

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Dr. Biró Adrienn

Témavezető: Dr. Tóth Dezső



DEBRECENI EGYETEM
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2022

PROGNOSZTIKAI FAKTOROK MULTICENTRIKUS VIZSGÁLATA GYOMOR- ÉS KOLOREKTÁLIS ADENOKARCINÓMÁK ESETÉN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében
a klinikai orvostudományok tudományágban

Írta: Dr. Biró Adrienn okleveles orvosdoktor

Készült a Debreceni Egyetem Klinikai Orvostudományok doktori iskolája
(Klinikai vizsgálatok programja) keretében

Témavezető: Dr. Tóth Dezső

Az értekezés bírálói:

Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora

Prof. Dr. Sikorszki László, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Illés Árpád, az MTA doktora

tagok: Prof. Dr. Németh Norbert, az MTA doktora

Prof. Dr. Sikorszki László, PhD

Dr. Bánky Balázs, PhD

Dr. Kovács Ilona, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,
2022. július 13. 13:00 (online)

A nyilvánosságot online módon biztosítjuk. Amennyiben a vitán részt kíván venni, úgy jelezze a b.adrienn5@gmail.com e-mail címre küldött üzenettel, a vitát megelőző nap (2022. július 12.) 14 óráig.

1. BEVEZETÉS

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

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

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

2. CÉLKITŰZÉSEK

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

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

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

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

3. BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Gyomordaganatos betegek multicentrikus vizsgálata

2005. március 1. és 2010. március 1. között összesen 460 beteg került műtétre gyomordaganat miatt a Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház Általános Sebészeti Osztályán és a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sebészeti Osztályán. Az adatok elemzése a vizsgálatban részt vevő kórházak Etikai Bizottságainak jóváhagyásával történt. Azokat a betegeket válogattuk be a vizsgálatba, ahol 1) szövettanilag igazolódott a gyomor adenokarcinóma; 2) a reszekció ép széllel történt (R0); és 3) volt információ a teljes utánkövetési időről. Kizárásra kerültek a 1) nyelőcső-gyomor határon lévő daganatok; 2) a gyomorcsokban kialakult daganatok; 3) ha jelen volt távoli metasztázis; 4) ha kapott a beteg neoadjuváns onkológiai kezelést; 5) illetve ha a közvetlen posztoperatív időszakban történt halálozás. Összesen 164 beteg volt alkalmas a vizsgálatunkhoz.

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

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

Az 5-éves túlélési arány alapján értékeltük a nyirokcsomó disszekció mértékét (korlátozott nyirokcsomó eltávolítás -D1 vagy kiterjesztett nyirokcsomó eltávolítás-D2), a 6. Nemzetközi Rákellenes Egyesület (UICC), a 7. UICC és a 8. UICC tumor-nyirokcsomó-metasztázis (TNM) T- és N-stádium besorolását. Ezen kívül meghatározásra kerültek a következő nyirokcsomó stádium besorolási kategóriák is: a vizsgált nyirokcsomók száma (eLN<16 vagy ≥ 16), a negatív nyirokcsomók száma (NLN, 0-9, 10-14, ≥ 15), az áttétes nyirokcsomó arány (MLR, 0, 0,1%-20,0%, 20,1%-50,0%, $\geq 50,1\%$) és a pozitív nyirokcsomók esély logaritmus (LODDS <-1,125, -1,125- -0,251, -0,250-0,749, $\geq 0,750$), hogy össze tudjuk hasonlítani az 5-éves túlélési arányokat a fent említett UICC N-stádium rendszerekkel és egymással. Az eLN, NLN és MLR tartományokat az irodalom leggyakrabban használt adatai alapján határoztuk meg. A LODDS értékeket statisztikai elemzéssel határoztuk meg a legmagasabb rang-összeg és szorzathoz tartozó határérték-tripletek alapján. Mindezek mellett a különböző N-stádium besoroló rendszereket az eltávolított nyirokcsomók száma (<16 vagy ≥ 16) alapján is megvizsgáltuk.

3.2. Kolorektális daganatos betegek multicentrikus vizsgálata

2017. szeptember 1. és 2020. december 15. között összesen 430 beteg került műtétre CRC miatt a Somogy Megyei Kaposi Mór Oktató Kórház Sebészeti Osztályán, a Debreceni Egyetem Kenézy Gyula Egyetemi Kórház Általános Sebészeti Osztályán és a Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Központi Kórház és Egyetemi Oktatókórház Sebészeti Osztályán. A betegek bevonása és az adatok elemzése a vizsgálatban részt vevő kórházak Etikai Bizottságainak jóváhagyásával történt. Azokat a betegeket választottuk be a vizsgálatba, ahol 1) szövettanilag igazolódott a vastagbél vagy végbél adenokarcinóma; és 2) laboratóriumi vizsgálat, CT, kolonoszkópia, végbél tumor esetén pedig mágneses rezonancia képalkotás is történt műtét előtt. Első körben kizárásra kerültek a 1) távoli áttétes betegek; 2) olyan betegek, akik gyulladáscsökkentő

gyógyszert (beleértve az antibiotikumokat is) vagy immunszuppresszív kezelést (beleértve a szteroidokat is) kaptak a műtét előtt három hónapon belül, vagy akik krónikus gyulladásoos betegségben szenvedtek (beleértve a fertőzést és autoimmun betegségeket); 3) ha az anamnézisben trombózis vagy embólia szerepelt; 4) ha ismert recidíva vagy egyéb rosszindulatú daganat, illetve hematológiai alapbetegség; és 5) az orális véralvadásgátló gyógyszer szedő betegek.

Összesen 236 beteget vontunk be a vizsgálatba, melyből irreszekábilis daganat miatt, illetve amikor nem R0 reszekció történt, további 35 beteget zártunk ki második körben. A végleges adatok elemzéséhez 201 beteg volt alkalmas a vizsgálatunkban.

A beválasztott betegeknél a műtét előtti 1 hónapon belül végzett rutin vérvizsgálati eredményekből a következőket elemeztük: leukocitaszám (G/l), neutrofilszám (G/l), limfocitaszám (G/l), monocitaszám (G/l), trombocitaszám (G/l), neutrofil-limfocita arány (NLR), limfocita-monocita arány (LMR), trombocita-limfocita arány (PLR), D-dimer (ug/l), protrombin idő (PI) - nemzetközi normalizált arány (INR), fibrinogén (g/l), aktivált parciális trombotasztin idő (APTI, sec), összfehérje (g/l), albumin (g/l), C-reaktív protein (CRP, mg/l) és Glasgow prognosztikai pontszám (GPS). A reszekált daganatokat szövettanilag a 8. UICC besorolás alapján osztályoztuk. A laboratóriumi és szövettani eredmények mellett vizsgáltuk a daganat méretét, a testtömegindexet (kg/m²), a dohányzási szokásokat, a műtét típusát (laparoszkoópos vagy nyílt), az anasztomózis típusát (kézi vagy gépi varrat), a műtéti időt, a mezorektum integritását teljes mezorektális excíziót követően, a mezokolon integritását teljes mezokólikus excíziót követően, a posztoperatív szövődményeket és az onkológiai kezeléseket. A betegeket félévente kontrolláltuk fizikális vizsgálattal, vérvétellel illetve hasi ultrahang vagy CT vizsgálattal. Kolonoszkópia az első két évben évente, majd kétévente történt.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálatának eredményei

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

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

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

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

UICC rendszer esetén szem előtt tartottuk, hogy csak négy beteg képviseli az N3b csoportot, nem megfelelő követési idővel.

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

4.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálatának eredményei

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

Az LMR, NLR és PLR értékek optimális vágópontjait a vevő működési karakterisztika (ROC) görbe segítségével számítottuk ki, mint a maximális Youden-indexet mind betegségmentes túlélésre (DFS: 3,21, 3,96, 206,62), mind OS-re (3,61, 3,06 és 176,82)

vonatkoztatva. A többi laboratóriumi paraméternél a normál és a kóros érték közötti referenciaértéket választottuk határértéknek, a nem laboratóriumi paramétereknél pedig a mediánt.

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

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

A végbél-daganatos betegcsoportot vizsgálva a D-dimer ($\chi^2=4,52$, p=0,033, df=1) szignifikáns összefüggést mutatott a vaszkuláris invázióval. Szintén szignifikáns összefüggés igazolódott a T-stádium és a következők között: trombocitaszám ($\chi^2=11,14$, p=0,011, df=3), CRP ($\chi^2=14,05$, p=0,003, df=3), albumin ($\chi^2=10,69$, p=0,014, df=3) és GPS ($\chi^2=15,95$,

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

Túlélés szempontjából külön-külön vizsgáltuk a két csoportban a DFS-t és az OS-t. A vastagbéldaganatos csoportban egy- és többváltozós Cox-regressziós analízist végeztünk a DFS-re. Egyváltozós elemzés során szignifikáns volt a T-stádium ($p=0,024$), a neutrofilszám ($p=0,018$), az NLR ($p=0,011$) és az albumin ($p=0,021$). Többváltozós Cox-regressziót csak ezekkel az egyedileg is szignifikáns faktorokkal végeztünk, de a neutrofilszámot kivettük az egyenletből tekintettel az NLR-el való korrelációra. Így a többváltozós elemzésben az albumin ($p=0,228$) már nem volt szignifikáns faktor, de a T-stádium ($p=0,050$) és a biomarkerek közül az NLR ($p=0,048$) szignifikáns tényezőnek bizonyult. Kaplan-Meier log-rank analízis során azt az eredményt kaptuk, hogy a nagyobb NLR ($>3,96$) érték szignifikánsan rosszabb ($p<0,001$) DFS-t jelentett.

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

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

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. Gyomordaganatok prognosztikai vizsgálata

Egyváltozós analízisünk alapján megállapítottuk, hogy a T-stádium szignifikáns prediktora a túlélésnek. Jelentős, de nem szignifikáns (66% vs. 49%) eltérést találtunk a túlélésben a daganat mérete szerint is. A mi multicentrikus tanulmányunkban nem tudtuk bizonyítani a túlélési különbségeket a tumor elhelyezkedésének, a Borrmann típusnak és a daganat differenciálódásának tekintetében, mindemellett kimutattuk, hogy a nyirokcsomó disszekció mértéke (D1 vs. D2) sem szignifikáns prediktív tényezője a túlélésnek.

OS prognózisának tekintetében számos tanulmány megerősítette a 7. UICC N-stádium rendszerének előnyét a 6. UICC N-stádium osztályozással szemben. Az ázsiai tanulmányok fő erőssége a multicentrikus adatok felhasználásában rejlik. A mi multicentrikus vizsgálatunk is a 7. UICC N-stádium rendszer előnyét igazolta, szemben a 6. UICC N-stádium besorolással. A 8. UICC N-stádium rendszer vizsgálata a prognózis tekintetében jelenleg is forrongó téma, mind a keleti-mind a nyugati populáció tekintetében.

Az UICC N-stádium besoroló rendszerét sokan bírálják a stádium-migrációs jelenség lehetősége miatt, illetve amiatt, hogy a betegek tévesen vannak besorolva az adott stádiumba, ezért legalább 16 nyirokcsomó eltávolítását ajánlják a lehető legpontosabb előrejelzéshez. Sajnos mi nem találtunk túlélési előnyt az összes eltávolított nyirokcsomószám szerint, hasonlóan egy olasz tanulmányhoz, amely összehasonlítja a D1 és a D2 limfadenektómia hatását a túlélésre. Bár eredményeink alapján az 5-éves túlélési arányok különbsége szembetűnő volt a több és kevesebb, mint 15 eltávolított negatív nyirokcsomó között (73% vs 52%), de nem volt szignifikáns az eltérés ($p=0,209$).

Számos tanulmány kimutatta az MLR előnyét a szám alapú (UICC) N-stádium besoroló rendszerekkel szemben, mert kevésbé befolyásolja az eltávolított nyirokcsomók teljes száma.

Ez a besorolás viszont rosszabb eredményt mutatott azoknál a betegeknél, akiknél kevesebb nyirokcsomó került eltávolításra. Az MLR a megfelelő (≥ 16) limfadenektómia mellett a mi tanulmányunkban a legjobb prognosztikai rendszer volt.

Több tanulmány kimutatta, hogy a LODDS rendszer jobb prediktora a túlélésnek - minimálisra csökkentve a stádium-migrációs jelenséget- szemben az UICC N-stádium rendszerrel vagy az MLR-rel, ráadásul nem befolyásolja, ha 16-nál kevesebb az eltávolított nyirokcsomók száma. Multicentrikus vizsgálatunkban a LODDS rendszer meredeksége jobb diszkriminációs képességgel és monotonitással rendelkezett kisebb AIC értékkel és nagyobb görbe alatti terület értékkel a ROC görbe alatt, mint a 6., 7., 8. kiadású UICC N-stádium vagy az MLR rendszer. Ezek az eredmények megerősítették, hogy a LODDS nyirokcsomó stádium besoroló rendszer rendelkezik a legjobb prognosztikai képességgel a túléléshez egy olyan régióban, mint Magyarország, ahol alacsony a gyomordaganat előfordulási gyakorisága és magas az előrehaladott, gyakran nem reszekálható betegség aránya. A LODDS stádium besoroló rendszer volt a legjobb prediktora a gyomordaganat túlélésének az összes beteg elemzése során, valamint a nem teljes (< 16) limfadenektómián átesett betegeknél.

5.2. Kolorektális daganatok prognosztikai vizsgálata

A véralvadási faktorok vizsgálata alapján igazoltuk, hogy a műtét előtt levett vérmintában látható fibrinogén szint mindkét betegcsoportban, az APTI pedig a vastagbél-daganatos csoportban pozitívan korrelált a tumor méretével. Korábbi tanulmányok kimutatták, hogy az emelkedett plazma fibrinogén szint jelentős szerepet játszik számos rosszindulatú daganat viselkedésében azáltal, hogy gátolja a tumoros sejtek természetes ölősejtek vagy citotoxikus T-sejtek által közvetített eliminációját. Igazoltuk, hogy a D-dimer szint pozitív korrelációt mutatott a CRC-s betegek életkorával. A vastagbél-daganatos betegcsoportban a D-dimer szintje szignifikánsan korrelált a szövettani differenciáltsággal, míg a végbél-daganatos betegeknél a

D-dimer a vaszkuláris invázióval mutatott összefüggést. Számos kutatást végeztek a D-dimer szint és a túlélés közötti összefüggés megítélésének céljából, melyek között vannak prospektívek is, illetve beszámoltak arról is, hogy a magasabb preoperatív D-dimer szint szignifikánsan rövidebb posztoperatív túlélést jelentett még kuratív reszekció után is, de mi ezt nem tudtuk bizonyítani.

A gyulladáshoz kapcsolódó faktorok vizsgálata során a GPS pozitív korrelációt mutatott a tumor méretével és a perineurális invázióval vastagbél-daganatos betegek esetében. A végbél-daganatos betegeknél a GPS nem korrelált a tumor méretével, de szignifikánsan összefüggött a T-stádiummal. Egy koreai tanulmányban hasonló eredményt publikáltak, magasabb GPS szintén nagyobb tumor méretet jelentett, ahogy mi is tapasztaltuk vastagbél-daganatos betegeinknél, de ők nem tudták bizonyítani az összefüggést a T-stádiummal, ami az általunk vizsgált végbél-daganatos betegek esetében viszont igazolódott.

A CRC és az LMR összefüggését vizsgáló tanulmányok bizonyították, hogy az alacsony limfocita- és magas monocitaszámú LMR elégtelen daganatellenes immunválaszt jelez. Azt is megállapították, hogy az alacsony LMR-es betegek nem profitáltak az 5-fluorouracil alapú adjuváns kemoterápiából. Bár saját eredményeinkben szignifikáns összefüggést mutatott a tumor mérete és az LMR, tekintettel a két betegcsoport közötti ellentmondásra, az LMR-t kizártuk a további statisztikai elemzésekből.

Az NLR független prognosztikai tényező volt a vastagbél-daganatos betegek esetén DFS tekintetében, illetve szignifikáns összefüggést mutatott a tumor méretével és a perineurális invázióval. Több előző vizsgálat alapján a preoperatív magas NLR rosszabb prognózist jelentett a CRC miatt műtéten átesett betegeknél. Multicentrikus vizsgálatunkban az NLR nem volt szignifikáns az OS szempontjából, melynek oka feltehetően a rövidebb követési idő. Számos tanulmányban felvetették, hogy a biomarkerek kombinálása még hatékonyabb előrejelzője lehet a túlélésnek.

A véralvadási- és gyulladáshoz kapcsolódó laboratóriumi paraméterek és arányok használatának előnye, hogy a mindennapi gyakorlatban könnyen elérhető, viszonylag olcsó és egyszerűen beépíthető a napi rutinmunkába. Tanulmányunk igazolta, hogy vastagbél-daganatos betegek esetében az NLR volt a legfontosabb prognosztikai faktor a preoperatív biomarkerek közül. Nagyobb NLR (>3,96) érték szignifikánsan rosszabb ($p < 0,001$) DFS-t jelentett. Az NLR független prognosztikai faktorként, a már ismert és használt biomarkerekkel, tumormarkerekkel együtt jól használható. Hatékony eszköz lehet a vastagbél-daganatos betegek túlélésének előrejelzésére. Segíthet az azonos TNM stádiumú betegek között a magas kockázatú betegek felismerésében, és a jövőben az adjuváns kemoterápia kiválasztásában is, ahogy ezt számos nemzetközi tanulmány is felvetette.

A magyar lakosság körében ez az első olyan multicentrikus, prospektív vizsgálat, amely az országban három megyei kórházban vizsgálja ezeket a preoperatív biomarkereket CRC-s betegek esetén. A CRC egyre növekvő incidenciája miatt rendkívül fontos, hogy új, releváns, könnyen elérhető prognosztikai faktorokat találjunk betegeink számára, hogy személyre szabhassuk a kezelést és javítsuk a túlélést.

6. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, FONTOSABB EREDMÉNYEK

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

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

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

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

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

7. PUBLIKÁCIÓS LISTA



**DEBRECENI
EGYETEM**

**DEBRECENI EGYETEM
EGYETEMI ÉS NEMZETI KÖNYVTÁR**
H-4002 Debrecen, Egyetem tér 1, Pf.: 400
Tel.: 52/410-443, e-mail: publikaciok@lib.unideb.hu

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

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

A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

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

További közlemények

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





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

A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 11,962

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

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

Debrecen, 2022.03.31.



8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

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

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

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