

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

Dr. Kovács Anna Rebeka

**A petefészekrák primer műtéti kimenetelének
előrejelzése és a tumorredukció fagocita funkcióra
kifejtett hatásának vizsgálata**

DEBRECENI EGYETEM

KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA

Debrecen, 2024

DOKTORI (PhD) ÉRTEKEZÉS

**A petefészekrák primer műtéti kimenetelének
előrejelzése és a tumorredukció fagocita funkcióra
kifejtett hatásának vizsgálata**

Dr. Kovács Anna Rebeka

Témavezető: Dr. Lampé Rudolf PhD



**DEBRECENI EGYETEM
KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
Debrecen, 2024**

Tartalomjegyzék

| | |
|---|----|
| 1. Bevezetés | 6 |
| 2. Irodalmi áttekintés | 7 |
| 2.1. Az ovárium carcinoma..... | 7 |
| 2.1.1. Epidemiológia, tünetek, szövettan..... | 7 |
| 2.1.2. Az EOC etiológiája..... | 8 |
| 2.1.3. Diagnózis, stádiummeghatározás | 9 |
| 2.1.4. Terápia | 11 |
| 2.2. A veleszületett immunrendszer szerepe a karcinogenezisben | 12 |
| 2.3. Célkitűzések | 14 |
| 2.3.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai jelentőségének vizsgálata a primer műtét kimenetelére vonatkozóan | 14 |
| 2.3.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata..... | 14 |
| 3. Anyagok és módszerek..... | 16 |
| 3.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai jelentőségének vizsgálata a primer műtét kimenetelére vonatkozóan | 16 |
| 3.1.1. A vizsgálatban résztvevő személyek | 16 |
| 3.1.2. Vizsgált paraméterek | 16 |
| 3.1.3. Statisztikai analízis | 16 |
| 3.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata..... | 18 |
| 3.2.1. A vizsgálatban résztvevő személyek | 18 |
| 3.2.2. A monociták és granulociták szeparálása | 18 |
| 3.2.3. A fagocita funkció vizsgálata | 19 |
| 3.2.4. A monociták és a sejtmagok fluoreszcens jelölése..... | 19 |
| 3.2.5. Kiértékelés | 20 |
| 3.2.6. Statisztikai analízis | 20 |
| 4. Eredmények..... | 22 |
| 4.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai jelentőségének vizsgálata a primer műtét kimenetelére vonatkozóan | 22 |
| 4.1.1. A vizsgálatban résztvevők klinikai adatai | 22 |
| 4.1.2. ROC görbe analízis..... | 25 |
| 4.1.3. Bináris logisztikus regresszió | 27 |
| 4.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciója | 32 |

| | |
|--|----|
| 4.2.1. A vizsgálatban résztvevő személyek klinikai adatai | 32 |
| 4.2.2. Monociták fagocita funkciója..... | 33 |
| 4.2.3. Neutrofil granulociták fagocita funkciója..... | 34 |
| 5. Megbeszélés | 36 |
| 5.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai értékének vizsgálata a primer citoreduktív műtét kimenetelére vonatkozóan..... | 36 |
| 5.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata..... | 39 |
| 5.3. Új tudományos eredmények | 44 |
| 5.3.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai értékének vizsgálata a primer citoreduktív műtét kimenetelére vonatkozóan..... | 44 |
| 5.3.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata..... | 44 |
| 6. Összefoglalás | 45 |
| 7. Irodalomjegyzék | 47 |
| 7.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke..... | 47 |
| 7.2. Saját közlemények jegyzéke..... | 59 |
| 8. Tárgyszavak..... | 61 |
| 9. Köszönetnyilvánítás | 62 |
| 10. Függelék | 63 |

Rövidítések jegyzéke

| | |
|---------|--|
| ANOVA | analysis of variance (varianciaanalízis) |
| AUC | area under curve (görbe alatti terület) |
| BMI | body mass index (testtömegindex) |
| BRCA | Breast Cancer gene (emlőrák gén) |
| Ca-125 | cancer antigen-125 (rák-antigén-125) |
| CI | confidence interval (konfidenciaintervallum) |
| DAPI | 4,6-diamidino-2-fenilindol |
| EDTA | etilén-diamin-tetraecetsav |
| EOC | epiteliális ovárium carcinoma |
| FI | fagocitózis index |
| FIGO | International Federation of Gynecology and Obstetrics (Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség) |
| FITC | fluoreszcein-izotiocianát |
| FITC-OZ | fluoreszcein-izotiocianáttal jelölt, opszonizált Zimozán-A partikulum |
| FVS | össz-fehérvérsejtszám |
| HE4 | humán epididymis protein 4 |
| IDS | interval debulking surgery (intervallum debulking műtét) |
| IL | interleukin |
| Ly# | abszolút limfocitaszám |
| MHC | Major Histocompatibility Complex (fő hisztokompatibilitási complex) |
| MLR | monocyte-lymphocyte ratio (monocita-limfocita arány) |
| Mono# | abszolút monocitaszám |
| MPV | mean platelet volume (átlagos trombocita térfogat) |
| NACT | neoadjuvant chemotherapy (neoadjuváns kemoterápia) |
| Neu# | abszolút neutrofil granulocitaszám |
| NLR | neutrophil-lymphocyte ratio (neutrofil-limfocita arány) |
| OR | Odds Ratio (esélyhányados) |
| OS | overall survival (teljes túlélés) |
| PDW | platelet distribution width (trombocita eloszlási szélesség) |
| PFS | progression-free survival (progressziómentes túlélés) |

| | |
|------|---|
| PLR | platelet-lymphocyte ratio (trombocita-limfocita arány) |
| ROC | Receiver Operating Characteristic |
| SD | szórás |
| TAM | tumor-asszociált makrofág |
| TAN | tumor-asszociált neutrofil granulocita |
| TGF | transzformáló növekedési faktor |
| Thr# | trombocitaszám |
| TME | tumor microenvironment (tumor mikrokönyezet) |
| VEGF | vascular endothelial growth factor (vaszkuláris endoteliális növekedési factor) |

1. Bevezetés

A petefészekrák az ovárium rosszindulatú daganatos elfajulása. Alattomosan kialakuló betegség, ami a gyógyszeres kezelés terén elért eredmények ellenére napjainkban is jelentős halálozási aránnyal jár (1,2). Megfelelő szűrési stratégiák, valamint korai, a betegségre specifikus tünetek hiányában jellemzően előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, amikor az ötéves teljes túlélés mindössze 25% (3).

Petefészekrákban a feltételezett diagnózist követően az elsővonalbeli kezelés –, amennyiben az lehetséges, – a daganat műtéti eltávolítása, és az annak során elért citoredukció mértéke a betegek túlélésének egyik fő prognosztikai tényezője (4,5). Amennyiben a tumor kiterjedtsége vagy lokalizációja olyan mértékű, hogy az optimális tumorredukció elérése valószínűtlen, úgy protokoll szerint neoadjuváns kemoterápia, majd azt követően intervallum műtét a terápiás terv, aminek célja a tumor teljes eltávolítása (4,6). A petefészekrákos betegeknél végzett primer műtét várható kimenetelének előrejelzését több vizsgálatban is megkísérelték, de egyelőre nincs egyértelmű ajánlás arra vonatkozóan, hogy pontosan milyen adatok segítik a döntést az elsődleges kezelés megválasztásában, azaz, hogy a páciens életkilátásait a primer műtéti ellátással, vagy annak a neoadjuváns kemoterápiát követő elvégzésével javítjuk (7). Az daganat irrezekabilitásának kimondása jelentős körültekintést igényel, mivel annak következményei jelentősen befolyásolják a betegség prognózisát, emiatt a teljes tumorredukció kivitelezhetőségének előrejelzése a mai napig kiemelten fontos feladat.

A petefészek hám eredetű daganatainak pontos kóreredete tisztázatlan, etiológiájának kérdésében több elmélet született. Az elmúlt években számos vizsgálatnak volt tárgya a petefészekrák és az immunrendszer közötti bonyolult kölcsönhatások megértése, melynek jelentőségét az is alátámasztja, hogy a gyógyszeres kezelés újabb formái az immunrendszert is befolyásolják (8). A veleszületett immunrendszer egyes sejtjei fagocitózisra képesek, melynek során a daganatsejtek eliminációjában is szerepet játszhatnak (9). A rákos megbetegedések nem csak a tumor közvetlen környezetében, hanem szisztémásan is hatással lehetnek az immunrendszer működésére (10). Petefészekrákos betegek esetén jelenleg korlátozott információ érhető el a veleszületett immunrendszer perifériásan keringő sejtjeinek fagocita funkciójáról, így célunk volt ennek leírása.

2. Irodalmi áttekintés

2.1. Az ovárium carcinoma

2.1.1. Epidemiológia, tünetek, szövettan

A petefészekrák napjainkban a malignus nőgyógyászati daganatok közül vezető haláloknak számít (1,2). Világszerte a harmadik leggyakoribb rosszindulatú nőgyógyászati daganatos megbetegedés, 2020-ban 314 000 új esetet diagnosztizáltak, és körülbelül 207 000 beteg haláláért volt felelős (2). A nők körében a daganatos megbetegedés miatti halálokok sorrendjében az 5. helyen áll (11).

A magas halálozási arány abból is adódik, hogy a petefészekrák sokáig tünetmentes, leggyakrabban már előrehaladott stádiumban okoz panaszokat, melyek akkor sem specifikusak a betegségre. A legtöbb esetben megfigyelhető tünetek közé tartozik a hasi diszkomfort érzés, a korai teltségérzés, a hányinger, a haspuffadás, a bélműködés megváltozása, a hátfájás, a fogyás és a fáradtság, amelyek sokszor már hónapokkal a diagnózis előtt is fennállhatnak (5). A daganat nyomhatja a környező szerveket, ezáltal kóros vizelési, székelési ingert, vagy székrekedést is okozhat. A folyamat további progressziója során ascites és cachexia alakulhat ki (3,12).

A petefészek malignus daganatainak több szövettani típusa ismert, amikből leggyakoribb az epiteliális ovárium carcinoma (EOC) (1). Ennek ötéves túlélése mindössze 25% körüli (3). Az Egészségügyi Világszervezet Női Nemi Szervi Daganatok Oszályozásának („World Health Organization Classification of Female Genital Tumours”) ötödik kiadása szerint a malignus epiteliális petefészek daganatok öt fő szövettani típusa különíthető el különböző hisztopatológiai jellemzők, immunprofil- és molekuláris analízis alapján, melyekre eltérő patogenezis, terjedési mintázat, kemoterápiára adott válasz és prognózis jellemző. Az epiteliális petefészek daganatok kb. 70%-a magas grádusú („high-grade”) szerózus carcinoma, emellett endometrioid carcinoma (10%), világos sejtes tumorok (6-10%), alacsony grádusú („low-grade”) szerózus carcinoma (5%), valamint mucinózus carcinoma (3-4%) típusok ismertek (13). Az epitheliális daganatok mellett megkülönböztetünk ivarléc-sztróma eredetű petefészek daganatokat, csírasejtes daganatokat, kombinált csírasejtes és ivarléc-sztróma daganatokat, valamint az ováriumban kialakulhatnak más szervek daganataiból származó metasztázisok is (4,14).

2.1.2. Az EOC etiológiája

A petefészek hám eredetű daganatainak pontos kóreredete nem egyértelmű, etiológiájának kérdésében számos elmélet született. Az ún. „incessant ovulation” hipotézis szerint a fertilis korban bekövetkező ovulációk számának szerepe van a betegség kialakulásában (15). Az elmélet szerint ovulációkor a petefészkek felszíni epitheliuma sérül, majd a hám helyreállításának céljából a sejtek proliferációja fokozódik. Feltételezhetően ekkor nagyobb esély van a folyamatot szabályzó gének károsodására, ami iniciálhatja a tumor kialakulását (8,16).

Más feltételezés szerint az ovuláció folyamatában több gyulladós útvonal is részt vesz, melyek károsodása szintén szerepet játszhat az EOC kialakulásában. Ovuláció során egyes gyulladós folyamatok aktiválódnak, emiatt citokinek szabadulnak fel, és immunsejtek aktiválódnak, amik hozzájárulnak a szövetek regenerációjához (17). Ezen elméletek lehetnek a magyarázatai annak, hogy az élet során bekövetkező kevesebb ovuláció (pl. terhesség, policisztás petefészek betegség miatt) a daganat kialakulásának kockázatát csökkenti (18,19). Ugyanígy protektív hatású lehet a szoptatás, valamint az orális fogamzásgátlók tartós szedése is (18,19). Az elméletekkel összhangban az EOC kockázatát növelő tényezők közé soroljuk az élet során bekövetkezett ovulációk magas számát (pl. nulliparitás, korai menarche és késői menopauza), valamint a dohányzást vagy egyes jóindulatú nőgyógyászati betegségek korábbi megjelenését (pl. endometriózis, kismencedei gyulladás). A pozitív családi anamnézis szintén rizikótényezőnek tekinthető, a betegség genetikai háttere számos vizsgálat tárgya (5).

A csírvonalbeli emlőrák gén („Breast Cancer gene” – BRCA) 1 és BRCA2 mutációi a petefészekrák jelentős kockázati tényezői, a betegek 17%-ánál kimutathatóak (3). A családi halmozódással kapcsolatos vizsgálatok szerint a BRCA1 mutációt hordozók esetében 80 éves korra az EOC kialakulásának kumulatív kockázata 44%, a BRCA2 mutációt hordozók esetében pedig 17% (5). Bár az EOC legtöbb altípusa összefüggést mutat a csírvonalbeli BRCA-mutációkkal, leggyakrabban a high-grade szerózus EOC-ban fordulnak elő (3), melyeknél nagy arányú (kb. 96%) a tumor protein p53 gén mutációja is (20). A high-grade szerózus EOC patogenezisével kapcsolatos korábbi elképzeléssel ellentétben, miszerint a daganat a petefészek epitheliumában alakul ki, és vélhetőleg onnan terjed a petevezeték distalis részére (5), manapság több bizonyíték szól amellett, hogy a high-grade szerózus EOC a petevezeték prekursor lézióiból ered (3,21). Ilyen prekursor lézió azonban nem

minden betegnél figyelhető meg, ezért valószínű, hogy a high-grade szerozus EOC több útvonalon is kialakulhat (3).

2.1.3. Diagnózis, stádiummeghatározás

A petefészekrák korai diagnózisa nehéz. A fizikális és transzvaginális ultrahang vizsgálat felvetheti rosszindulatú daganat lehetőségét, de a pontos diagnózis csak szövettani vizsgálattal állítható fel. A betegség szűrésére nincs hatékony módszer: a rák-antigén-125 („cancer antigen” – Ca-125) tumormarker, melynek értéke EOC esetén jellemzően emelkedett, nem elég érzékeny daganat korai kimutatására (3). Megfelelő szűrési stratégiák hiányában az EOC jellemzően (az esetek kb. 80%-ban) már előrehaladott stádiumban kerül felismerésre, amikor a tumor hasüregi szóródása is megfigyelhető (4).

Előfordulása az életkor előrehaladtával növekszik, a legtöbb EOC beteget a 60-64 éves korban diagnosztizálják (4,12).

A Nemzetközi Nőgyógyászati és Szülészeti Szövetség („International Federation of Gynecology and Obstetrics” – FIGO) stádiumbeosztási rendszere szerint a daganat mérete és kiterjedése alapján a betegség I-IV. stádiumba sorolható (5). A 2014. január 1-jétől hatályos FIGO stádiumbeosztást az **1. táblázat** tartalmazza.

1. táblázat Az ovárium carcinoma FIGO stádiumbeosztása (12)

| | |
|-----|---|
| I. | A daganat az ovárium(ok)ra vagy a petevezeték(ek)re korlátozódik |
| IA | A daganat csak az egyik ováriumot (a tok ép) vagy petevezetékét érinti, melyek külső felszínén nincs tumoros növedék; nincs malignus sejt az ascitesben vagy peritoneális mosófolyadékban |
| IB | A daganat mindkét ováriumot (a tok ép) vagy petevezetékét érinti, melyek külső felszínén nincs tumoros növedék; nincs malignus sejt az ascitesben vagy peritoneális mosófolyadékban |
| IC | A daganat egyik vagy mindkét ováriumot vagy petevezetékét érinti, az alábbiak bármelyikével: |
| IC1 | Tokja sebészi beavatkozás következtében repedt meg |
| IC2 | Tokja sebészi beavatkozás előtt megrepedt, vagy tumoros növedék van a petefészek vagy a petevezeték felszínén |
| IC3 | Malignus sejtek az ascitesben vagy a peritoneális mosófolyadékban |

-
- II. A daganat egyik vagy mindkét ováriumot/petevezetékét érinti és a kismedencére terjed vagy peritoneális szóródás van jelen
- IIA A daganat az uterusra és/vagy a petevezetésekre és/vagy az ováriumokra terjed/implantálódott
- IIB A daganat más intraperitoneális medencei szövetekre terjed
-
- III. A daganat egyik vagy mindkét ováriumot/petevezetékét érinti vagy peritoneális daganat van jelen, és citológiával vagy szövettani vizsgálattal igazolt, kismedencén kívüli peritoneális áttétek és/vagy áttétes retroperitoneális nyirokcsomók vannak jelen
- IIIA IIIA1 Citológiával vagy szövettani vizsgálattal igazolt áttétes retroperitoneális nyirokcsomók
- IIIA1(i) Legfeljebb 10 mm-es legnagyobb kiterjedésű metasztázisok
- IIIA1(ii) 10 mm-nél nagyobb kiterjedésű metasztázisok
- IIIA2 Mikroszkopikus, kismedencén kívüli peritoneális érintettség áttétes retroperitoneális nyirokcsomókkal vagy anélkül
- IIIB Makroszkopikus, kismedencén kívüli, legfeljebb 2 cm-es legnagyobb kiterjedésű peritoneális metasztázisok pozitív retroperitoneális nyirokcsomókkal vagy anélkül
- IIIC Makroszkopikus, kismedencén kívüli, 2 cm-nél nagyobb peritoneális metasztázisok pozitív retroperitoneális nyirokcsomókkal vagy anélkül (beleértve a tumor terjedését a máj/lép tokjára a szervek parenchymájának érintettsége nélkül)
-
- IV. Távoli áttétek a peritoneális metasztázisokon kívül
- IVA Pleuralis folyadékgyülem pozitív citológiával
- IVB Metasztázis a máj/lép parenchymában és/vagy az extraabdominalis szervekben (beleértve az inguinalis és a hasüregen kívüli nyirokcsomókat)

2.1.4. Terápia

A petefészekrák elsődleges ellátását a citoreduktív műtét („debulking”) jelenti, melynek célja, hogy a beavatkozás során kevesebb mint 1 cm tumoros szövet maradjon vissza (optimális tumorredukció). Legújabb szakmai irányelvek alapján a teljes (komplett) tumorredukcióra kell törekedni, azaz, hogy a műtét során ne maradjon látható tumorszövet (22). A műtéti ellátást követően jelenlegi irányelvek szerint platinabázisú adjuváns kemoterápia javasolt (Carboplatin vagy Cisplatin), taxán vegyületekkel (Paclitaxel) kombinálva (4,14,23).

Amennyiben a tumor kiterjedtsége és/vagy lokalizációja miatt az optimális tumorredukció feltételezhetően nem kivitelezhető, úgy neoadjuváns kemoterápia („neoadjuvant chemotherapy” - NACT), és a megfelelő downstaging igazolását követően intervallum laparotómia a választandó eljárás (4,6). A primer debulking műtét hatását összevetették a NACT + intervallum debulking műtét („interval debulking surgery” – IDS) hatásával a progressziómentes (PFS) és teljes túlélésre (OS), ami alapján az utóbbi kezelés nem növelte a túlélést, sőt, a IIIC stádiumú betegeknél az OS valószínűleg alacsonyabb (7).

Bizonyított, hogy a primer műtét során elért tumorredukció mértéke erős prediktora a prognózisnak, mivel közvetlen összefüggés áll fenn a műtét utáni tumoros residuum mérete és a PFS, valamint OS között (4,5). A műtéti citoredukció elméleti előnye lehet az is, hogy a nagy tumortömeg eltávolításával a szervezet immunkompetenciája erősödik, így a kemoterápiával szembeni rezisztencia kialakulásának esélye csökkenhet (4).

A petefészekrákos betegek primer műtete során elért tumorredukció mértékének előrejelzésére több kísérlet történt. Egyes tanulmányok a preoperatív laboratóriumi paraméterek prediktív értékét, míg mások a preoperatív képalkotók, vagy a diagnosztikus laparoszkópia eredményeit használták fel. Vizsgálták még a humán epididymis protein 4 (HE4) és a Ca-125 tumormarkerek prediktív értékét is (6). *Feng és munkatársai* az életkor, a preoperatív szérum Ca-125 és a HE4 szintek prognosztikai szerepét elemezték, és azokat hasznosnak találták a műtét kimenetelének előrejelzésében (24), de a komputertomográfias képalkotó vizsgálatok (6,25–27) és a Ca-125 prognosztikai szerepét is vizsgálták már (6,27,28). Ezen eredmények ellenére sem ismert egyetlen meggyőző módszer sem a teljes tumorredukció kivitelezhetőségének előrejelzésére (7).

2.2. A veleszületett immunrendszer szerepe a karcinogenezisben

A karcinogenezis során a progenitor sejteknek több ellenőrző folyamatot, valamint azok fiziológiai egyensúlyát is le kell győznie, amit különböző módon érhetnek el. Ezek közé tartozik a növekedési szignáloktól való függetlenedés, érzéketlenedés a növekedést gátló jelzésekre, korlátlan sejtproliferáció, az apoptózis elkerülése, az érzékelés képességének kifejlődése, valamint az invázió és metasztázis képzés képessége (29). Immunológiai szempontból egy daganat makroszkópos megjelenése azt bizonyítja, hogy az immunrendszer tumor-ellenes hatékonysága nem megfelelő („tumor escape”) (30).

A veleszületett és az adaptív immunrendszernek kettős szerepe lehet a malignus daganatok kialakulásában: egyrészt védekező szerep, azaz a tradicionális „immunosurveillance” (az immunrendszer azon képessége, amellyel felismeri a nem saját antigéneket, ezen keresztül a szervezetben kifejlődött kóros, daganatos sejteket is, és elpusztítja azokat), másrészt viszont elősegítheti a tumor kialakulását is (31). Megfigyelték, hogy a tumor elleni immunválaszt gyakran elnyomják a tumorokban megjelenő, immunszuppresszív hatással bíró sejtek (30). Az immunsejtek metabolitjai optimális környezetet teremthetnek a tumor növekedésének azáltal, hogy fokozzák a tumoros sejtek proliferációját, a tumorsejtek túlélését, angiogenezist indukálhatnak, valamint fokozzák az erek permeabilitását, ezzel segítve a daganatsejtek tápanyaghoz és oxigénhez jutását. Az immunsejtek által termelt proteázok az extracelluláris mátrix lebontását idézik elő, ami a nagyfokú vaszkularizációval együtt a tumorsejtek leválását, disszeminációját és metasztázisok kialakulását segíthetik elő (31).

A veleszületett immunrendszer a fertőzések és a rosszindulatú sejt-transzformációk elleni nem specifikus védelem első vonalát képezi (9). Sejtes elemei a polimorfonukleáris sejtek (neutrofil granulociták), a monociták és makrofágok, a dendritikus sejtek, a hízósejtek, míg szolúbilis alkotóelemei a komplement rendszer, az antimikrobiális peptidok és egyes citokinek [pl. interleukin (IL)-1, IL-6, tumor nekrozis faktor- α , interferon- α és - β stb.] (32).

A monociták és neutrofil granulociták a veleszületett immunitás fagocitózisra képes sejtes elemei, amik szerepet játszanak a tumorosan átalakult sejtek eliminálásában, és ezáltal védelmet nyújtanak a daganatok kialakulásával szemben. A fagocitózis célja a bekebelezett mikrobák, apoptotikus vagy tumorossá vált sejtek elpusztítása, valamint az antigének bemutatása révén az adaptív immunitás sejtjeinek aktiválása (9). A fagocitózist az antigén fagocitotikus receptorhoz történő kötődése indukálja (33), mely kölcsönhatás során a sejtmembrán lefűződésével a partikulum a fagoszómába kerül, ami fuzionál a lebontó

enzimeket és antimikrobiális anyagokat tartalmazó lizoszómával. Az így kialakuló fagolizozómában megtörténik a patogén lebontása (9). A folyamat során a fagociták aktiválódnak, és proinflammatorikus citokinek kiválasztásán keresztül, valamint a fő hisztokompatibilitási komplex („Major Histocompatibility Complex” - MHC) I. és MHC II-n történő antigén-prezentáció elősegítésével immunválaszt indukálnak (34).

Az egészséges szövetek képesek a fagocitózis általi elimináció elkerülésére. Egyik módja a „ne egyél meg” jelzéseknek („do not eat me” signal) nevezett antifagocitózis molekulák sejtfelszíni expressziója. Azonban a tumorsejtek is nagymértékben támaszkodnak a „ne egyél meg” jelek expressziójára, amelyek olyan molekulákat foglalnak magukban, mint a CD47, a programozott sejthalál ligand 1, vagy a β 2-mikroglobulin. Ezek a molekulák a fagociták receptoraihoz kötődve akadályozzák meg az azokat expresszáló sejtek fagocitózisát (9,34).

Bár a perifériás monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának módosulását több betegségben is megfigyelték (35–38), jelenleg korlátozott információval rendelkezünk ezen sejtek fagocita funkciójáról EOC esetén.

2.3. Célkitűzések

2.3.1. *Preoperatív laborparaméterek prognosztikai jelentőségének vizsgálata a primer műtét kimenetelére vonatkozóan*

A primer citoreduktív műtét kivitelezhetőségének előrejelzése kiemelt jelentőségű a betegek túlélése szempontjából, emiatt vizsgálatunk célja a high-grade szerózus EOC-ban szenvedő betegek preoperatív laboratóriumi paramétereinek vizsgálata volt, melynek során a következő kérdésekre kerestük a választ:

- A primer citoreduktív műtéten átesett EOC betegek preoperatív laborértékei mutatnak-e különbséget, attól függően, hogy a műtét során sikerült-e az optimális tumorredukció elérése?
- Saját beteganyagunk esetében is igazolható-e a különbség a műtét kimenetele alapján (optimális vs. inkomplett tumorredukció) a két csoport betegeinek PFS és OS értékei között?
- A két betegcsoport között szignifikáns különbséget mutató laboratóriumi paramétereknél meghatározható-e olyan optimális határérték, aminek segítségével már a műtét előtt valószínűsíthető lett volna annak kimenetele?
- A határértékekkel rendelkező laboratóriumi paraméterek közül melyeknek van szignifikáns, független prediktív értéke a primer műtét kimenetelére nézve?
- A szignifikáns, független prediktív értékkel rendelkező változók mutatnak-e összefüggést a vizsgált betegek PFS és OS értékeivel?

2.3.2. *A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata*

Célunk volt a természetes immunrendszer működésében bekövetkezett változások, és a műtéti ellátás hatásának vizsgálata az EOC-ban szenvedő betegeknél. Ennek érdekében előrehaladott stádiumú petefészekrákos és jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegek, valamint egészséges kontroll személyek perifériás vérmintáiból izolált monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálatát végeztük el. A következő kérdésekre kerestünk választ:

- Van-e különbség egészséges kontroll személyek és az EOC-val diagnosztizált betegek perifériás monocitáinak és neutrofil granulocitáinak fagocita funkciója között?
- Van-e különbség ezen immunsejtek fagocita funkciójában az előrehaladott stádiumú EOC betegeknél a tumor teljes sebészi eltávolítása előtt, és után?

- A műtétet követően az EOC betegek vérmintáiból izolált monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciója különbözik-e az egészségesek eredményeivel összehasonlítva?
- Van-e önmagában a műtéti ellátásnak hatása a vizsgált funkcióra, azaz megfigyelhető-e különbség a sejtek fagocita funkciójában a jóindulatú nőgyógyászati daganat miatti műtéten átesett betegek műtét előtti és műtét utáni értékeiben, valamint ezek eltérnek-e az egészségeseknél megfigyelhetőtől?

3. Anyagok és módszerek

3.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai jelentőségének vizsgálata a primer műtét kimenetelére vonatkozóan

3.1.1. A vizsgálatban résztvevő személyek

A Debreceni Egyetem Etikai Bizottságának engedélyével a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2006 és 2013 között primer kezelésként citoreduktív műtéten átesett petefészekrákos betegeket vizsgáltunk. Beválogatási kritérium volt a daganat high-grade szerozus EOC szövettani típusa. A betegeket két csoportba osztottuk aszerint, hogy a műtét során sikerült-e az optimális tumorredukció, vagy nem.

3.1.2. Vizsgált paraméterek

Az általunk vizsgált paraméterek voltak az életkor, a testtömegindex („body mass index” – BMI), a betegség stádiuma (FIGO I-IV), az össz-fehérvérsejtszám (Fvs), az abszolút neutrofil granulocitaszám (Neu#), az abszolút limfocitaszám (Ly#), az abszolút monocitaszám (Mono#), a trombocitaszám (Thr#), a neutrofil-limfocita arány (NLR = Neu#/Ly#), a monocita-limfocita arány (MLR = Mono#/Ly#), a trombocita-limfocita arány (PLR = Thr#/Ly#), az átlagos trombocita térfogat („mean platelet volume” – MPV), a trombocita eloszlási szélesség („platelet distribution width” – PDW) és a Ca-125 érték. Emellett megfigyeltük a betegek PFS és OS-ét.

3.1.3. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat SPSS 25.0 programmal végeztük. A normalitás vizsgálatára Kolmogorov-Smirnov és Shapiro-Wilk teszteket használtunk. A két betegcsoport (optimális vs. inkomplett tumorredukció) adatainak összehasonlítására normál eloszlás esetén független mintás t-próbát, nem-normál eloszlás esetén nem-parametrikus Mann-Whitney U tesztet használtunk.

A két csoport között, a műtét előtt levett vérminta eredményeiben szignifikáns különbséget mutató paramétereknél „Receiver Operating Characteristic” (ROC)-görbe analízis segítségével vizsgáltuk azoknak a műtét kimenetelével (optimális vs. inkomplett tumorredukció) való korrelációját. Azon változók esetében, ahol szignifikáns korrelációt észleltünk, és a görbe alatti terület („area under curve” – AUC) megfelelő volt, Youden-

index alapján optimális határértékeket határoztunk meg, a megfelelő szenzitivitás és specificitás értékekkel.

Az így meghatározott határértékek alapján dichotomizáltuk a vizsgált paramétereket a teljes betegcsoportban, és Backward módszerrel végzett bináris logisztikus regressziós modell segítségével az optimális tumorredukció elérését potenciálisan előrejelző tényezők független prediktív értékét vizsgáltuk. A két betegcsoport PFS és OS értékeit Kaplan-Meier analízissel hasonlítottuk össze. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

3.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata

3.2.1. A vizsgálatban résztvevő személyek

A Debreceni Egyetem Kutatásetikai Bizottságának engedélyével, a vizsgálatban résztvevők tájékozott beleegyezését követően, a Debreceni Egyetem Klinikai Központ Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikáján 2017 és 2019 között petefészekrák, valamint jóindulatú nőgyógyászati daganat miatti műtéten átesett (műtétes kontroll) páciensek perifériás vérmintáit vizsgáltuk. A petefészekrákos betegek beválogatási kritériumai közé tartozott a FIGO IIIC stádiumú, high-grade szerózus EOC. További beválogatási kritérium volt a primer műtét során elért teljes tumorredukció. A vizsgálatból kizárásra kerültek azok, akiknél a műtét során a daganat irrezekábilisnak bizonyult, vagy a műtét utáni szövettani vizsgálat eltérő típust igazolt. Kontrollcsoportként olyan egészséges nők perifériás vérmintáit vizsgáltuk, akik kórtörténetében nem szerepelt daganatos megbetegedés. A vizsgálatban részt vevő személyek egyike sem szenvedett cukorbetegségben, immunszuppresszív betegségben vagy elhízásban, nem szedett rendszeresen gyógyszert, nem részesült hormonális kezelésben 6 hónapon belül, valamint nem volt kezelést igénylő belgyógyászati betegsége vagy előzményi nőgyógyászati műtete.

A vérmintavételhez Vacutainer típusú etilén-diamin-tetraecetsavat (EDTA) tartalmazó (*Becton-Dickinson, Cedex, Franciaország*), zárt rendszerű vérvételi csöveket alkalmaztunk. A vérvétel a műtét napján és a műtét utáni 7. napon történt.

3.2.2. A monociták és granulociták szeparálása

A vizsgálatban részt vevő személyektől származó monociták és granulociták szeparálását a szakirodalomban korábban meghatározott módon végeztük (39). A EOC-s és jóindulatú nőgyógyászati daganatos betegektől műtét előtt és után gyűjtött, valamint az egészséges személyektől származó vérmintákat azonos módon vizsgáltuk. Első lépésként a mintákat Hanks-oldattal (pH: 7,4) térfogatuk duplájára hígítottuk, majd ezt követően Ficoll sűrűség gradiensre ($1,119 \text{ g/cm}^3$ és $1,077 \text{ g/cm}^3$) rétegeztük. A rétegezést követően a mintákat 400 g-n , 24°C-on , 30 percig centrifugáltuk, ezáltal a mononukleáris (monociták és limfociták) és a polimorfonukleáris (granulociták) sejtek az eltérő sűrűségű Ficoll rétegek fázishatárára szeparálódtak. A szeparálódott sejteket külön kémcsövekbe gyűjtöttük, majd kétszer mostuk Hanks-oldattal. Tripánkék festéssel ellenőriztük a sejtek életképességét, mely minden esetben 96-98%-nak adódott. A morfológiai meghatározás alapján a sejtszuspenzióban a granulociták aránya 95-98%-os volt.

3.2.3. *A fagocita funkció vizsgálata*

A Zimozán részecskék opszonizálását és fluoreszcens jelölését a szakirodalomban korábban leírt módon végeztük (40). A Zimozán-A partikulumokat ($10^8/\text{ml}$) 60 percig 37°C -on inkubáltuk karbonát pufferben (pH: 9,6), ami $0,01 \text{ mg}/\text{cm}^3$ fluoreszcein-izotiocianátot (FITC) tartalmazott, majd a részecskéket háromszor mostuk Hanks-oldattal. A Zimozán részecskék opszonizálását 50% humán AB-szérumot tartalmazó Hanks-oldatban 30 percig, 37°C -on végeztük, majd a fluoreszcensen jelölt és opszonizált Zimozán-A partikulumokat (FITC-OZ) háromszor mostuk Hanks-oldattal, és milliliterenként 3×10^7 db FITC-OZ partikulumot tartalmazó Hanks-oldatban lefagyasztottuk, és felhasználásig -20°C -on tároltuk.

A fagocita funkció vizsgálatát a szakirodalomban korábban leírt módszerek szerint végeztük (41). Szeparálást követően a mononukleáris sejteket és granulocitákat sejttenyésztő kamrára tapasztottuk, 5%-os, hővel inaktivált humán AB-savót tartalmazó Hanks-oldat segítségével (30 percig, szobahőmérsékleten). Minden kamrára $300 \mu\text{l}$, 10^6 db sejtet tartalmazó szuszpenziót tettünk, majd Hanks-oldattal háromszor mostuk a kamrákat, hogy eltávolítsuk azokat a sejteket, melyek nem tapadtak ki. A fagocitózis célpontjaként a sejtekhez FITC-OZ partikulumokat adtunk. A FITC-OZ-t tartalmazó Hanks-oldatot kiolvasztás után tovább hígítottuk (1,5:1 Hanks-oldat : FITC-OZ). Az oldatból minden kamrára $300 \mu\text{l}$ -t mértünk, majd azokat 37°C -on, 5% CO_2 -t tartalmazó, 95%-os páratartalmú levegőn 60 percig inkubáltuk.

A nem fagocitált Zimozán-A részecskék fluoreszcenciáját tripánkék festéssel oltottuk ki (42). A kamrák leválasztása után monocitákat és granulocitákat 30 percig, 4%-os paraformaldehid-oldat segítségével fixáltuk a lemezekre.

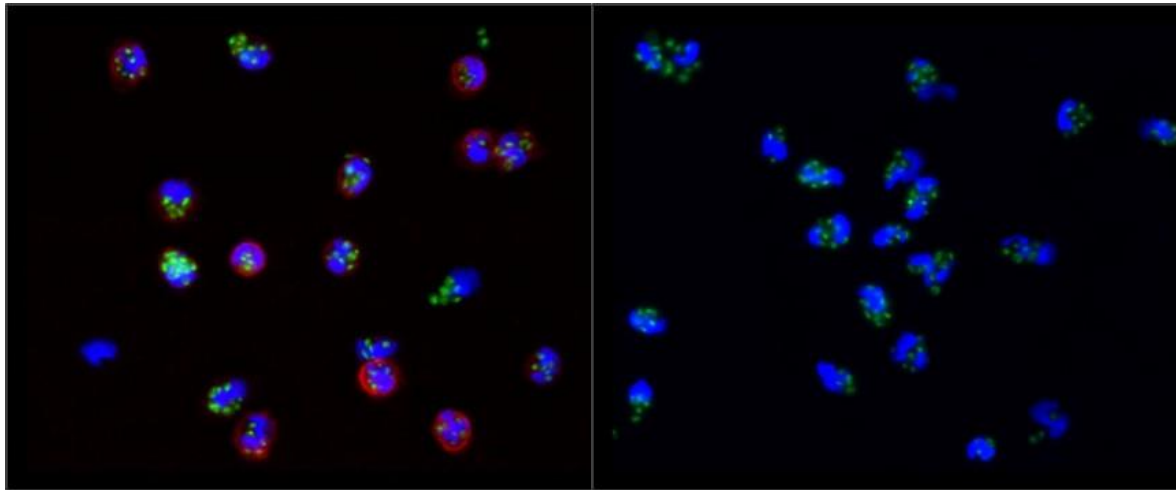
3.2.4. *A monociták és a sejtmagok fluoreszcens jelölése*

A monociták azonosítására – mivel a mononukleáris sejtek rétege a monociták mellett a limfocitákat is tartalmazta – indirekt immunofluoreszcens jelölést használtunk. Első lépésként egérben termeltetett, monoklonális anti-humán CD14+ antitesteket, ezt követően Dylight 594 fluoreszcens festéssel konjugált, egér immunglobulin G ellenes másodlagos antitesteket adtunk a sejtekhez. Végül mind a monociták, mind a granulociták sejtmagjait 4,6-diamidino-2-fenilindolt (DAPI) tartalmazó fedőmédiával festettük.

3.2.5. Kiértékelés

A sejtek által fagocitált FITC-OZ partikulumok számának meghatározását Axioplan fluoreszcens mikroszkóppal (*Zeiss Oberkochen, Németország*) végeztük. A kiértékelés során random módon kiválasztott látóterekben (**1. ábra**) számoltuk a sejtek által fagocitált Zimozán-A partikulumokat, majd az **(1)** képlet szerint kiszámoltuk a fagocitózis indexet (FI). A FI tehát az egy sejtre jutó fagocitált FITC-OZ részecskék átlagos számát jelenti.

$$FI = \frac{100 \text{ sejt által fagocitált partikulumok száma}}{100} \quad (1)$$



(a)

(b)

1. ábra Fluoreszcens mikroszkópos felvételek a monocitákról (a) és a neutrofil granulocitákról (b). Zöld színűek a fagocitált FITC-OZ részecskék; kék színűek a sejtek DAPI-val festett sejtmagjai; vörös színű a monociták sejtmembránja.

3.2.6. Statisztikai analízis

A statisztikai számításokat SPSS 25.0 programmal végeztük. Az adatok eloszlásának normalitását a Kolmogorov-Smirnov és a Shapiro-Wilk tesztekkel vizsgáltuk. Normál eloszlású adatok esetében a különböző csoportok FI-értékeinek összehasonlítására és a vizsgálati alanyok klinikai adatainak elemzésére egyirányú varianciaanalízist („one-way” ANOVA) alkalmaztunk. Amennyiben az adatok eloszlása eltért a normál eloszlástól, nem parametrikus Kruskal-Wallis H-tesztet alkalmaztunk. A preoperatív és posztoperatív FI-ek

összehasonlítását Student-féle párosított mintás t-próbával végeztük. A $p < 0,05$ értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

4.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai jelentőségének vizsgálata a primer műtét kimenetelére vonatkozóan

4.1.1. A vizsgálatban résztvevők klinikai adatai

A vizsgálatban részt vevő betegek klinikai adatait a **2. táblázat** tartalmazza. A vizsgálati időszak alatt 150 high-grade szerózus EOC szövettani leletű betegnél végeztünk primer tumorredukciós műtétet. 67 betegnél teljes vagy optimális tumorredukció történt, míg 83 betegnél a tumorredukció inkomplett volt. A betegek átlagéletkora 57,11 év volt (SD = 12,40); 45 beteg FIGO I. stádiumba, 8 beteg FIGO II., 72 beteg FIGO III., 25 beteg pedig FIGO IV. stádiumba volt sorolható; összességében a betegek 67,6%-ánál (97/150) volt előrehaladott stádiumú (FIGO III-IV) a betegség.

A vizsgált paraméterek közül Kolmogorov-Smirnov és a Shapiro-Wilk tesztek alapján a betegek életkora, valamint BMI értékei normál-eloszlást mutattak, míg a Fvs, Neu#, Ly#, Mono#, Thr#, NLR, MLR, PLR, PDW, MPV és Ca-125 értékek eltértek a normális eloszlástól.

A két betegcsoport – optimális vs. inkomplett tumorredukció – összehasonlítására az életkor és BMI értékek esetében független mintás t-próbát, a Fvs, Neu#, Ly#, Mono#, Thr#, NLR, MLR, PLR, PDW, MPV és Ca-125 értékek esetén nem-parametrikus Mann-Whitney U tesztet használtunk (**2. táblázat**).

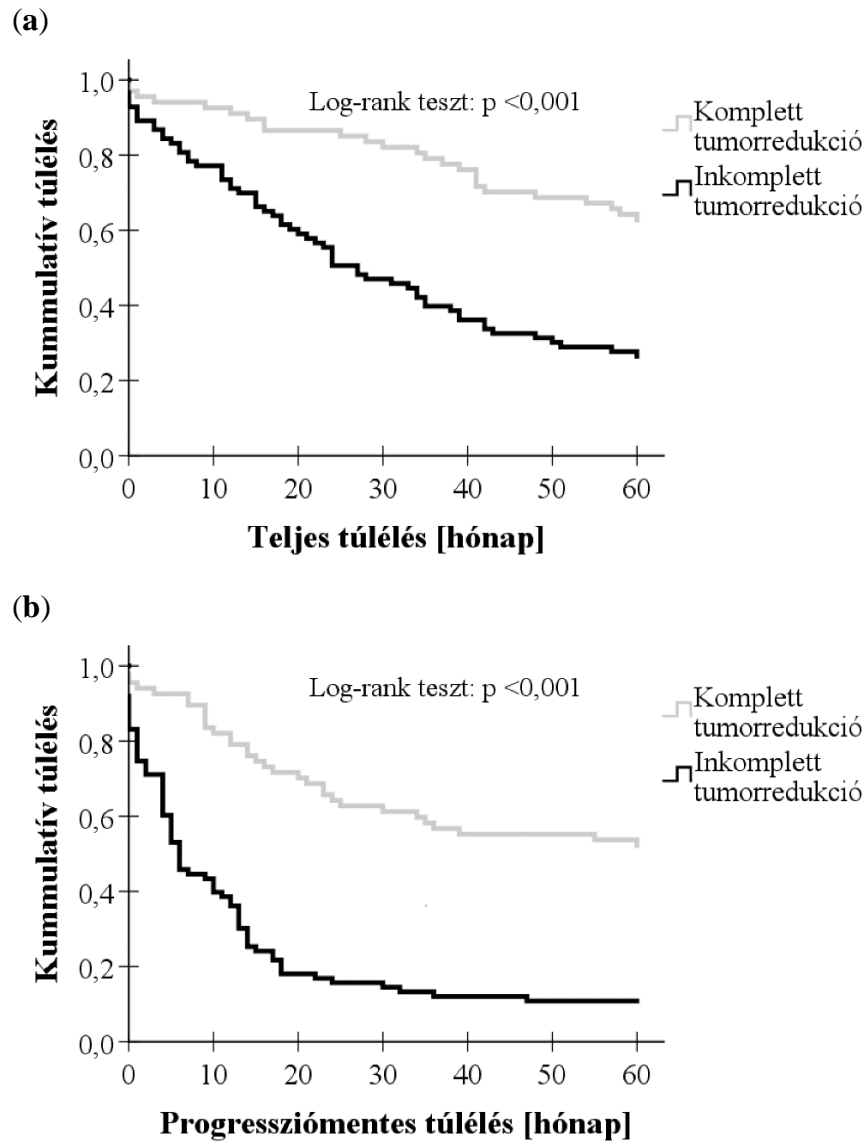
Ezek eredménye szerint a műtét előtt levett minták alábbi értékei a későbbi optimális tumorredukció esetén szignifikánsan alacsonyabbak voltak, mint azoknál, akiknél a tumorredukció inkomplett volt: életkor ($p < 0,01$), a Fvs [$U = 1838,00$, $Z = (-2,12)$, $p < 0,05$], Neu# [$U = 1627,00$, $Z = (-2,89)$, $p < 0,01$], Mono# [$U = 1499,00$, $Z = (-3,16)$, $p < 0,01$], Thr# [$U = 1697,00$, $Z = (-2,82)$, $p < 0,01$], NLR [$U = 1343,50$, $Z = (-4,12)$, $p < 0,001$], MLR [$U = 1262,00$, $Z = (-4,23)$, $p < 0,001$], PLR [$U = 1245,00$, $Z = (-4,55)$, $p < 0,001$] és Ca-125 [$U = 573,50$, $Z = (-3,87)$, $p < 0,001$]. A BMI ($p = 0,179$) és az MPV [$U = 2189,00$, $Z = (-0,72)$, $p = 0,46$] értékeket tekintve nem volt szignifikáns különbség a két betegcsoport között, míg a Ly# [$U = 1470,50$, $Z = (-3,57)$; $p < 0,001$] és a PDW értéke [$U = 1850,00$, $Z = (-2,17)$, $p < 0,05$] szignifikánsan magasabb volt az optimális tumorredukción átesetteknél (**2. táblázat**).

2. táblázat A vizsgálatban résztvevő betegek klinikai adatai.

| | | Optimális tumorredukció (<i>n</i> = 67) | Inkomplett tumorredukció (<i>n</i> = 83) | <i>p</i> érték |
|--------------------------|-----|--|---|-------------------|
| FIGO stádium | I | <i>n</i> = 35 | <i>n</i> = 10 | |
| | II | <i>n</i> = 5 | <i>n</i> = 3 | |
| | III | <i>n</i> = 22 | <i>n</i> = 50 | |
| | IV | <i>n</i> = 5 | <i>n</i> = 20 | |
| Kor [év] | | 53,25 ± 11,88 | 60,22 ± 11,99 | <i>p</i> <0,01 * |
| BMI [kg/m ²] | | 25,40 ± 5,27 | 26,56 ± 4,75 | NS |
| Fvs [G/l] | | 8,11 (3,99–20,43) | 8,64 (4,88–19,49) | <i>p</i> <0,05 * |
| Neu# [G/l] | | 5,25 (2,46–15,28) | 6,21 (3,18–16,61) | <i>p</i> <0,01 * |
| Ly# [G/l] | | 1,63 (0,77–4,20) | 1,32 (0,39–11,62) | <i>p</i> <0,001 * |
| Mono# [G/l] | | 0,38 (0,21–1,13) | 0,49 (0,16–1,46) | <i>p</i> <0,01 * |
| Thr# [G/l] | | 314 (135,0–659,0) | 348,5 (125,0–854,0) | <i>p</i> <0,01 * |
| NLR | | 2,802 (0,99–9,35) | 4,737 (0,377–34,56) | <i>p</i> <0,001 * |
| MLR | | 0,232 (0,104–0,860) | 0,361 (0,076–3,318) | <i>p</i> <0,001 * |
| PLR | | 168,133 (78,512–428,571) | 279,845 (21,084–1213,636) | <i>p</i> <0,001 * |
| MPV [fl] | | 9,00 (7,40–12,0) | 8,70 (7,0–12,30) | NS |
| PDW [fl] | | 44,40 (9,40–62,80) | 39,90 (8,50–58,80) | <i>p</i> <0,05 * |
| Ca-125 [kU/l] | | 81,20 (8,90–7915,0) | 565,05 (8,40–6917,0) | <i>p</i> <0,001 * |

Az értékek átlagot ± SD, illetve mediánt (szélsőérték) jelölnek. *Szigifikáns különbség a komplett/optimális vs. inkomplett tumorredukciós műtéten átesett betegek értékei között. NS: nem szignifikáns.

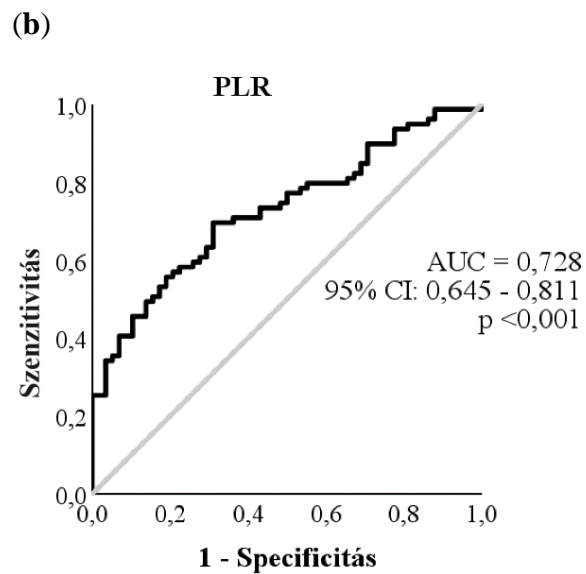
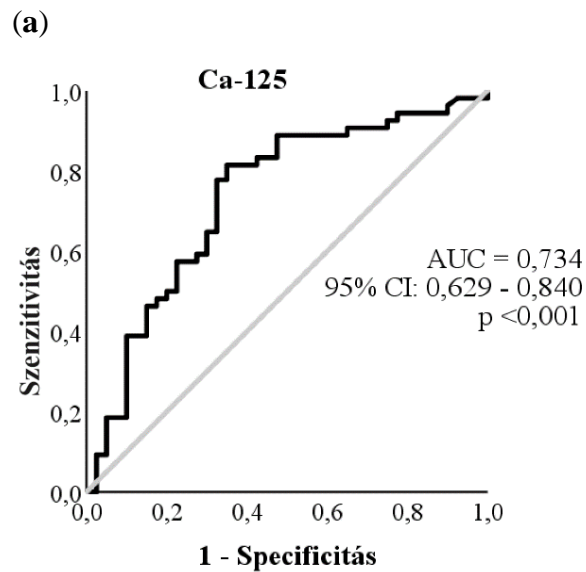
A túlélési görbéket Kaplan-Meier-analízis segítségével ábrázoltuk, valamint log-rank teszt alkalmazásával hasonlítottuk össze a progressziómentes és a teljes túlélést a két betegcsoport között. Amint a **2. ábrán** látható, az eredmények alapján mind az 5 éves PFS ($p < 0,001$, log-rank teszt), mind az OS ($p < 0,001$, log-rank teszt) szignifikánsan magasabb volt az optimális tumorredukciós csoportban.

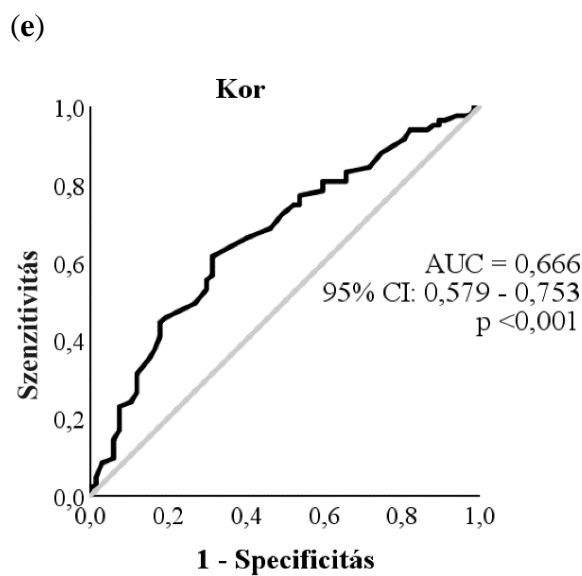
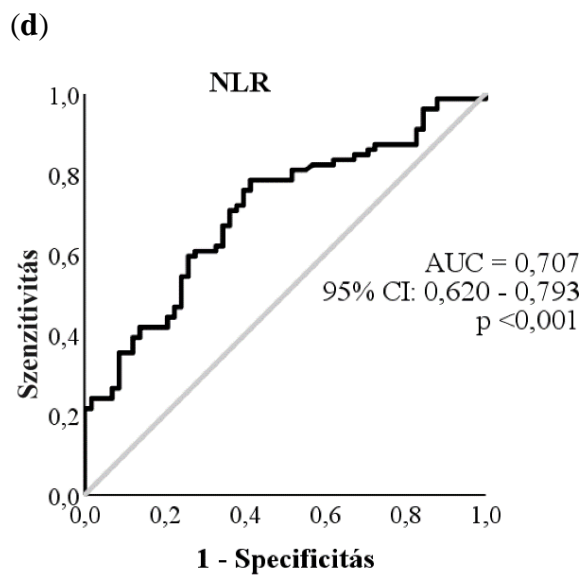
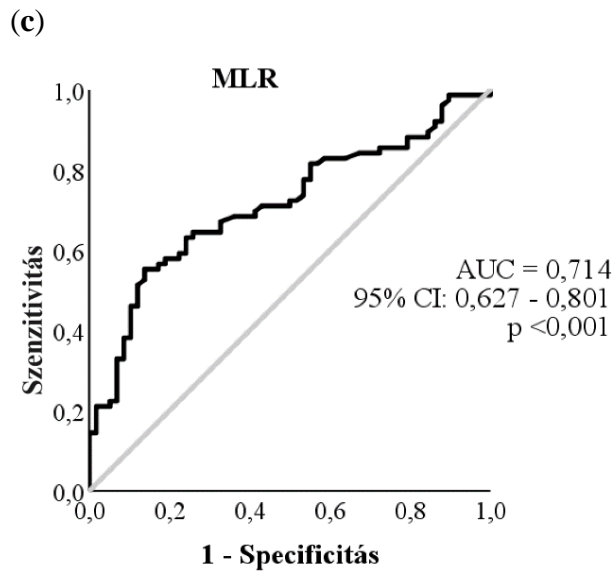


2. ábra Az (a) 5 éves OS és (b) PFS görbék az EOC betegek primer műtétének kimenetele alapján (komplett/optimális vs. inkomplett tumorredukció).

4.1.2. ROC görbe analízis

A műtét kimenetelére vonatkozó optimális határértékeket ROC görbe analízis segítségével határoztuk meg. Prediktív modellként a 0,7-nél nagyobb AUC értékkel rendelkező változókat használtuk. A vizsgált paraméterek közül a Ca-125, az NLR, MLR és PLR értékek esetén tudtunk optimális határértéket megállapítani a primer műtét kimenetelére vonatkozóan (**3. ábra**).





3. ábra Az inkomplett tumorredukció előrejelzésére vizsgált prediktorok ROC-görbéi. (a) Ca-125; (b) PLR; (c) MLR; (d) NLR; (e) életkor.

Amint a **3. ábrán** látható, a ROC görbe analízis eredményei alapján a Ca-125 optimális határértéke (AUC = 0,734, 95% konfidenciaintervallum („confidence interval” – CI): 0,629-0,840, $p < 0,001$) 169,15 kU/l-nek adódott (szenszitivitás = 77,78%, specificitás = 67,5%). Az optimális határérték az NLR esetében 3,362 (AUC = 0,707, 95% CI: 0,620-0,793, $p < 0,001$, szenszitivitás = 70,89%, specificitás = 63,79%), az MLR esetében 0,305 (AUC = 0,714, 95% CI: 0,627-0,801, $p < 0,001$, szenszitivitás = 64,5%, specificitás = 74,1%), és a PLR esetében 199,371 volt (AUC = 0,728, 95% CI: 0,645-0,811, $p < 0,001$, szenszitivitás = 69,62%, specificitás = 68,97%). Az életkorra vonatkozóan az AUC 0,666 (95% CI: 0,579-0,753, $p < 0,001$) volt, 57,5 év határértékkel (szenszitivitás = 61,4%, specificitás = 68,7%).

A görbe alatti területek alapján a Fvs [AUC = 0,606 (95% CI: 0,507-0,704)], Ly# [AUC = 0,679 (95% CI: 0,590-0,768)], Neu# [AUC = 0,645 (95% CI: 0,549-0,741)], Mono# [AUC = 0,660 (95% CI: 0,567-0,753)], Thr# [AUC = 0,640 (95% CI: 0,548-0,732)] és PDW [AUC = 0,608 (95% CI: 0,511-0,706)] paraméterek nem voltak alkalmasak a küszöbérték meghatározására.

4.1.3. Bináris logisztikus regresszió

Bináris logisztikus regressziós modell segítségével megvizsgáltuk az inkomplett tumorredukciót potenciálisan előrejelző változók független prediktív értékét (**3. táblázat**).

3. táblázat Az inkomplett tumorredukció esélyének vizsgálata szerózus EOC betegek primer műtete kapcsán.

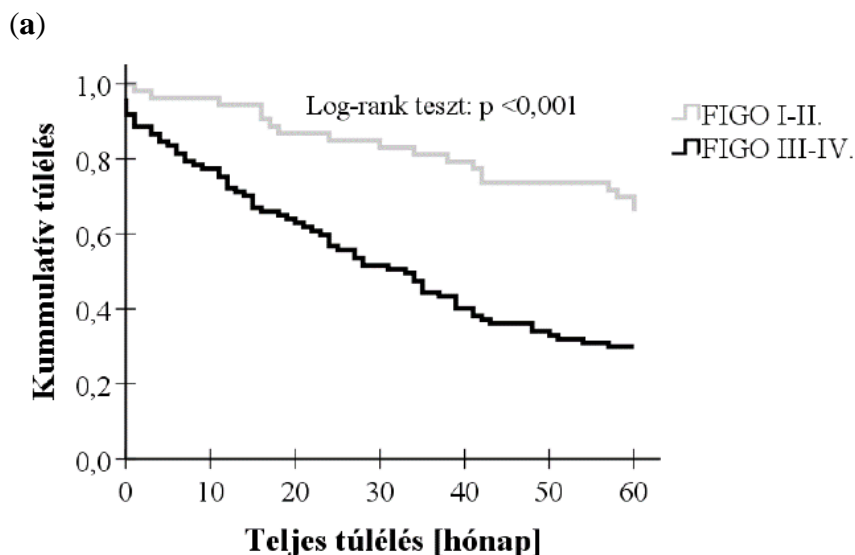
| | OR | 95% CI | p érték |
|------------------------|-------|--------------|------------|
| Stádium (FIGO III-IV.) | 5,102 | 1,659–15,693 | $p < 0,01$ |
| MLR $> 0,305$ | 5,028 | 1,561–16,201 | $p < 0,01$ |
| Ca-125 $> 169,15$ kU/l | 4,671 | 1,540–14,167 | $p < 0,01$ |

OR: esélyhányados („Odds Ratio”)

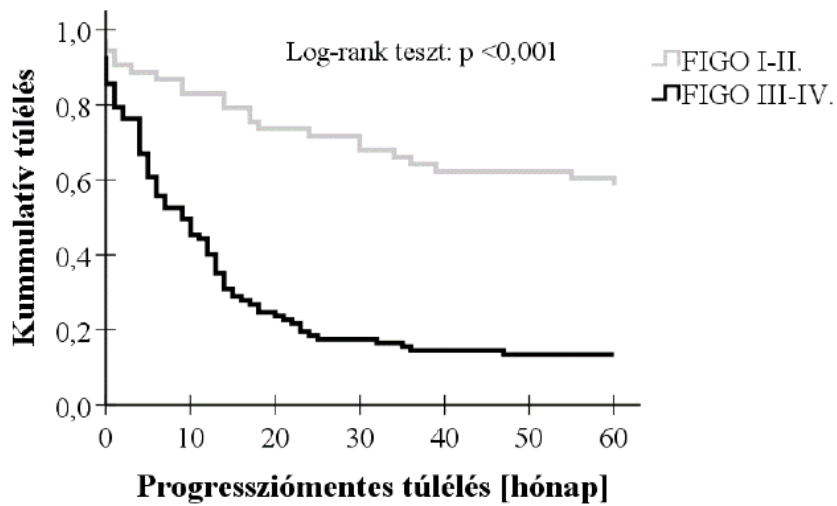
A statisztikai modellben a változókat a ROC görbe analízis során kapott határértékek szerint dichotomizáltuk; az általunk figyelembe vett paraméterek a következők voltak: életkor ($>57,5$ év), FIGO-stádium (I-II vs. III-IV), NLR ($>3,362$), MLR ($>0,305$), PLR ($>199,371$) és Ca-125 ($>169,15$ kU/l).

A Backward modell utolsó lépése csak a független prediktív értékkel rendelkező paramétereket tartalmazza, kizárva a nem szignifikáns, illetve függő tényezőket (**3. táblázat**). A logisztikus regresszió eredménye alapján a vizsgált paraméterek közül a stádium [FIGO III-IV (OR = 5,102, 95% CI: 1,659-15,693, $p < 0,01$)], az MLR [$>0,305$ (OR = 5,028, 95% CI: 1,561-16. 201, $p < 0,01$)] és a Ca-125 [$>169,15$ (OR = 4,671, 95% CI: 1,540-14,167, $p < 0,01$)] bírt független, szignifikáns prediktív értékkel primer műtét során elért tumorredukció esélyére vonatkozóan.

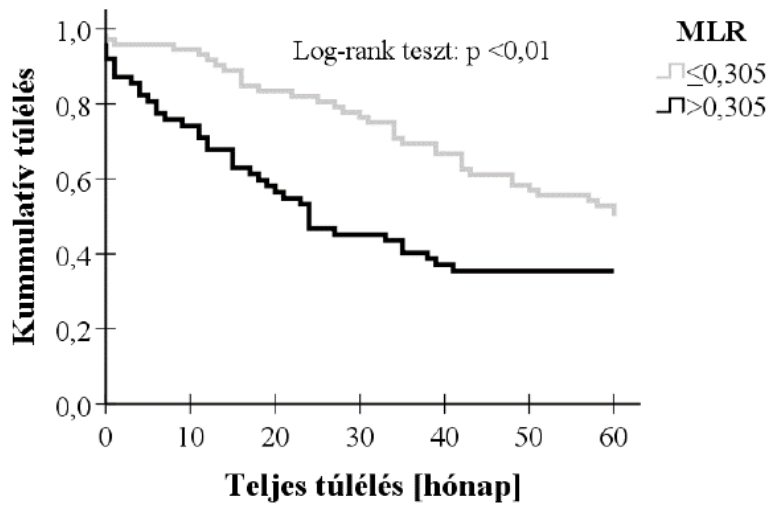
Amint a **4. ábrán** látható, a primer műtétet követően mind az 5 éves PFS ($p < 0,001$, log-rank teszt), mind az OS ($p < 0,001$, log-rank teszt) szignifikánsan magasabb volt a FIGO I-II stádiumú betegek esetén, a III-IV stádiumú betegekkel összehasonlítva. Az 5 éves PFS és OS arányok szintén szignifikánsan magasabbak voltak az MLR $\leq 0,305$ ($p < 0,01$ és $p < 0,01$) és a Ca-125 $\leq 169,15$ kU/l ($p < 0,001$ és $p < 0,001$) esetén.



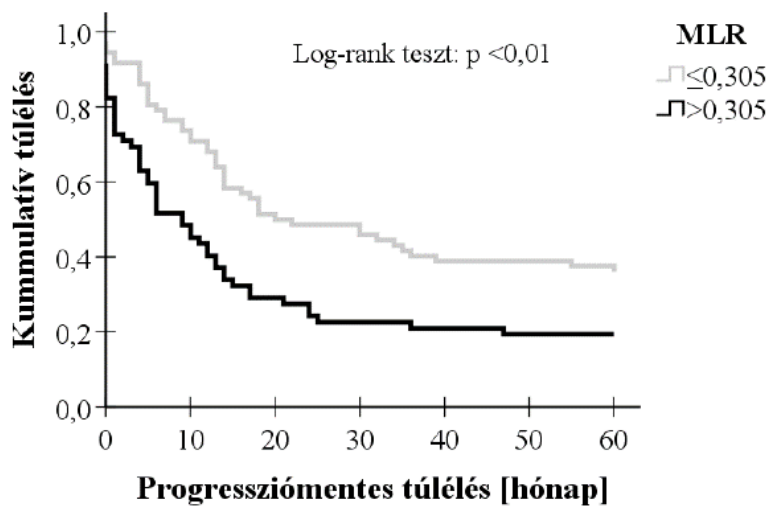
(b)

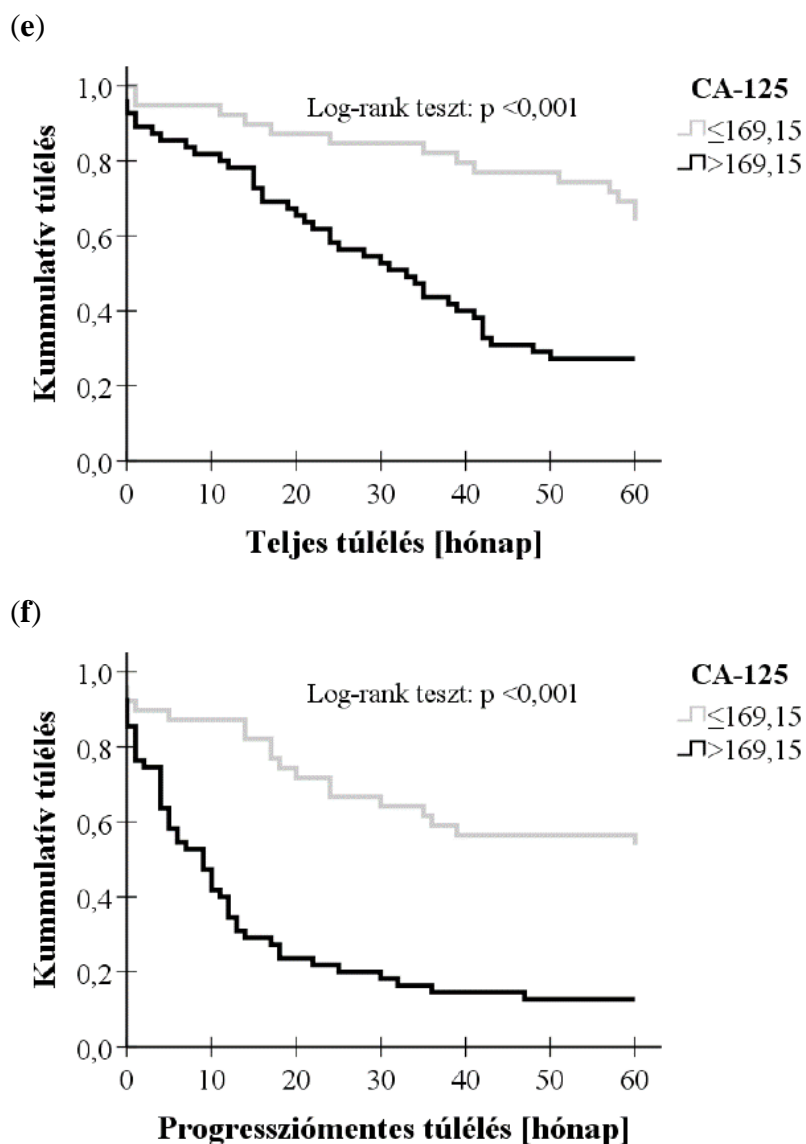


(c)



(d)

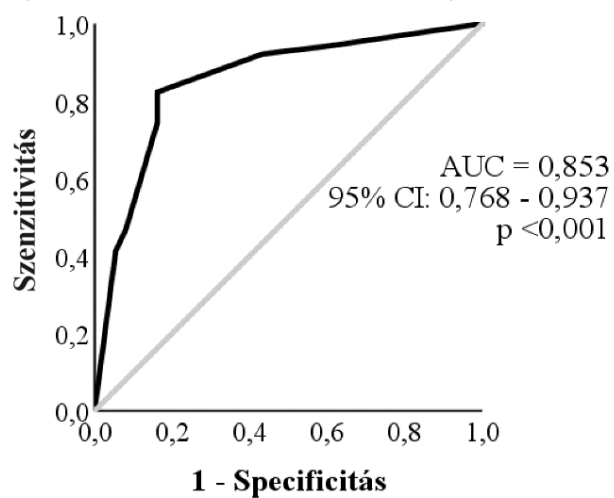




4. ábra 5-éves OS és PFS különböző prognosztikai faktorok esetén. (a,b) FIGO-stádium; (c,d) MLR; (e,f) Ca-125 [kU/l]

Az MLR, Ca-125, és a FIGO stádium, mint független változók kombinációjával végzett ROC görbe analízis alapján az AUC érték 0,853-nek (95% CI: 0,768-0,937, $p < 0,001$) adódott (5. ábra).

**Kombinált változók
(FIGO stádium, MLR, Ca-125)**



5. ábra A betegek primer műtete során bekövetkező inkomplett tumorredukciónak potenciálisan előrejelző faktorok kombinációjával végzett ROC görbe analízis. A vizsgált prediktorok: FIGO III-IV. vs. I-II. stádium, MLR >0,305 és Ca-125 >169,15 kU/l (a bináris logisztikus regressziós modell utolsó lépése alapján meghatározva).

4.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciója

4.2.1. A vizsgálatban résztvevő személyek klinikai adatai

A vizsgálatban részt vevő betegek klinikai adatait a **4. táblázat** tartalmazza.

4. táblázat A vizsgálatban részt vevő EOC betegek, műtétes kontroll csoportba tartozó és egészséges nők klinikai adatai.

| Klinikai adatok | EOC Betegek (n = 20) | Műtétes kontrollok (n = 16) | Egészséges kontrollok (n = 14) | p érték |
|---------------------------------------|--|--|--------------------------------------|----------------|
| Kor [év] ¹ | 62,25 ± 10,80 | 55,00 ± 12,44 | 53,43 ± 13,18 | NS (p = 0,077) |
| Graviditás ² | 2 (0–5) | 1 (0–3) | 2,5 (0–9) | NS (p = 0,109) |
| Paritás ² | 1 (0–3) | 1 (0–2) | 2 (0–3) | NS (p = 0,514) |
| BMI [kg/m ²] ¹ | 26,21 ± 3,73 | 25,42 ± 4,13 | 27,50 ± 4,39 | NS (p = 0,378) |
| Daganattípus | High-grade szerózus EOC (n = 20) | Méh mióma (n = 14) Ovárium ciszta (n = 2) | | |
| Stádium (FIGO) | IIIC | NA | | |
| Teljes tumorredukció | 100% (n = 20) | NA | | |

NA: nem alkalmazható; NS: nem szignifikáns. ¹ átlagérték ± szórás (SD) ² Medián (szélsőérték)

Összesen 20, IIIC stádiumú, high-grade szerózus EOC-ban szenvedő betegnél végeztünk elsődleges kezelésként teljes tumorredukciós műtétet [a műtét után nem maradt vissza látható tumorszövet (22)]. Öt beteget zártunk ki a vizsgálati csoportból inkomplett citoreduktív műtét (n = 3), eltérő FIGO-stádium (n = 1; FIGO IV stádium) vagy eltérő szövettani típus (n = 1; mucinózus EOC) miatt.

A műtétes kontrollcsoport esetén 14 betegnél a méh leiomiómája, 2 betegnél jóindulatú ovárium ciszta miatt végeztünk hasnyitással járó műtétet. Az egészséges kontrollcsoportot 14 egészséges nő alkotta.

A Kolmogorov-Smirnov és Shapiro-Wilk tesztek alapján a betegek életkora és testtömegindex értékei, valamint a monociták és a neutrofil granulociták FI-értékei normális eloszlást követtek. A graviditás és a paritás értékek eltértek a normális eloszlástól.

Az EOC betegek átlagéletkora [\pm szórás (SD)] 62,25 (\pm 10,80) év, a BMI átlaga 26,21 (\pm 3,73) kg/m², a graviditás és paritás értékek mediánja (szélsőérték) 2 (0–5) és 1 (0–3) volt. A műtétes kontroll csoport átlagéletkora 55,00 (\pm 12,44) év, a BMI átlaga 25,42 (\pm 4,13) kg/m², a graviditás és paritás értékek mediánja (szélsőérték) 1 (0–3) és 1 (0–2) volt. Az egészséges kontrollok átlagéletkora 53,43 (\pm 13,18) év, a BMI átlaga 27,50 (\pm 4,39) kg/m², a graviditás és paritás értékek mediánja (szélsőérték) 2,5 (0–9) és 2 (0–3) volt. Amint a **4. táblázatban** látható, nem volt szignifikáns különbség az életkor ($p = 0,077$), a graviditás ($p = 0,109$), a paritás ($p = 0,514$) és a BMI ($p = 0,378$) tekintetében a vérvétel időpontjában az EOC-betegek, az egészséges nők és a műtétes kontrollcsoport páciensei között.

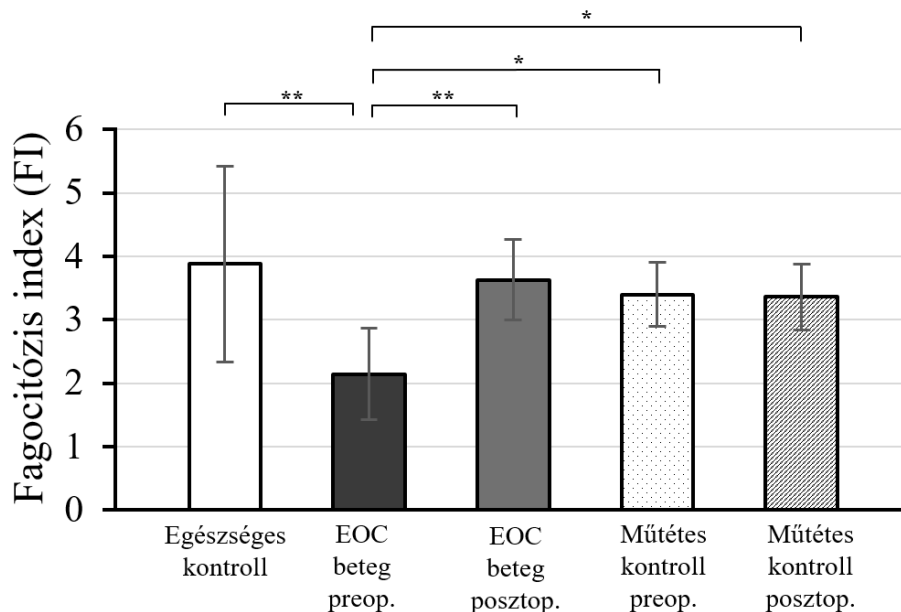
4.2.2. Monociták fagocita funkciója

A **6. ábra** az EOC-betegek, műtétes kontrollcsoportba tartozó és egészséges nők perifériás vérmintáiból izolált monociták FI értékeinek átlagát és szórását mutatja.

Amint a **6. ábrán** látható, az EOC-betegektől származó monociták preoperatív FI értékei ($2,14 \pm 0,72$) szignifikánsan alacsonyabbak voltak az egészséges kontrollokhoz képest ($3,88 \pm 1,54$; $p < 0,001$). Az EOC-betegek monocitáinak posztoperatív FI értékei ($3,63 \pm 0,64$) szignifikáns növekedést mutattak ($p < 0,001$) a preoperatív értékekhez képest, és az egészséges kontrollokhoz hasonló szintet értek el ($p = 0,700$).

A műtétes kontrollcsoportban a műtét előtti ($3,40 \pm 0,50$) és a műtét utáni ($3,36 \pm 0,52$) vérmintákból izolált monociták FI értékei között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,567$), és ezen értékek nem különböztek szignifikánsan az egészséges kontrollok monocitáinak FI értékeitől sem (preoperatív: $p = 0,361$ és posztoperatív mintákkal összehasonlítva: $p = 0,303$).

Az EOC-betegek műtét előtt izolált monocitáinak FI értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a műtétes kontrollok preoperatív ($p < 0,01$), és posztoperatív értékeivel összevetve ($p < 0,01$).



6. ábra EOC betegekből ($n = 20$), műtétes ($n = 16$), és egészséges kontrollcsoportból ($n = 14$) izolált monociták fagocitózis index értékei. Az átlagértékek \pm SD vannak feltüntetve. ** $p < 0,001$ az EOC betegek műtét előtt és után izolált monocitáinak FI értékei között, valamint az egészséges kontrollcsoport és az EOC betegek sejtjeinek műtét előtti FI értékeit összehasonlítva. * $p < 0,01$ az EOC-betegekből műtét előtt és a műtétes kontroll csoportból műtét előtt és után izolált monociták FI-értékei között.

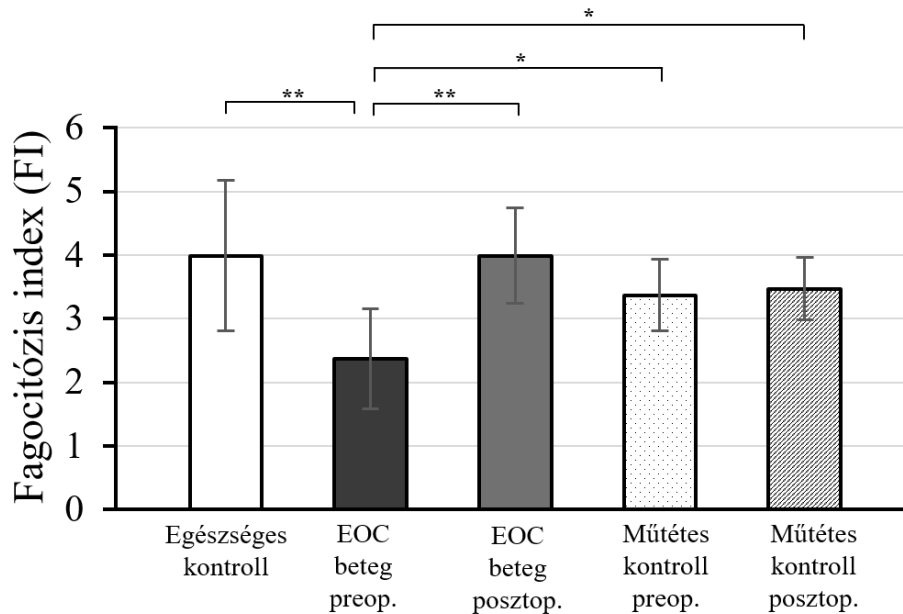
4.2.3. Neutrofil granulociták fagocita funkciója

A **7. ábra** az EOC-beteg, a műtétes kontrollok és az egészséges nők perifériás vérmintáiból izolált neutrofil granulociták FI értékeinek átlagát és szórását mutatja.

Amint a **7. ábrán** látható, az EOC-betegekből a műtét előtt izolált neutrofil granulociták FI értékei ($2,37 \pm 0,79$) szignifikánsan alacsonyabbak voltak az egészséges kontrolloknál mért értékekhez képest ($3,99 \pm 1,18$; $p < 0,001$). Az EOC-betegekből a műtét után izolált neutrofil granulociták FI értékei ($3,99 \pm 0,75$) szignifikánsan ($p < 0,001$) magasabbak voltak a műtét előtt mértékekhez képest, és az egészséges kontroll csoportnál mérthez hasonló szintet érték el ($p = 0,991$).

A műtétes kontrollcsoportban a műtét előtt ($3,37 \pm 0,56$) és után ($3,47 \pm 0,49$) izolált neutrofil granulociták FI értékei között nem volt szignifikáns különbség ($p = 0,542$), és nem különböztek szignifikánsan az egészséges kontrollcsoportból izolált neutrofil granulociták FI értékeitől (preoperatív: $p = 0,150$; posztoperatív: $p = 0,235$) sem.

Az EOC-betegek neutrofil granulocitáinak preoperatív FI értékei szignifikánsan alacsonyabbak voltak a műtétes kontrollcsoportból műtét előtt ($p < 0,01$), és után izolált sejtek FI értékeinél ($p < 0,01$).



7. ábra EOC betegek ($n = 20$), műtétes kontrollcsoport ($n = 16$), és egészséges nők ($n = 14$) neutrofil granulocitáinak fagocitózis indexei. Az átlagértékek \pm SD van feltüntetve. ** $p < 0,001$ az EOC betegek műtét előtt és után izolált neutrofil granulocitáinak FI értékei között, valamint az egészséges kontrollcsoport és az EOC betegek sejtjeinek műtét előtti FI értékeit összehasonlítva. * $p < 0,01$ az EOC-betegekből műtét előtt és a műtétes kontroll csoportból műtét előtt és után izolált neutrofil granulociták FI-értékei között.

5. Megbeszélés

A petefészekrák a rosszindulatú nőgyógyászati daganatok miatti halálozás vezető oka világszerte (1), melyből 2020-ban mintegy 314 000 új esetet diagnosztizáltak (2). A leggyakoribb altípus az EOC (1), amely általában előrehaladott (FIGO III-IV.) stádiumban kerül felismerésre, amikor az ötéves túlélés mindössze 25%-ra tehető (3). Az EOC leggyakoribb szövettani típusa a high-grade, szerózus ovárium carcinoma, ami az EOC esetek 75%-át teszi ki (5). Az elmúlt években számos kutatás irányult a petefészekrák és az immunrendszer közötti bonyolult kölcsönhatások megértésére (8).

5.1. Preoperatív laborparaméterek prognosztikai értékének vizsgálata a primer citoreduktív műtét kimenetelére vonatkozóan

Úgy tudjuk, hogy a gyulladáshoz vezető válasz és a gyulladáshoz vezető markerek emelkedett értéke összefüggést mutat a malignus daganatok prognózisával, ami miatt ezeket prognosztikai markereknek is tekinthetjük. Több tanulmány eredménye szerint az abszolút neutrofil-, monocita-, limfocita-, és trombocitaszám, valamint ezek arányai, így a NLR, MLR és PLR értékek összefüggést mutatnak különböző nőgyógyászati malignus daganatok prognózisával (10), ezen belül a petefészekrákkal is (43–47). A kezelés előtti vérminták emelkedett NLR értéke (amely korrelál az emelkedett Ca-125 értékkel is) rosszabb prognózissal jár együtt (48), valamint a magas PLR csökkent OS-sel és PFS-sel mutat összefüggést (49). Ezek az értékek a daganat progressziója mellett akár a terápiás választ is megjósolhatják, ugyanis szakirodalmi adatok alapján a diagnóziskor megfigyelt NLR és PLR előre jelezhetik a tumorok platinarezisztenciáját (50).

A gyógyszeres kezelés terén elért eredmények ellenére a petefészekrák még ma is igen magas halálozási aránnyal jár együtt. A feltételezett diagnózist követően első kezelésként végzett primer debulking műtét során elért citoredukció mértéke a túlélés egyik fő prognosztikai tényezője (4). Amennyiben a műtét végzetével a reziduális daganatszövet mérete 1 cm-nél kisebb, úgy a betegek OS-e és PFS-e igen jelentősen javul. Ez olyannyira igaz, hogy amennyiben a műtétet követően 1 cm-nél nagyobb tumorszövet marad vissza, úgy sem az OS, sem a PFS nem növekszik. Azaz szuboptimális tumorredukció esetén (tehát, ha a műtét után 1 cm-nél nagyobb daganatszövet marad vissza), a beteg életkilátásait nem növeljük, míg, ha a műtét helyett a NACT kezelést választjuk, akkor a PFS és az OS is kedvezőbben változhatott volna (51). Emellett a teljes medián laparotómia kapcsán a szövődmények kockázata is fokozott, és a műtét utáni felgyógyulás önmagában is jelentős

időt vehet igénybe, mely akár a gyógyszeres kezelés megkezdésének elhúzódásához is vezethet. Ennek következtében egy gyengébb állapotú beteg esetén akár az is előfordulhat, hogy a kemoterápiás kezelés nem a terápiás ablakban kezdődik el. Bizonyos daganatsebészeti kritériumok teljesülésekor, amikor a EOC teljes eltávolítása az étellel összeegyeztethetetlen lenne (pl. mesenterialis beszűrttség, truncus coeliacus beszűrttség stb.), azaz amikor a daganat irrezekábilis (52), a neoadjuváns kemoterápiás kezelés, majd a „downstaging” hatására lehetővé vált teljes tumorredukció (NACT + IDS) a választandó eljárás (53). Az teljes tumorredukcióra alkalmas páciensek kiválasztása azonban jelentős körülményt igényel, mivel a szuboptimális tumorredukciónak negatív hatása van a túlélésre, valamint a jellemzően előrehaladott stádiumban, idős betegeknél felismert daganat inkomplett műtéti ellátása felesleges megterhelést okozhat elhúzódó gyógyulási idővel, ami akár a kezelés késői elkezdését is eredményezheti (54), így a túlélésre is hatással lehet (55). A petefészekrák előrehaladott stádiumban jelentős tumortömeget képez, ami a hasüreg minden pontján jelentkezik, így annak eltávolítása a kismedencei szervek műtéti ellátásán túl bélműtétet, és felhasi műtétet is igényelhet, így a daganat irrezekábilis lehet a fenti kritériumokon túl is, a műtéti szituációtól függően. Az előrehaladott petefészekrák miatti műtétek esetén az optimális tumorredukció aránya minőségi indikátor is (56). Ezek miatt a teljes tumorredukció kivitelezhetőségének előrejelzése a mai napig kiemelten fontos feladat.

A szakirodalmi adatokat megerősítve saját eredményeinkben is szignifikáns különbség mutatkozott a primer debulking műtéten átesett petefészekrákos betegek 5 éves PFS-e és OS-e között attól függően, hogy a primer műtét során optimális tumorredukció történt-e, így az általunk kezelt betegeknél is kiemelt jelentőségű a komplett/optimális vagy inkomplett tumorredukció esélyének minél pontosabb előrejelzése, amihez a klinikai kép, a laboratóriumi és képalkotó eredmények együttes figyelembevételével kell eljutni.

A *Gu és munkatársai* által kidolgozott pontozási rendszer szerint a szuboptimális citoredukció magas kockázatával járó prediktív paraméterek közé tartozik a 60 évnél magasabb életkor, a 800 U/ml feletti Ca-125 szint és a preoperatív CT-lelet meghatározott eredményei (57). Egyes munkacsoportok gépi tanulási algoritmust fejlesztettek ki a műtét kimenetelének előrejelzésére, ami szerint a műtét kimenetelét meghatározó 5 legfontosabb tényező a Ca-125 és albumin szint, a rekeszkupola érintettsége, az életkor és az ascites jelenléte/mennyisége (58). A számos próbálkozás ellenére a mai napig nincs megbízható rendszer a műtéti kezelés sikerességének előrejelzésében, így minden, ezzel kapcsolatos

tudományos megfigyelés hasznos lehet, mert egy precíz előrejelzést segítő algoritmus alapjait adhatják.

Vizsgálatunk célja volt annak felmérése, hogy a műtét előtti rutin vérvétel paramétereinek felhasználásával következtethetünk-e a primer debulking műtét kimenetelére. Eredményeink szerint a két betegcsoport (optimális vs. inkomplett tumorredukció) között szignifikáns különbség volt az életkor, az abszolút fehérvérsejtszám és egyes számított értékek, így az NLR, a PLR, az MLR, valamint a Ca-125 értékek között.

Ezen szignifikáns különbségek ellenére, a ROC görbe analízis alapján csak néhány paraméter esetében lehetett optimális határértéket meghatározni. Azt találtuk, hogy a magasabb életkor szignifikánsan korrelál az inkomplett tumorredukció magasabb kockázatával, aminek határértéke 57,5 év. Emellett további változók optimális határértékeit is meg tudtuk határozni a műtét kimenetelére vonatkozóan, így az NLR esetében 3,362, az MLR-nél 0,305, a PLR-nél 199,371, és a Ca-125 esetén 169,15 kU/l. Ezen küszöbértékek felett tehát jelentősen megnő annak az esélye, hogy a primer debulking műtét során nem sikerül az optimális tumorredukció elérése.

Eredményeinket tovább elemezve, bináris logisztikus regresszió segítségével megállapítottuk, hogy a betegség stádiuma mellett az MLR [0,305-ös határértékkel (a szakirodalomban gyakran LMR-ként számítva: 3,28)] és a Ca-125 (169,15 kU/l-es határértékkel) szignifikáns prediktív értékkel bír az inkomplett tumorredukció előrejelzésében.

Eredményeink hasonlóak *Eo és munkatársai* által megfigyeltekkel, miszerint multivariáns logisztikus regresszióval az életkor, a Ca-125 és az LMR bizonyult a szuboptimális tumorredukció legerősebb előrejelzőjének, bár ők több különböző szövettani típusú petefészekrákos betegnél végezték a vizsgálatokat, amiknek alapvetően más a megjelenése, a sebészi kezelése, az adjuváns kezelése és a prognózisa is (59), míg a mi vizsgálatunkban csak a leggyakoribb előfordulású, high-grade szerózus epiteliális szövettani típusú betegek leleteit elemeztük.

Vizsgálatainkban végül a bináris logisztikus regresszió során kapott három paraméter (FIGO-stádium, preoperatív MLR és Ca-125) együttes alkalmazásával is végeztünk ROC görbe analízist, aminek eredményeként az AUC magasabbnak adódott, mint amikor ezeket a változókat külön-külön vizsgáltuk. Ennek alapján arra következtethetünk, hogy ezen paraméterek együttes alkalmazása további adatokkal szolgálhat a műtét kimenetelének becslésében.

A bináris logisztikus regresszió során kapott paraméterek szerint dichotomizált betegcsoportok progressziómentes és teljes túlélését is megvizsgáltuk Kaplan-Meier-analízis (log-rank teszt) segítségével, mely alapján mindhárom paraméter esetén szignifikáns különbség figyelhető meg a szerózus EOC-ban szenvedő betegek 5 éves PFS-ét és OS-ét tekintve: amennyiben a műtét előtti MLR > 0,305, a Ca-125 szint 169,15 kU/l feletti és a betegség előrehaladott stádiumú (FIGO III-IV), úgy a PFS és OS értékek kedvezőtlenebbek. Ezek az adatok összhangban vannak korábbi kutatások eredményével, amelyek szerint az alacsony LMR csökkent OS-t és PFS-t jelezhet előre, és korrelál malignus ascites és nyirokcsomó-metasztázisok jelenlétével, valamint a kemoterápiára való rezisztenciával (43–45).

5.2. A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata

A neutrofil granulociták a véráramban legnagyobb mennyiségben előforduló leukociták, amik a veleszületett immunrendszer részeként a gyulladásokkal és fertőzésekkel szemben a védelem első vonalát képezik (60,61). Rövid életű sejtek, a vérben keringő neutrofilek 6 órás élettartamuk után apoptózissal elpusztulnak (62). Polimorfonukleáris sejtek, amik karéjos, soklebenyű magot és jellegzetes citoplazmatikus granulumokat tartalmaznak. Ezekben az antigén elpusztítására alkalmas emésztőenzimek és egyéb antimikrobiális anyagok vannak. Egyik fő feladatuk a fagocitózis és az ennek során bekebelezett mikrobák elpusztítása (63). A mikroorganizmusok szervezetbe kerülése gyulladásos választ indukál, aminek hatására a neutrofilek a keringésből a szövetekbe áramlanak. Ott a neutrofil granulociták több útvonalon – úgymint fagocitózis, antimikrobiális anyagok felszabadítása és neutrofil extracelluláris csapda kialakítása – képesek elpusztítani a mikroorganizmusokat (61).

A neutrofil granulocitáknak a rosszindulatú daganatok elleni védekezésben is fontos szerepük lehet. Tumorellenes hatásuk több módon is érvényesülhet: a granulumaikból felszabaduló antimikrobiális és citotoxikus anyagok segítségével elpusztíthatják a daganatos sejteket, valamint egyes citokinek és kemokinek termelése révén más, a rák elleni védekezésben részt vevő sejteket is odavonhatnak. Reaktív oxigéngyökök termelésével közvetlenül elpusztíthatják a tumoros sejteket, valamint direkt kontaktus során azok apoptózisát is indukálhatják. A leghatékonyabb tumorellenes mechanizmusuk az antitest-függő sejtmediált citotoxicitás (61).

A monociták a neutrofilek és a limfociták után a harmadik leggyakoribb immunsejt-populációnak számítanak a perifériás vérben (64). A monociták a makrofágokkal és a

dendritikus sejtekkel együtt a mononukleáris fagociták közé tartoznak (65). Képződésük során a differenciálódó monociták a csontvelőt elhagyva a véráramba jutnak, ahol néhány napig keringenek. Egyes stimulusok hatására a vérpályából kilépve különböző szövetekben jelenhetnek meg, ahol véglegesen differenciált makrofágokká érnek (64). Legfőbb feladatuk a fagocitózis során a kórokozók elpusztítása, illetve biológiailag aktív mediátorok (pl. citokinek) termelése. Részt vesznek az antigén feldolgozásában és bemutatásában, valamint a tumorsejtek eliminálásában is (65).

A fagocitózis egy többlépcsős sejszintű folyamat, ami magában foglalja a célsejtek felismerését, azok bekebelezését és az ezt követő lizoszomális emésztést, aminek mindegyik lépése a fagociták és a célpontjaik közötti receptor-ligand kölcsönhatások által aprólékosan szabályozott (9).

A monociták és a neutrofil granulociták a veleszületett immunitás sejtjei, melyek fagocita funkciójának csökkenését számos betegség kapcsán megfigyelték. Kimutatták például, hogy a perifériás vérmintákból izolált monociták és neutrofil granulociták fagocitózis indexe szignifikánsan csökkent egészséges terhességben a nem terhesek értékeihez képest, azonban preeklampsziás terhességben a sejtek fagocita funkciója mindkét sejttypusnál még az egészséges terhességben mért értékeknél is alacsonyabb (36). Periodontitiszes betegek perifériás vérmintáiból izolált monociták és neutrofil granulociták fagocita funkcióját vizsgálva csökkent funkciót tapasztaltak az egészséges kontroll személyekhez képest (35). Bár a perifériás monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának módosulását más kórképekben is megfigyelték (pl. endometriózisban) (36,37), a szakirodalomban jelenleg korlátozott és sokszor ellentmondásos információ érhető el a témával kapcsolatban.

Kutatásunkban ezen immunsejtek fagocita funkcióját vizsgáltuk, az ovárium carcinoma patogenezisének és az immunrendszerrel való kapcsolatának jobb megismerése, valamint a műtéti ellátás hatásának felmérése céljából.

Ennek érdekében előrehaladott stádiumú, high-grade szerózus epiteliális petefészekrákban szenvedő betegeknél végeztük el kísérleteinket, és leírtuk a vizsgált sejtek fagocita funkcióját a primer citoreduktív műtét előtt és után. Eredményeink alapján megállapítható, hogy a petefészekrákos betegek perifériás monocitáinak és neutrofil granulocitáinak fagocita funkciója szignifikánsan csökkent az egészséges kontrollok hasonló sejtjeinek értékeihez képest. Ez egybevág azon szakirodalmi adatokkal, ahol emlőrákos betegek szintén perifériás vérmintáiból izolált monocitáinak fagocita funkcióját vizsgálták, és csökkent funkciót tapasztaltak egészséges kontroll személyek értékeihez képest. További

eredményként, az előrehaladott stádiumú emlőrákos betegek monocitánál a fagocita funkció csökkenés jelentősebb volt, leginkább azon betegeknél, akiknél már metasztázisok is kialakultak (66). Ezek alapján feltételezhető volt, hogy ovárium carcinoma esetében is változhat a monociták és/vagy a neutrofil granulociták fagocita funkciója a betegség progressziója során, ami a tumorsejtek elleni védekezést gyengítheti.

További vizsgálataink eredményei szerint a sejtek fagocita funkciója normalizálódik, amennyiben az EOC teljes sebészi eltávolítása megtörténik. Az ezzel kapcsolatos ellentmondásokra jó példa, hogy *Arsenijević és munkatársai* emlőrákos betegek perifériás monocitáit vizsgálva a preoperatív értékekhez képest csökkent fagocita funkciót tapasztaltak a műtéti kezelést követően (66). Kutatásuk során a kemoterápia ideje alatt további csökkenés volt tapasztalható a fagocitózis képességében, míg három hónappal az utolsó kemoterápiás ciklust követően a monociták fagocita funkciója növekedést mutatott, de még akkor is szignifikánsan alacsonyabb volt az egészséges kontrollok értékeihez képest (66).

Felmerült, hogy a hasnyitással járó műtéti beavatkozásnak önmagában, az alapbetegségtől függetlenül, hatása lehet a sejtek fagocita funkciójára, emiatt olyan betegek sejtjeit is vizsgáltuk, akik jóindulatú nőgyógyászati daganat miatt estek át hasnyitással járó műtéten (műtétes kontrollcsoport). Eredményeink alapján a műtéti beavatkozás nincs hatással a sejtek fagocita funkciójára, mivel a műtétes kontroll csoportban a műtét utáni vérmintákból származó monociták és neutrofilek fagocita funkciójában nem volt szignifikáns eltérés a műtét előtti értékekhez képest, továbbá nem volt szignifikáns különbség az egészséges kontroll személyek sejtjeinek értékeivel összehasonlítva sem.

Korábban már vizsgálták a daganatok hatását az egyes immunsejtek fagocitózisára, ami szerint az csökkent vagy nem változott a műtét alatt, illetve az azt követő napokban a műtét előtti értékekhez képest (67–69). Korábbi vizsgálatok eredményei alapján feltételeztük, hogy a petefészekrákos betegeknél a neutrofil granulociták és monociták fagocita funkciójában a teljes tumorredukciót követően megfigyelhető növekedés a malignus daganat teljes eltávolításának köszönhető, ami a daganat immunrendszerre gyakorolt, jelen esetben reverzibilis immunszuppresszáns hatását jelezheti.

Az elmúlt években világossá vált az összefüggés a petefészekrák kialakulása és progressziója, valamint az immunrendszer egyes elemeinél megfigyelt diszregulációja között (14). Az immunrendszer és a gyulladásos válasz fontos szerepet játszik a karcinogenezis különböző szakaszaiban, úgymint az iniciáció, az invázió, a propagáció és a metasztázis képzés során (70). Petefészek daganatos betegektől vett vérmintákból különböző

citokineket vizsgálva megállapították, hogy epitheliális ovárium carcinomás betegek Ca-125, IL-6, IL-7, IL-8, és IL-10 és transzformáló növekedési faktor (TGF)- β szérumszintjei szignifikánsan magasabbak az egészségesek, illetve jóindulatú petefészek daganatos betegek értékeinél (71,72).

Összességében feltételezhető, hogy a malignus daganatokat olyan szervszerű struktúraként kell értelmezni, amikben a tumoros és tumor-asszociált sejtek között összetett és sokszor kórosan szabályozott interakciók zajlanak (73). A petefészekrákkal összefüggésben megfigyelték, hogy a tumorsejtek különböző változásokat idézhetnek elő a tumor stromában, és azt egy tumor mikroenvironment („tumor microenvironment” – TME) néven ismert patológiás környezetté alakítják át (74,75), amelynek összetétele és az ott zajló kóros interakciók a malignus daganatok progressziójának egyik fő segítői (76). A TME főként endothelsejtekből, tumor-asszociált fibroblasztokból, adipocitákból (76,77) és különböző, főként malignómáknál megfigyelhető vagy módosult funkcióval bíró immunsejtekből áll, ideértve a myeloid eredetű szuppresszor sejteket, a természetes ölősejteket, a tumor-asszociált makrofágokat (TAM), a tumor-asszociált neutrofileket (TAN), valamint a tumort infiltráló limfocitákat (74–76).

A TME-n belüli kommunikációt citokinek, növekedési faktorok, gyulladáshoz vezető mediátorok és mátrixátalakító („remodelling”) enzimek csak egy-egy részletében ismert, interakciós hálózata kóros és komplex módon szabályozott (76). A rákos sejtek hatására számban és minőségben kórosan megváltozott epitheliális sejtek által szekretált gyulladáshoz vezető mediátorok tovább fokozzák a gyulladáshoz vezető környezet kialakulását, ami átprogramozhatja a környező sejteket úgy, hogy TME alakulhasson ki (76,77). A TME-t alkotó komponensek közvetlenül hozzájárulnak a tumor túléléséhez, elnyomva a tumorelles immunitást és elősegítve a tumor növekedését és a metasztázis képzést. Az immunszuppresszióban részt vevő citokinek közé tartoznak többek közt az IL-10, IL-6, a TGF- β , a vaszkuláris endotheliális növekedési faktor (VEGF), a prosztatahormon E-2, az IL-35, az IL-1, az IL-8 és egyes metalloproteáz enzimek is. Ennek eredményeként a TME optimális immunkörnyezetet teremt a tumorsejtek proliferációjához, melynek következtében később a betegség klinikai tünetei megjelenhetnek (10,74,75).

A makrofágok is fagocitózisra képes sejtek, amik szerepet játszanak a gyulladás folyamatában, a sebgyógyulásban és a szövetek regenerációjában (78). Feltételezhető, hogy a rákos daganatok hatással lehetnek a monocitákra (79), aminek eredményeként azok a tumorokat beszűrő TAM-okká differenciálódhatnak. A kórosan átalakult sejtek később epitheliális növekedési faktor és makrofág kolóniastimuláló faktor termelésén keresztül a

metasztázis képzést segítik elő, valamint angiogenezist fokozó, illetve immunszuppresszív funkcióval is bírnak (73). Megfigyelték, hogy a TAM-ok TME-ben való fokozott expressziója különböző malignus daganatok kedvezőtlenebb prognózisával korrelál (78) például az invazív emlőrák (80), méhnyakrák (81), follikuláris limfóma (82) vagy Hodgkin-limfóma (83) esetén. Az ún. M2 fenotípusú TAM-ok elősegítik a tumor túlélését azáltal, hogy növekedési faktorokat termelnek, elősegítik a vaszkularizációt és a tumorinváziót, valamint citokinek és kemokinek termelésén keresztül gátolják az adaptív immunválaszt is (84). A perifériás vérben lévő monociták tükrözhetik a TAM-ok jelenlétét (85), emellett kóros mennyiségben termelhetnek számos citokint (pl. IL-6, IL-10, IL-15), amivel a daganatok progresszióját segíthetik elő (47).

Monocitáknál olyan, a rákos sejtek okozta fenotípus-változást is megfigyeltek, ami az immunszuppresszív aktivitásuk fokozódásával járhat. Ezen monociták megjelenése a vérkeringésben, valamint azok kedvezőtlen prognózissal való összefüggése arra utal, hogy a sejtek tumor okozta „átprogramozása” szerepet játszhat annak túlélésében (64).

A monocitáknál/makrofágoknál tapasztaltakhoz hasonlóan arról is ismertek adatok, hogy a tumorszövet neutrofil granulocitákkal való beszűrtsége rosszabb prognózissal jár együtt, például bronchoalveoláris carcinoma (86), melanóma (87,88), vesesejtes carcinoma (89), fej-nyaki squamosus carcinoma (90) és hepatocelluláris carcinoma (91) esetén is. Ennek hátterében feltehetően a TME által termelt faktorok állnak, melyek a neutrofil granulociták TAN-okká történő alakítása révén fejtik ki hatásukat (61). A tumorsejtek a minőségi változáson túl a fokozottabb granulocita kolóniastimuláló faktor termelés miatt mennyiségi változást is okoznak (70). Az immunsejtek diszregulációjának komplexitását jellemzi, hogy a petefészekrákos betegek perifériás vérében keringő sejtek proinflammatorikus fenotípust mutatnak, azaz az egészséges állapothoz képest fokozottabb a reaktív oxigéngyök termelése és az adhézións molekulák expressziója is (92).

5.3. Új tudományos eredmények

5.3.1. *Preoperatív laborparaméterek prognosztikai értékének vizsgálata a primer citoreduktív műtét kimenetelére vonatkozóan*

- Az életkor, a műtét előtti perifériás vérmintából meghatározott fehérvérsejt-, neutrofil-, monocita- és trombocitaszám, az NLR, MLR, PLR és a Ca-125 értékek szignifikánsan magasabbak, míg a limfocitaszám és a PDW értékek szignifikánsan alacsonyabbak azoknál az előrehaladott petefészekrákos betegeknél, akiknél a primer műtét során nem sikerül az optimális tumorredukció elérése.
- ROC görbe analízis segítségével a Ca-125, az MLR, az NLR, a PLR és az életkor esetén optimális határértéket lehet meghatározni, ami segítheti az inkomplett tumorredukció kockázatának előrejelzését. A határértékek NLR esetében 3,362, az MLR-nél 0,305, a PLR-nél 199,371, a Ca-125 esetében pedig 169,15 kU/l.
- Bináris logisztikus regressziós modell alapján a stádium (FIGO III-IV), az MLR és a Ca-125 szignifikáns, független prediktív értékkel bír a primer debulking műtét kimenetelére vonatkozóan.

5.3.2. *A monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójának vizsgálata*

- Az előrehaladott stádiumú EOC betegek perifériás véréből izolált monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciója szignifikánsan csökkent az egészséges nők értékeihez képest.
- Az EOC teljes műtéti eltávolítása esetén a betegeknél megfigyelt csökkent fagocita funkció a 7. posztoperatív napra normalizálódik, és az egészséges nők értékeihez hasonló szintet ér el, mely alapján a tumor immunszuppresszáns hatása reverzibilisnek tűnik.
- A műtéti beavatkozásnak önmagában nincs hatása a monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciójára.

6. Összefoglalás

A petefészekrák prognózisát legerősebben meghatározó primer műtéti ellátás kimenetelének vizsgálata során azt találtuk, hogy az életkor, valamint a műtét előtt, a perifériás vérmintából meghatározott fehérvérsejt-, neutrofil-, monocita- és trombocitaszám, illetve az NLR, MLR, PLR és Ca-125 értékek szignifikánsan magasabbak, míg a limfocitaszám és a PDW érték szignifikánsan alacsonyabbak voltak azoknál a szerózus EOC-val érintett betegeknél, akiknél a primer debulking műtét szuboptimális eredményű volt. A ROC görbe analízis segítségével a Ca-125, MLR, NLR és PLR értékek, valamint az életkor esetén optimális határértékeket tudunk megbecsülni a műtét kimenetelének előrejelzésére vonatkozóan, melyek közül a bináris logisztikus regressziós modell alapján a stádium, az MLR és a Ca-125 szignifikáns, független prediktív értékkel bírt. Eredményeink jelentősége abban áll, hogy a vérvizsgálat egyszerű és olcsó eljárás, amely a műtét előtti rutin vizsgálatok során minden betegnél elvégzésre kerül. Következtetéseink önmagukban nem elegendőek a műtét kimenetelének pontos meghatározására, azonban egy többtényezős modell kidolgozásában szerepet játszhatnak, így a jövőben felhasználhatóak lehetnek a kedvezőtlenebb kimenetellel járó –, akár felesleges – műtéti beavatkozás előrejelzésének kidolgozásában, ezáltal az optimális elsővonalbeli kezelés kiválasztásában.

A fagocita funkciót vizsgáló kutatásunkban megállapítottuk, hogy a perifériás monociták és neutrofil granulociták fagocita funkciója csökkent előrehaladott stádiumú, high-grade szerózus EOC-ban szenvedő betegeknél az egészségesek értékeihez képest. A teljes tumorredukció után a sejtek fagocita funkciója szignifikáns növekedést mutat, ami az egészséges kontrollokéhoz hasonló szintre emelkedik. Tekintettel arra, hogy a műtétes kontrollesoportban nem volt szignifikáns különbség a monociták és a neutrofil granulociták műtét előtti és utáni fagocita funkciója között, és az egészséges kontrollokhoz viszonyítva sem volt eltérés, arra következtethetünk, hogy a fagocita funkcióban bekövetkező változások nem önmagában a sebészeti beavatkozás következményei, hanem a petefészekrák hatása lehet. A primeren végzett, teljes citoreduktív műtét után megfigyelt fagocita funkció normalizálódás alapján feltételezhetjük, hogy a high-grade szerózus EOC és/vagy annak mikrokozonyozete olyan faktorokat termelhet, melyek a perifériás monociták és neutrofil granulociták fagocita funkcióját csökkentik, a tumor teljes műtéti eltávolítása után ezen faktorok termelődése feltehetően csökken vagy megszűnik. Eredményeink kiemelik a műtéti ellátás minőségének fontosságát, mivel a petefészekrák komplett sebészi eltávolítása miatti kedvezőbb prognózisban szerepet játszhat annak immunológiai hatása is.

Summary

In our study of the outcome of primary surgical treatment, which is the strongest determinant of ovarian cancer prognosis, we found that age, as well as preoperative white blood cell count, neutrophil count, monocyte count, and platelet count from peripheral blood samples, along with NLR, MLR, PLR, and Ca-125 values, were significantly higher, while lymphocyte count and PDW values were significantly lower in patients with serous EOC who had suboptimal outcomes from primary debulking surgery. Using ROC curve analysis, we were able to estimate optimal cut-off values for Ca-125, MLR, NLR, and PLR, as well as age, to predict surgical outcomes. Among these, stage, MLR, and Ca-125 had significant independent predictive value based on a binary logistic regression model. The significance of our results lies in the fact that blood tests are simple and inexpensive procedures performed on all patients during preoperative routine examinations. Although our conclusions alone are insufficient for accurately determining surgical outcomes, they may play a role in developing a multifactorial model to predict and potentially avoid unnecessary or unfavorable surgical interventions, and in determining the optimal first-line treatment strategy.

In our research on phagocytic function, we found that the phagocytic function of peripheral monocytes and neutrophil granulocytes is reduced in patients with advanced-stage, high-grade serous EOC compared to healthy controls. After complete tumor reduction, the phagocytic function of these cells shows a significant increase, reaching levels similar to those of healthy controls. Since there was no significant difference in the pre- and postoperative phagocytic function of monocytes and neutrophil granulocytes in the surgical control group and no difference compared to healthy controls, we can conclude that changes in phagocytic function are not solely a consequence of surgical intervention, but may be an effect of ovarian cancer. Based on the normalization of phagocytic function observed after complete primary cytoreductive surgery, we hypothesize that high-grade serous EOC and/or its microenvironment may produce factors that reduce the phagocytic function of peripheral monocytes and neutrophil granulocytes, and that the production of these factors likely decreases or ceases after complete surgical removal of the tumor. Our results highlight the importance of the quality of surgical care, as the immunological impact of complete surgical removal of ovarian cancer may contribute to a more favorable prognosis.

7. Irodalomjegyzék

7.1. Hivatkozott közlemények jegyzéke

- (1) Jiang, Y.; Wang, C.; Zhou, S. Targeting Tumor Microenvironment in Ovarian Cancer: Premise and Promise. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer* 2020, 1873 (2), 188361. <https://doi.org/10.1016/j.bbcan.2020.188361>.
- (2) Sung, H.; Ferlay, J.; Siegel, R. L.; Laversanne, M.; Soerjomataram, I.; Jemal, A.; Bray, F. 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. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- (3) Matulonis, U. A.; Sood, A. K.; Fallowfield, L.; Howitt, B. E.; Sehouli, J.; Karlan, B. Y. Ovarian Cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2016, 2 (1), 16061. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61>.
- (4) Kuroki, L.; Guntupalli, S. R. Treatment of Epithelial Ovarian Cancer. *BMJ* 2020, 371. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3773>.
- (5) Lheureux, S.; Gourley, C.; Vergote, I.; Oza, A. M. Epithelial Ovarian Cancer. *The Lancet* 2019, 393 (10177), 1240–1253. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2).
- (6) Song, Y. J. Prediction of Optimal Debulking Surgery in Ovarian Cancer. *Gland Surg* 2021, 10 (3), 1173–1181. <https://doi.org/10.21037/gs-2019-ursoc-08>.
- (7) Kobal, B.; Noventa, M.; Cvjeticanin, B.; Barbic, M.; Meglic, L.; Herzog, M.; Bordi, G.; Vitagliano, A.; Saccardi, C.; Skof, E. Primary Debulking Surgery versus Primary Neoadjuvant Chemotherapy for High Grade Advanced Stage Ovarian Cancer: Comparison of Survivals. *Radiol Oncol* 2018, 52 (3), 307–319. <https://doi.org/doi:10.2478/raon-2018-0030>.
- (8) Charbonneau, B.; Goode, E. L.; Kalli, K. R.; Knutson, K. L.; DeRycke, M. S. The Immune System in the Pathogenesis of Ovarian Cancer. *Crit Rev Immunol* 2013, 33 (2), 137–164. <https://doi.org/10.1615/CritRevImmunol.2013006813>.
- (9) Feng, M.; Jiang, W.; Kim, B. Y. S.; Zhang, C. C.; Fu, Y.-X.; Weissman, I. L. Phagocytosis Checkpoints as New Targets for Cancer Immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2019, 19 (10), 568–586. <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0183-z>.

- (10) Kumarasamy, C.; Sabarimurugan, S.; Madurantakam, R. M.; Lakhotiya, K.; Samiappan, S.; Baxi, S.; Nachimuthu, R.; Gothandam, K. M.; Jayaraj, R. Prognostic Significance of Blood Inflammatory Biomarkers NLR, PLR, and LMR in Cancer—A Protocol for Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine* 2019, 98 (24), e14834. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000014834>.
- (11) Siegel, R. L.; Miller, K. D.; Wagle, N. S.; Jemal, A. Cancer Statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023, 73 (1), 17–48. <https://doi.org/https://doi.org/10.3322/caac.21763>.
- (12) Berek, J. S.; Renz, M.; Kehoe, S.; Kumar, L.; Friedlander, M. Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: 2021 Update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2021, 155 (S1), 61–85. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/ijgo.13878>.
- (13) De Leo, A.; Santini, D.; Ceccarelli, C.; Santandrea, G.; Palicelli, A.; Acquaviva, G.; Chiarucci, F.; Rosini, F.; Ravegnini, G.; Pession, A.; Turchetti, D.; Zamagni, C.; Perrone, A. M.; De Iaco, P.; Tallini, G.; de Biase, D. What Is New on Ovarian Carcinoma: Integrated Morphologic and Molecular Analysis Following the New 2020 World Health Organization Classification of Female Genital Tumors. *Diagnostics* 2021, 11 (4). <https://doi.org/10.3390/diagnostics11040697>.
- (14) Hartnett, E. G.; Knight, J.; Radolec, M.; Buckanovich, R. J.; Edwards, R. P.; Vlad, A. M. Immunotherapy Advances for Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2020, 12 (12), 3733. <https://doi.org/10.3390/cancers12123733>.
- (15) Fathalla, M. F. INCESSANT OVULATION—A FACTOR IN OVARIAN NEOPLASIA ? *The Lancet* 1971, 298 (7716), 163. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(71\)92335-X](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(71)92335-X).
- (16) Saad, A. F.; Hu, W.; Sood, A. K. Microenvironment and Pathogenesis of Epithelial Ovarian Cancer. *Horm Cancer* 2010, 1 (6), 277–290. <https://doi.org/10.1007/s12672-010-0054-2>.
- (17) Ness, R. B.; Cottreau, C. Possible Role of Ovarian Epithelial Inflammation in Ovarian Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 1999, 91 (17), 1459–1467. <https://doi.org/10.1093/jnci/91.17.1459>.

- (18) Whittmore, A. S.; Harris, R.; Itnyre, J.; Group, the C. O. C. Characteristics Relating to Ovarian Cancer Risk: Collaborative Analysis of 12 US Case -Control Studies: II. Invasive Epithelial Ovarian Cancers in White Women. *Am J Epidemiol* 1992, 136 (10), 1184–1203. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116427>.
- (19) Riman, T.; Dickman, P. W.; Nilsson, S.; Correia, N.; Nordlinder, H.; Magnusson, C. M.; Persson, I. R. Risk Factors for Invasive Epithelial Ovarian Cancer: Results from a Swedish Case-Control Study. *Am J Epidemiol* 2002, 156 (4), 363–373. <https://doi.org/10.1093/aje/kwf048>.
- (20) Prat, J.; D’Angelo, E.; Espinosa, I. Ovarian Carcinomas: At Least Five Different Diseases with Distinct Histological Features and Molecular Genetics. *Hum Pathol* 2018, 80, 11–27. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.humpath.2018.06.018>.
- (21) Köbel, M.; Kang, E. Y. The Evolution of Ovarian Carcinoma Subclassification. *Cancers (Basel)* 2022, 14 (2). <https://doi.org/10.3390/cancers14020416>.
- (22) Schorge, J. O.; Bregar, A. J.; Durfee, J.; Berkowitz, R. S. Meigs to Modern Times: The Evolution of Debulking Surgery in Advanced Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2018, 149 (3), 447–454. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.03.001>.
- (23) Kurnit, K. C.; Fleming, G. F.; Lengyel, E. Updates and New Options in Advanced Epithelial Ovarian Cancer Treatment. *Obstetrics & Gynecology* 2021, 137 (1).
- (24) Feng, L.; Liao, S.; Li, L. Preoperative Serum Levels of HE4 and CA125 Predict Primary Optimal Cytoreduction in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Preliminary Model Study. *J Ovarian Res* 2020, 13 (1), 17. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-0614-1>.
- (25) Bristow, R. E.; Duska, L. R.; Lambrou, N. C.; Fishman, E. K.; O’Neill, M. J.; Trimble, E. L.; Montz, F. J. A Model for Predicting Surgical Outcome in Patients with Advanced Ovarian Carcinoma Using Computed Tomography. *Cancer* 2000, 89 (7), 1532–1540. [https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20001001\)89:7<1532::AID-CNCR17>3.0.CO;2-A](https://doi.org/https://doi.org/10.1002/1097-0142(20001001)89:7<1532::AID-CNCR17>3.0.CO;2-A).
- (26) Janco, J. M. T.; Glaser, G.; Kim, B.; McGree, M. E.; Weaver, A. L.; Cliby, W. A.; Dowdy, S. C.; Bakkum-Gamez, J. N. Development of a Prediction Model for

- Residual Disease in Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2015, 138 (1), 70–77. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.04.013>.
- (27) Suidan, R. S.; Ramirez, P. T.; Sarasohn, D. M.; Teitcher, J. B.; Iyer, R. B.; Zhou, Q.; Iasonos, A.; Denesopolis, J.; Zivanovic, O.; Long Roche, K. C.; Sonoda, Y.; Coleman, R. L.; Abu-Rustum, N. R.; Hricak, H.; Chi, D. S. A Multicenter Assessment of the Ability of Preoperative Computed Tomography Scan and CA-125 to Predict Gross Residual Disease at Primary Debulking for Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Gynecol Oncol* 2017, 145 (1), 27–31. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.02.020>.
- (28) Chang, S.-J.; Bristow, R. E.; Chi, D. S.; Cliby, W. A. Role of Aggressive Surgical Cytoreduction in Advanced Ovarian Cancer. *J Gynecol Oncol* 2015, 26 (4), 336–342.
- (29) Hanahan, D.; Weinberg, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell* 2011, 144 (5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>.
- (30) Liu, Y.; Cao, X. Immunosuppressive Cells in Tumor Immune Escape and Metastasis. *J Mol Med* 2016, 94 (5), 509–522. <https://doi.org/10.1007/s00109-015-1376-x>.
- (31) Chimal-Ramírez, G. K.; Espinoza-Sánchez, N. A.; Fuentes-Pananá, E. M. Protumor Activities of the Immune Response: Insights in the Mechanisms of Immunological Shift, Oncotraining, and Oncopromotion. *J Oncol* 2013, 2013, 835956. <https://doi.org/10.1155/2013/835956>.
- (32) McDonald, D. R.; Levy, O. 3 - Innate Immunity. In *Clinical Immunology* (Fifth Edition); Rich, R. R., Fleisher, T. A., Shearer, W. T., Schroeder, H. W., Frew, A. J., Weyand, C. M., Eds.; Elsevier: London, 2019; pp 39-53.e1. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6896-6.00003-X>.
- (33) Stuart, L. M.; Ezekowitz, R. A. B. Phagocytosis. *Immunity* 2005, 22 (5), 539–550. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.05.002>.
- (34) Lecoultre, M.; Dutoit, V.; Walker, P. R. Phagocytic Function of Tumor-Associated Macrophages as a Key Determinant of Tumor Progression Control: A Review. *J Immunother Cancer* 2020, 8 (2), e001408. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001408>.

- (35) Carneiro, V. M. A.; Bezerra, A. C. B.; Guimarães, M. do C. M.; Muniz-Junqueira, M. I. Decreased Phagocytic Function in Neutrophils and Monocytes from Peripheral Blood in Periodontal Disease. *Journal of Applied Oral Science* 2012, 20 (5), 503–509. <https://doi.org/10.1590/S1678-77572012000500002>.
- (36) Lampé, R.; Kövér, Á.; Szűcs, S.; Pál, L.; Árnýas, E.; Ádány, R.; Póka, R. Phagocytic Index of Neutrophil Granulocytes and Monocytes in Healthy and Preeclamptic Pregnancy. *J Reprod Immunol* 2015, 107, 26–30. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2014.11.001>.
- (37) Lukács, L.; Kovács, A. R.; Pál, L.; Szűcs, S.; Kövér, Á.; Lampé, R. Phagocyte Function of Peripheral Neutrophil Granulocytes and Monocytes in Endometriosis before and after Surgery. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2021, 50 (4). <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101796>.
- (38) Toaima, N. N.; El-Owaidy, R. H.; Zaki, D. L.; Eldin, L. B. Infections in Children with Simple Obesity: The Relation to Phagocytic Function and Serum Leptin. *J Infect Public Health* 2019, 12 (1), 57–61. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2018.08.007>.
- (39) BØYUM, A. Isolation of Lymphocytes, Granulocytes and Macrophages. *Scand J Immunol* 1976, 5 (s5), 9–15. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1976.tb03851.x>.
- (40) Hed, J.; Hallden, G.; Johansson, S. G. O.; Larsson, P. The Use of Fluorescence Quenching in Flow Cytometry to Measure the Attachment and Ingestion Phases in Phagocytosis in Peripheral Blood without Prior Cell Separation. *J Immunol Methods* 1987, 101 (1), 119–125. [https://doi.org/10.1016/0022-1759\(87\)90224-9](https://doi.org/10.1016/0022-1759(87)90224-9).
- (41) Vrsalovic, M.; Vrsalovic, M. M.; Presecki, A. V.; Lukac, J. Modulating Role of Alcohol and Acetaldehyde on Neutrophil and Monocyte Functions In Vitro. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007, 50 (4), 462–465. <https://doi.org/10.1097/FJC.0b013e31812378fb>.
- (42) Busetto, S.; Trevisan, E.; Patriarca, P.; Menegazzi, R. A Single-Step, Sensitive Flow Cytometric Assay for the Simultaneous Assessment of Membrane-Bound and Ingested *Candida Albicans* in Phagocytosing Neutrophils. *Cytometry* 2004, 58A (2), 201–206. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.20014>.

- (43) El Bairi, K.; Al Jarroudi, O.; Afqir, S. Inexpensive Systemic Inflammatory Biomarkers in Ovarian Cancer: An Umbrella Systematic Review of 17 Prognostic Meta-Analyses. *Front Oncol* 2021, 11. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.694821>.
- (44) Gong, J.; Jiang, H.; Shu, C.; Hu, M.; Huang, Y.; Liu, Q.; Li, R. Prognostic Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis. *J Ovarian Res* 2019, 12 (1), 51. <https://doi.org/10.1186/s13048-019-0527-z>.
- (45) Lu, C.; Zhou, L.; Ouyang, J.; Yang, H. Prognostic Value of Lymphocyte-to-Monocyte Ratio in Ovarian Cancer. *Medicine* 2019, 98 (24), e15876. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015876>.
- (46) Yin, X.; Wu, L.; Yang, H.; Yang, H. Prognostic Significance of Neutrophil–Lymphocyte Ratio (NLR) in Patients with Ovarian Cancer. *Medicine* 2019, 98 (45), e17475. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017475>.
- (47) Zhu, J.; Liu, C.; Wang, L.; Zhong, M.; Tang, H.; Wang, H. Peripheral Blood Lymphocyte-to-Monocyte Ratio as a Prognostic Factor in Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Multicenter Retrospective Study. *J Cancer* 2017, 8 (5), 737–743. <https://doi.org/10.7150/jca.17668>.
- (48) Zhao, Z.; Zhao, X.; Lu, J.; Xue, J.; Liu, P.; Mao, H. Prognostic Roles of Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio in Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Retrospective Studies. *Arch Gynecol Obstet* 2018, 297 (4), 849–857. <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4678-8>.
- (49) Zhu, Y.; Zhou, S.; Liu, Y.; Zhai, L.; Sun, X. Prognostic Value of Systemic Inflammatory Markers in Ovarian Cancer: A PRISMA-Compliant Meta-Analysis and Systematic Review. *BMC Cancer* 2018, 18 (1), 443. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4318-5>.
- (50) Miao, Y.; Yan, Q.; Li, S.; Li, B.; Feng, Y. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio Are Predictive of Chemotherapeutic Response and Prognosis in Epithelial Ovarian Cancer Patients Treated with Platinum-Based Chemotherapy. *Cancer Biomarkers* 2016, 17 (1), 33–40. <https://doi.org/10.3233/CBM-160614>.
- (51) Laios, A.; Gryparis, A.; DeJong, D.; Hutson, R.; Theophilou, G.; Leach, C. Predicting Complete Cytoreduction for Advanced Ovarian Cancer Patients Using

- Nearest-Neighbor Models. *J Ovarian Res* 2020, 13 (1), 117.
<https://doi.org/10.1186/s13048-020-00700-0>.
- (52) Querleu, D.; Planchamp, F.; Chiva, L.; Fotopoulou, C.; Barton, D.; Cibula, D.; Aletti, G.; Carinelli, S.; Creutzberg, C.; Davidson, B.; Harter, P.; Lundvall, L.; Marth, C.; Morice, P.; Rafii, A.; Ray-Coquard, I.; Rockall, A.; Sessa, C.; van der Zee, A.; Vergote, I.; duBois, A. European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) Guidelines for Ovarian Cancer Surgery. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2017, 27 (7), 1534–1542.
<https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001041>.
- (53) Coleridge, S. L.; Bryant, A.; Kehoe, S.; Morrison, J. Neoadjuvant Chemotherapy before Surgery versus Surgery Followed by Chemotherapy for Initial Treatment in Advanced Ovarian Epithelial Cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, 2021 (7). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005343.pub6>.
- (54) Chi, D. S.; Eisenhauer, E. L.; Zivanovic, O.; Sonoda, Y.; Abu-Rustum, N. R.; Levine, D. A.; Guile, M. W.; Bristow, R. E.; Aghajanian, C.; Barakat, R. R. Improved Progression-Free and Overall Survival in Advanced Ovarian Cancer as a Result of a Change in Surgical Paradigm. *Gynecol Oncol* 2009, 114 (1), 26–31.
<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.018>.
- (55) Wang, D.; Zhang, G.; Peng, C.; Shi, Y.; Shi, X. Choosing the Right Timing for Interval Debulking Surgery and Perioperative Chemotherapy May Improve the Prognosis of Advanced Epithelial Ovarian Cancer: A Retrospective Study. *J Ovarian Res* 2021, 14 (1), 49. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00801-4>.
- (56) Fotopoulou, C.; Concin, N.; Planchamp, F.; Morice, P.; Vergote, I.; du Bois, A.; Querleu, D. Quality Indicators for Advanced Ovarian Cancer Surgery from the European Society of Gynaecological Oncology (ESGO): 2020 Update. *International Journal of Gynecologic Cancer* 2020, 30 (4), 436–440.
<https://doi.org/10.1136/ijgc-2020-001248>.
- (57) Gu, Y.; Qin, M.; Jin, Y.; Zuo, J.; Li, N.; Bian, C.; Zhang, Y.; Li, R.; Wu, Y.; Wang, C.; Zhang, K.; Yue, Y.; Wu, L.; Pan, L. A Prediction Model for Optimal Primary Debulking Surgery Based on Preoperative Computed Tomography Scans and Clinical Factors in Patients With Advanced Ovarian Cancer: A Multicenter

- Retrospective Cohort Study. *Front Oncol* 2021, 10.
<https://doi.org/10.3389/fonc.2020.611617>.
- (58) Piedimonte, S.; Erdman, L.; So, D.; Bernardini, M. Q.; Ferguson, S. E.; Laframboise, S.; Bouchard Fortier, G.; Cybulska, P.; May, T.; Hogen, L. Using a Machine Learning Algorithm to Predict Outcome of Primary Cytoreductive Surgery in Advanced Ovarian Cancer. *J Surg Oncol* 2023, 127 (3), 465–472.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jso.27137>.
- (59) Eo, W.; Kim, H.-B.; Lee, Y. J.; Suh, D. S.; Kim, K. H.; Kim, H. Preoperative Lymphocyte-Monocyte Ratio Is a Predictor of Suboptimal Cytoreduction in Stage III-IV Epithelial Ovarian Cancer. *J Cancer* 2016, 7 (13), 1772–1779.
<https://doi.org/10.7150/jca.15724>.
- (60) Castaño, M.; Tomás-Pérez, S.; González-Cantó, E.; Aghababayan, C.; Mascarós-Martínez, A.; Santonja, N.; Herreros-Pomares, A.; Oto, J.; Medina, P.; Götte, M.; Mc Cormack, B. A.; Mari-Alexandre, J.; Gilabert-Estellés, J. Neutrophil Extracellular Traps and Cancer: Trapping Our Attention with Their Involvement in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci* 2023, 24 (6). <https://doi.org/10.3390/ijms24065995>.
- (61) Uribe-Querol, E.; Rosales, C. Neutrophils in Cancer: Two Sides of the Same Coin. *J Immunol Res* 2015, 2015, 983698. <https://doi.org/10.1155/2015/983698>.
- (62) Beutler, B. Innate Immunity: An Overview. *Mol Immunol* 2004, 40 (12), 845–859.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.molimm.2003.10.005>.
- (63) McKenna, E.; Mhaonaigh, A. U.; Wubben, R.; Dwivedi, A.; Hurley, T.; Kelly, L. A.; Stevenson, N. J.; Little, M. A.; Molloy, E. J. Neutrophils: Need for Standardized Nomenclature. *Front Immunol* 2021, 12.
- (64) Kiss, M.; Caro, A. A.; Raes, G.; Laoui, D. Systemic Reprogramming of Monocytes in Cancer. *Front Oncol* 2020, 10. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.01399>.
- (65) Dale, D. C.; Boxer, L.; Liles, W. C. The Phagocytes: Neutrophils and Monocytes. *Blood* 2008, 112 (4), 935–945. <https://doi.org/https://doi.org/10.1182/blood-2007-12-077917>.
- (66) Arsenijevic, N.; Baskic, D.; Popovic, S.; Ristić, P.; Aćimović, L. Preliminary Study of Mononuclear Phagocytosis during Breast Cancer Therapy. *J BUON* 2005, 10, 105–109.

- (67) El-Maallem, H.; Fletcher, J. Effects of Surgery on Neutrophil Granulocyte Function. *Infect Immun* 1981, 32 (1), 38–41. <https://doi.org/10.1128/iai.32.1.38-41.1981>.
- (68) KHAN, F. A.; KAMAL, R. S.; MITHANI, C. H.; KHURSHID, M. Effect of General Anaesthesia and Surgery on Neutrophil Function. *Anaesthesia* 1995, 50 (9), 769–775. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1995.tb06137.x>.
- (69) van Dijk, W. C.; Verbrugh, H. A.; van Rijswijk, R. E. N.; Vos, A.; Verhoef, J. Neutrophil Function, Serum Opsonic Activity, and Delayed Hypersensitivity in Surgical Patients. *Surgery* 1982, 92 (1), 21–29. <https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606082902197>.
- (70) Abu-Shawer, O.; Abu-Shawer, M.; Hirmas, N.; Alhourri, A.; Massad, A.; Alsibai, B.; Sultan, H.; Hammo, H.; Souleiman, M.; Shebli, Y.; Al-Hussaini, M. Hematologic Markers of Distant Metastases and Poor Prognosis in Gynecological Cancers. *BMC Cancer* 2019, 19 (1), 141. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5326-9>.
- (71) Coosemans, A.; Decoene, J.; Baert, T.; Laenen, A.; Kasran, A.; Verschuere, T.; Seys, S.; Vergote, I. Immunosuppressive Parameters in Serum of Ovarian Cancer Patients Change during the Disease Course. *Oncoimmunology* 2016, 5 (4), e1111505. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2015.1111505>.
- (72) Lambeck, A. J. A.; Crijns, A. P. G.; Leffers, N.; Sluiter, W. J.; ten Hoor, K. A.; Braid, M.; van der Zee, A. G. J.; Daemen, T.; Nijman, H. W.; Kast, W. M. Serum Cytokine Profiling as a Diagnostic and Prognostic Tool in Ovarian Cancer: A Potential Role for Interleukin 7. *Clinical Cancer Research* 2007, 13 (8), 2385–2391. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-06-1828>.
- (73) Laoui, D.; Van Overmeire, E.; Movahedi, K.; Van den Bossche, J.; Schouppe, E.; Mommer, C.; Nikolaou, A.; Morias, Y.; De Baetselier, P.; Van Ginderachter, J. A. Mononuclear Phagocyte Heterogeneity in Cancer: Different Subsets and Activation States Reaching out at the Tumor Site. *Immunobiology* 2011, 216 (11), 1192–1202. <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2011.06.007>.
- (74) Nwani, N.; Sima, L.; Nieves-Neira, W.; Matei, D. Targeting the Microenvironment in High Grade Serous Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2018, 10 (8), 266. <https://doi.org/10.3390/cancers10080266>.

- (75) Rodriguez, G.; Galpin, K.; McCloskey, C.; Vanderhyden, B. The Tumor Microenvironment of Epithelial Ovarian Cancer and Its Influence on Response to Immunotherapy. *Cancers (Basel)* 2018, 10 (8), 242. <https://doi.org/10.3390/cancers10080242>.
- (76) Macpherson, A. M.; Barry, S. C.; Ricciardelli, C.; Oehler, M. K. Epithelial Ovarian Cancer and the Immune System: Biology, Interactions, Challenges and Potential Advances for Immunotherapy. *J Clin Med* 2020, 9 (9). <https://doi.org/10.3390/jcm9092967>.
- (77) Savant, S.; Sriramkumar, S.; O'Hagan, H. The Role of Inflammation and Inflammatory Mediators in the Development, Progression, Metastasis, and Chemoresistance of Epithelial Ovarian Cancer. *Cancers (Basel)* 2018, 10 (8), 251. <https://doi.org/10.3390/cancers10080251>.
- (78) Luo, Z.; Wang, Q.; Lau, W. B.; Lau, B.; Xu, L.; Zhao, L.; Yang, H.; Feng, M.; Xuan, Y.; Yang, Y.; Lei, L.; Wang, C.; Yi, T.; Zhao, X.; Wei, Y.; Zhou, S. Tumor Microenvironment: The Culprit for Ovarian Cancer Metastasis? *Cancer Lett* 2016, 377 (2), 174–182. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2016.04.038>.
- (79) Dymicka-Piekarska, V.; Koper-Lenkiewicz, O. M.; Zińczuk, J.; Kratz, E.; Kamińska, J. Inflammatory Cell-Associated Tumors. Not Only Macrophages (TAMs), Fibroblasts (TAFs) and Neutrophils (TANs) Can Infiltrate the Tumor Microenvironment. The Unique Role of Tumor Associated Platelets (TAPs). *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2021, 70 (6), 1497–1510. <https://doi.org/10.1007/s00262-020-02758-7>.
- (80) Leek, R. D.; Lewis, C. E.; Whitehouse, R.; Greenall, M.; Clarke, J.; Harris, A. L. Association of Macrophage Infiltration with Angiogenesis and Prognosis in Invasive Breast Carcinoma. *Cancer Res* 1996, 56 (20), 4625–4629.
- (81) Bingle, L.; Brown, N. J.; Lewis, C. E. The Role of Tumour-Associated Macrophages in Tumour Progression: Implications for New Anticancer Therapies. *J Pathol* 2002, 196 (3), 254–265. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/path.1027>.
- (82) Farinha, P.; Masoudi, H.; Skinnider, B. F.; Shumansky, K.; Spinelli, J. J.; Gill, K.; Klasa, R.; Voss, N.; Connors, J. M.; Gascoyne, R. D. Analysis of Multiple Biomarkers Shows That Lymphoma-Associated Macrophage (LAM) Content Is an

- Independent Predictor of Survival in Follicular Lymphoma (FL). *Blood* 2005, 106 (6), 2169–2174. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1565>.
- (83) Steidl, C.; Lee, T.; Shah, S. P.; Farinha, P.; Han, G.; Nayar, T.; Delaney, A.; Jones, S. J.; Iqbal, J.; Weisenburger, D. D.; Bast, M. A.; Rosenwald, A.; Muller-Hermelink, H.-K.; Rimsza, L. M.; Campo, E.; Delabie, J.; Braziel, R. M.; Cook, J. R.; Tubbs, R. R.; Jaffe, E. S.; Lenz, G.; Connors, J. M.; Staudt, L. M.; Chan, W. C.; Gascoyne, R. D. Tumor-Associated Macrophages and Survival in Classic Hodgkin's Lymphoma. *New England Journal of Medicine* 2010, 362 (10), 875–885. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905680>.
- (84) Lin, Y.; Xu, J.; Lan, H. Tumor-Associated Macrophages in Tumor Metastasis: Biological Roles and Clinical Therapeutic Applications. *J Hematol Oncol* 2019, 12 (1), 76. <https://doi.org/10.1186/s13045-019-0760-3>.
- (85) Eo, W. K.; Chang, H. J.; Kwon, S. H.; Koh, S. B.; Kim, Y. O.; Ji, Y. Il; Kim, H.-B.; Lee, J. Y.; Suh, D. S.; Kim, K. H.; Chang, I. J.; Kim, H. Y.; Chang, S. C. The Lymphocyte-Monocyte Ratio Predicts Patient Survival and Aggressiveness of Ovarian Cancer. *J Cancer* 2016, 7 (3), 289–296. <https://doi.org/10.7150/jca.13432>.
- (86) Wislez, M.; Rabbe, N.; Marchal, J.; Milleron, B.; Crestani, B.; Mayaud, C.; Antoine, M.; Soler, P.; Cadranel, J. Hepatocyte Growth Factor Production by Neutrophils Infiltrating Bronchioloalveolar Subtype Pulmonary Adenocarcinoma: Role in Tumor Progression and Death. *Cancer Res* 2003, 63 (6), 1405–1412.
- (87) Schmidt, H.; Bastholt, L.; Geertsen, P.; Christensen, I. J.; Larsen, S.; Gehl, J.; von der Maase, H. Elevated Neutrophil and Monocyte Counts in Peripheral Blood Are Associated with Poor Survival in Patients with Metastatic Melanoma: A Prognostic Model. *Br J Cancer* 2005, 93 (3), 273–278. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6602702>.
- (88) Jensen, T. O.; Schmidt, H.; Møller, H. J.; Donskov, F.; Høyer, M.; Sjoegren, P.; Christensen, I. J.; Steiniche, T. Intratumoral Neutrophils and Plasmacytoid Dendritic Cells Indicate Poor Prognosis and Are Associated with PSTAT3 Expression in AJCC Stage I/II Melanoma. *Cancer* 2012, 118 (9), 2476–2485. <https://doi.org/10.1002/cncr.26511>.
- (89) Jensen, H. K.; Donskov, F.; Marcussen, N.; Nordmark, M.; Lundbeck, F.; von der Maase, H. Presence of Intratumoral Neutrophils Is an Independent Prognostic

Factor in Localized Renal Cell Carcinoma. *Journal of Clinical Oncology* 2009, 27 (28), 4709–4717. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.18.9498>.

- (90) Trellakis, S.; Farjah, H.; Bruderek, K.; Dumitru, C. A.; Hoffmann, T. K.; Lang, S.; Brandau, S. Peripheral Blood Neutrophil Granulocytes from Patients with Head and Neck Squamous Cell Carcinoma Functionally Differ from Their Counterparts in Healthy Donors. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011, 24 (3), 683–693. <https://doi.org/10.1177/039463201102400314>.
- (91) Kuang, D.-M.; Zhao, Q.; Wu, Y.; Peng, C.; Wang, J.; Xu, Z.; Yin, X.-Y.; Zheng, L. Peritumoral Neutrophils Link Inflammatory Response to Disease Progression by Fostering Angiogenesis in Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatol* 2011, 54 (5), 948–955. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.08.041>.
- (92) Mayer, C.; Darb-Esfahani, S.; Meyer, A.-S.; Hübner, K.; Rom, J.; Sohn, C.; Braicu, I.; Sehouli, J.; Hänsch, G. M.; Gaida, M. M. Neutrophil Granulocytes in Ovarian Cancer - Induction of Epithelial-To-Mesenchymal-Transition and Tumor Cell Migration. *J Cancer* 2016, 7 (5), 546–554. <https://doi.org/10.7150/jca.14169>.

7.2. Saját közlemények jegyzéke



**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/139/2024.PL
Tárgy: PhD Publikációs Lista

Jelölt: Kovács Anna Rebeka
Doktori Iskola: Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola
MTMT azonosító: 10064234

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Kovács, A. R.**, Sulina, A., Kovács, K. S., Lukács, L., Török, P., Lampé, R.: Prognostic Significance of Preoperative NLR, MLR, and PLR Values in Predicting the Outcome of Primary Cytoreductive Surgery in Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Diagnostics*. 13 (13), 1-13, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics13132268>
IF: 3.6 (2022)
2. **Kovács, A. R.**, Lukács, L., Pál, L., Szűcs, S., Kovács, K. S., Lampé, R.: Recovery of the Decreased Phagocytic Function of Peripheral Monocytes and Neutrophil Granulocytes following Cytoreductive Surgery in Advanced Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 59 (9), 1-10, 2023.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina59091602>
IF: 2.6 (2022)

További közlemények

3. Lukács, L., **Kovács, A. R.**, Pál, L., Szűcs, S., Lampé, R.: Evaluating the Phagocytic Index of Peripheral Leukocytes in Endometriosis by Plasma Experiments. *Medicina (Kaunas)*. 58 (7), 1-12, 2022.
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/medicina58070925>
IF: 2.6
4. Lukács, L., **Kovács, A. R.**, Pál, L., Szűcs, S., Kövér, Á., Lampé, R.: Phagocyte function of peripheral neutrophil granulocytes and monocytes in endometriosis before and after surgery. *J. Gynecol. Obstet. Hum. Reprod.* 50 (4), 1-5, 2021.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101796>
IF: 2.156





5. Kovács, K. S., **Kovács, A. R.**, Harangi, B., Lampé, R., Török, P.: Standardizált mérési technika a méh ultrahang-diagnosztikájában.
Orv. hetil. 161 (48), 2029-2036, 2020.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2020.31929>
IF: 0.54
6. **Kovács, A. R.**, Monlár, S., Krasznai, Z. T., Lampé, R.: A thrombocita-limfocita-arány és a neutrofil-limfocita arány prognosztikai jelentősége petefészekrákos betegek primer tumorredukciós műtétének kimenetelére vonatkozóan.
Nőgyógy. Onkol. 23 (1), 3-7, 2018.
7. **Kovács, A. R.**, Pál, L., Szűcs, S., Lukács, L., Póka, R., Lampé, R.: Monocyták és neutrophil granulocyták fagocitafunkciója ovariumcarcinomában.
Orv. hetil. 159 (33), 1353-1359, 2018.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1556/650.2018.31142>
IF: 0.564
8. **Kovács, A. R.**, Pál, L., Szűcs, S., Lukács, L., Kövér, Á., Krasznai, Z. T., Lampé, R.: Petefészekrákos betegek perifériás monocitáinak és neutrofil granulocitáinak fagocita-funkciója.
Nőgyógy. Onkol. 23, 54-58, 2018.

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 12,06

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 6,2

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

Debrecen, 2024.04.16.



8. Tárgyszavak

Magyar:

epiteliális ovárium carcinoma; fagocitózis; monocita; neutrofil granulocita; citoreduktív műtét; prognosztikai faktorok

English:

epithelial ovarian cancer; phagocytosis; monocyte; neutrophil granulocyte; cytoreductive surgery; prognostic factors

9. Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Dr. Lampé Rudolfnak, aki PhD munkám kezdete óta lelkesen támogatott, tudományos gondolkodásmódomat formálta, munkámat segítette és példát mutatott, mind szakmailag és emberileg egyaránt.

Hálás vagyok Dr. Krasznai Zoárd és Dr. Bacskó György Tanár uraknak, akik intézetvezetőségük alatt megteremtették a lehetőséget, hogy a végezhessem a kutatásaimat.

Köszönettel tartozom Dr. Pál Lászlónak, aki a DE ÁOK Népegészség- és Járványtani Intézetben segítséget nyújtott számomra a kísérletek kivitelezésében, kérdéseimet megválaszolta.

Továbbá hálás köszönet a laborban való segítségért Dr. Lukács Luca és Dr. Kövér Ágnes PhD hallgatótársaimnak, Dr. Szűcs Sándor Tanár úrnak, illetve Kovács Mariann asszisztens nőnek.

Köszönöm a DEKK Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika és a DE ÁOK Népegészségügyi- és Járványtani Intézet további munkatársainak, hogy baráti, támogató környezetet teremtettek és ezzel nagyban segítették a munkámat.

Szeretném megköszönni családomnak, különösen édesanyámnak és testvéreimnek, hogy nem csak a PhD tanulmányaim alatt, de eddigi összes megpróbáltatás során mellettem voltak és a legnagyobb segítséget nyújtották számomra. Köszönöm barátaimnak, hogy bíztak bennem és erőt adtak mikor szükségem volt rá.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm a DE ÁOK Orvosi Képző Intézet Nukleáris Medicina Tanszék, valamint a ScanoMed Kft. korábbi és jelen munkatársainak a klinikai munkámban nyújtott segítséget, valamint, hogy segítették kutatásom véghezvitelét.

10. Fűggelék