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórházban.

Köszönöm a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sebészeti Osztályán, a Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház Általános Sebészeti Osztályán és a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Sebészeti Osztályán dolgozó kollégák segítségét, hogy a multicentrikus vizsgálatok létrejöhettek. Köszönöm a társszakmákban dolgozó és társszerző kollégáimnak az eredmények elérésében és a közlemények megírásában nyújtott segítséget. Köszönöm Dr. Nagy Attila segítségét az értekezéshez szükséges adatok statisztikai feldolgozásában.

Végezetül, de nem utolsó sorban köszönöm a szüleim és férjem türelmét és támogatását, melyet a munkám során, éveken át tanúsítottak.

12. FÜGGELÉK

Az értekezés alapját képező in extenso közlemények másolatai