

# Doktori (PhD) értekezés tézisei

## Perifériás vér biomarkerek melanoma malignumban

Dr. Várvölgyi Tünde

Témavezető: Prof. Dr. Balázs Margit



DEBRECENI EGYETEM  
Egészségtudományok Doktori Iskola

Debrecen, 2026

# PERIFÉRIÁS VÉR BIOMARKEREK MELANOMA MALIGNUMBAN

Értekezés a doktori (PhD) fokozat megszerzése érdekében  
az Egészségtudományok tudományágban

Írta: Dr. Várvolgyi Tünde

Készült a Debreceni Egyetem Egészségtudományok doktori iskolája  
(Megelőző Orvostan és Népegészségtan programja) keretében

Témavezető: Prof. Dr. Balázs Margit, MTA doktora

Az értekezés bírálói:

Dr. Bánvolgyi András, PhD  
Dr. Tóth László József, PhD

A bírálóbizottság:

elnök: Prof. Dr. Harangi Mariann, MTA doktora  
tagok: Dr. Bánvolgyi András, PhD  
Dr. Csonka Tamás, PhD  
Dr. Kiss Norbert, PhD  
Dr. Tóth László József, PhD

Az értekezés védésének időpontja: Debreceni Egyetem ÁOK,  
Belgyógyászati Intézet „A”  
épület tanterme  
2026. április 15. 13:00

## Bevezetés

A melanoma malignum az egyik legagresszívabb bőrdaganat. Előfordulása más cutan malignomákhoz képest viszonylag ritkább, azonban a legtöbb halálozásért felelős típusnak tekinthető. Ennek oka rendkívül gyors áttétképzési hajlama, mutációs rátája és a gyógyszerekkel szembeni fokozott rezisztenciája. A metasztatikus melanoma mortalitási adatai az elmúlt 15 évben lényegesen javultak, ami a target specifikus inhibitor terápiáknak (BRAF és MEK inhibitorok, valamint ezek kombinált alkalmazása) és az immunellenőrzőpont-gátló kezeléseknek köszönhető. Az új terápiás eljárások bevezetésének ellenére az előrehaladott stádiumú és metasztatikus betegek 6,5 éves túlélési rátája továbbra is alig haladja meg az 50 %-ot. A primer daganat korai diagnosztizálása mellett a relapszus időben történő felismerése jelentősen növeli a betegek esélyeit. A mortalitási mutatók javítása érdekében egyre nagyobb az igény könnyen és gyorsan hozzáférhető, a perifériás vérből nyerhető, a relapszus korai detektálására alkalmas biomarkerekre. Klinikai szempontból a perifériás vér alapú vizsgálatok a hagyományos biopsziákhoz képest kevésbé invazív módszerek, melyek alkalmasak nem csak cirkuláló tumor DNS, de tumor teherrel, vagy tumor biológiával kapcsolt fehérjék, vagy lipidek mintavételére. Ezek a prognosztikus (túlélésre prediktív), illetve diagnosztikus (relapszusra prediktív) szérum, vagy plazma biomarkerek optimális esetben hasznosak a terápia hatékonyságának követésére is, továbbá könnyebben és gyorsabban hozzáférhetőek, mint egyes képalkotó technikák. A szérum laktát-dehidrogenáz (LDH) ismert prognosztikai faktor előrehaladott stádiumú betegeknél, ez a marker a melanoma TNM (tumorméret/nyirokcsomó áttét/távoli metasztázis) stádium beosztásában is szerepel. Az LDH szérum koncentrációja szoros korrelációt mutat a tumor méretével és a nekrosis mértékével, ugyanakkor nem specifikus melanomára, mivel más malignus daganatokban is emelkedett lehet a szintje, továbbá malignitástól függetlenül szöveti károsodásban, hemolízist követően, szívinfarktuson átesett, vagy hepatitiszes betegekben is. Az LDH

szenzitivitása és specificitása nem éri el az S100B fehérjéét. Az S100B, amely egy kalciumkötő savas citoplazmatikus fehérje, a malignus melanoma szövetben szignifikánsan nagyobb mértékben expresszálódik és szekretálódik, mint az egészséges szövetekben. Az eddigi egyetlen 2008-ban végzett meta-analízis szerint az emelkedett szérumban S100B szint szignifikánsan rosszabb túléléssel társult melanomás betegeknek. Az S100B emelkedett szérumszintje az LDH-hoz képest nagyobb specificitással rendelkezik a betegség relapszusára vonatkozóan, tükrözi a tumor terhet metasztázisos betegekben, számos dermatoonkológiai centrumban alkalmazzák a betegség relapszusának diagnosztikájában. Jelenleg azonban még nincs érvényes konszenzus a perifériás vérvétel szükségességére vonatkozóan melanomás betegek követése során.

Újabb vizsgálatok szerint az osteopontin (OPN) emelkedett plazma szintje számos daganatnál szoros összefüggést mutat a metasztázisok jelenlétével, ezért ígéretes biomarkernek tartják. Az OPN egy olyan több funkciós extracelluláris mátrixfehérje, mely megközelítőleg 314 aminosavból áll, kódoló génje a 4-es kromoszómán lokalizálódik (más elnevezése secreted phosphoprotein 1 SPP1; Early T-lymphocyte Activation 1 protein: ETA-1). Az OPN fehérjét különböző sejttípusok termelik és számos daganatos betegségben igen magas expresszióját mutatták ki. Emelkedett fehérje-, vagy génextpressziót írtak le emlő-, gyomor-, vastagbél-, hasnyálmirigy-, máj-, tüdődaganatokban és melanómában is. Részletes microarray-analízisek szerint az OPN-nak jelentős szerepe van a melanoma progresszió folyamatában. Az irodalmi adatok alapján az OPN túlzott kifejeződése fokozott tumorinvázióval és metasztázis képességgel társul.

Vizsgálataink során elsődleges célunk volt, hogy új biomarkereket keressünk metasztatikus melanómában. Kísérleteink során a rutin diagnosztikában használt markerek (S100B és LDH) mellett ELISA módszerrel meghatároztuk az új biomarkernek tekinthető OPN plazma koncentrációját melanomás betegpopulációnkban. Tekintettel arra, hogy jelenleg sincs konszenzus a vér biomarkerek alkalmazására vonatkozóan melanomás betegek követése során, ezért a jól ismert két melanoma marker, az S100B

és az LDH diagnosztikus és prognosztikus tulajdonságát meta-analízissel hasonlítottuk össze átnézve az ezzel kapcsolatos irodalmat.

A lipidanyagcsere változásai és a lipogén fenotípus kialakulása a neoplasztikus sejtek egyik legkorábbi biokémiai jellemzőjeként jelenik meg, valamint a melanoma metabolikus viselkedését vizsgáló tanulmányok kimutatták, hogy az ilyen fenotípusos plaszticitás adaptív előnyöket biztosít a daganat sejtek proliferációjának és a túlélésnek kedvezve. Ezért megvizsgáltuk, hogy a melanomás betegeknél a metasztázis megléte milyen összefüggést mutat a lipidprofil változásával. Kísérleteink ezen szakaszában „state of the art” Lipidyzer™ platform segítségével elemeztük metasztatikus és metasztázis-mentes melanomás betegek vérplazmájából nyert lipid összetételt.

## Célkitűzések

Célunk volt a klinikumban már alkalmazott biomarkerek és új biomarkerek diagnosztikus hatékonyságának összehasonlítása melanómában szenvedő betegek vérplazmájának felhasználásával. Vizsgálataink az alábbi 3 területre irányultak:

- 1. Kutatómunkánk egyik célja az volt, hogy megvizsgáljuk a három perifériás vér biomarker, az LDH, az S100B és az OPN diagnosztikus hatékonyságát melanomás beteg populációnkban, összehasonlítva a meglévő irodalmi adatokkal a metasztatikus betegség azonosítására vonatkozóan.**
- 2. Az eddigi irodalmi adatokat áttekintve meta-analízissel összehasonlítjuk a szérumban S100B és a szérumban LDH prognosztikus (túlélésre prediktív) és diagnosztikus (relapszusra prediktív) képességét melanomás betegekben.**
- 3. Továbbá célunk volt, hogy egy korszerű, 13 lipidosztályra és több, mint 1100 lipidre kiterjedő kvantitatív lipidomikai profilalkotó Lipidyzer™ platformon kapott eredményeinket felhasználva melanomás beteg populációnk plazma lipidom eltéréseit vizsgáljuk az áttét azonosítására vonatkozóan.**

## **Anyagok és Módszerek**

### **Perifériás vér alapú biomarkerek - S100B, LDH, OPN - melanomás betegpopulációkban**

#### *Vizsgálati populáció*

Kutatómunkánk egyik részében a retrospektív vizsgálatba 2019. április 4. és 2022. szeptember 22. között összesen 206 melanomás beteget vontunk be. A vizsgálathoz az adatokat a Debreceni Egyetem klinikai adatbázisából (MedSolution és UDMED) nyertük. A vizsgálatot az Orvosi Kutatói Tanács Etikai Bizottsága hagyta jóvá (igazolás száma: IV/1711-4/2021/EKU). A betegek adatait, beleértve az életkort és a nemet, a primer melanoma szövettani altípusát, a Breslow-féle tumorvastagságot, az ulcerációra vonatkozó adatot, a primer tumor lokalizációját, a Clark-féle invázió szintjét, a 8. kiadású American Joint Committee on Cancer (AJCC) TNM-osztályozása szerinti primer tumor (T) stádiumát (pT-stádium), valamint a betegek követése során rutinszerűen vett szérumban S100B- és LDH-szinteket rögzítettük. A perifériás vérmintákat 206 melanomás betegtől gyűjtöttük (metasztázis nélküli N=120 – metastázissal rendelkező N=86). Az S100B (kemilumineszcens immunoassay LIAISON® S100) és az LDH (automatizált kolorimetriás próba) szérumban koncentrációját rutinszerűen rögzítettük a betegek követése során. A metastatikus csoportba tartozó betegeknél a vérvétel időpontját megelőző egy hónapon belül PET-CT-vel, vagy három régiós CT-vel, ± lágyrész ultrahanggal diagnosztizáltuk a betegséget. A metastatikus melanoma csoportba tartoztak: 1. olyan betegek, akik még nem kaptak metastatikus melanoma elleni gyógyszert, de igazolt áttétük volt, 2. BRAF + MEK-gátló, vagy immunellenőrzőpont-gátló terápiában részesülő metastatikus betegek. Az áttét nélküli csoportba tartoztak: 1. a primer melanoma eltávolítását követően áttéktől mentes betegek, vagy 2. gyógyszeres kezelést követően teljes remisszióval rendelkező betegek, vagy 3. nyirokcsomó blokkdisszekciót követően áttéktől mentes betegek.

## *Enzimhez kötött immunszorbens (ELISA) vizsgálatok*

A plazma OPN fehérjeszintjét ELISA-technikával határoztuk meg a kereskedelmi forgalomban kapható humán OPN Quantikine ELISA Kit (R & D Systems, Inc., Minneapolis, MN, USA, Catalog#: DOST00) segítségével. A vizsgálatot a gyártó protokolljának megfelelően végeztük el. A minták abszorpcióját 540 nm-en határoztuk meg Epoch™ mikrolemez spektrofotométerrel (BioTek Instruments, Winooski, VT, USA).

## *Statisztikai elemzés*

Az adatok normalitását Shapiro-Wilk teszt segítségével határoztuk meg. A kategorikus változók elemzésére  $\chi^2$ -tesztet vagy Fisher exact tesztet alkalmaztunk. Normál eloszlás esetén a folytonos változók összehasonlítására független t-próbát (kétmintás t-próba), míg nem normál eloszlás esetén Mann-Whitney tesztet alkalmaztunk a két csoport összehasonlítására. A diagnosztikai hatást vizsgáló modell létrehozásához egyváltozós és többváltozós logisztikus regressziós elemzést végeztünk. Az esélyhányadosokat (EH) a hozzá tartozó 95%-os alsó és felső megbízhatósági tartománnyal tüntettük fel (95% MT). A melanomás betegek véletlenszerűen lettek elosztva tréning és validációs csoportba 2:1 arányban. A tréning és validációs csoportok esetén az áttét jelenlétének vagy hiányának megkülönböztetésére szolgáló optimális határértékeket a vizsgált változóink esetében, illetve a változók kombinációban való alkalmazásakor a Receiver Operating Characteristic (ROC) görbe elemzésével számítottuk ki. Az optimális határértéket a maximális Youden-index segítségével határoztuk meg. A ROC-görbéből származtatott görbe alatti területet (AUC) 95%-os megbízhatósági tartománnyal (95% MT) számoltuk ki. A szignifikancia szint minden esetben  $p < 0,05$  volt. A statisztikailag szignifikáns különbségeket \* $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  és \*\*\*  $p < 0,001$  jelöli. A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS Statistics for Windows 25.0 verziójával (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) és az R szoftverrel (3.6.4 verzió; R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) végeztük.

## **Meta-analízis az S100B és az LDH diagnosztikus és prognosztikus hatásának vizsgálatára**

Kutatómunkánk meta-analízis részében a szisztematikus áttekintést és meta-analízist a Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) nyilatkozatnak megfelelően jelentettük. A vizsgálati protokollt regisztráltuk a PROSPERO nyilvántartásban (PROSPERO; CRD42019137138).

### *Eltérés a regisztrált protokolltól*

Nem terveztünk alcsoport-elemzést. Azonban az egyik bevonásra alkalmas elsődleges diagnosztikai hatásvizsgálatban uvealis melanomás betegek szerepeltek, az összes többi beteg cutan melanomás volt. Mivel az uvealis és a cutan melanoma patogenezise különbözik, a kvantitatív elemzést azokkal a tanulmányokkal végeztük el, amelyekben cutan melanomás betegek szerepeltek. Ezenkívül diagnosztikai hatás meta-analízist is végeztünk, amelybe a szaruhártya melanomás betegeket tartalmazó tanulmányt is bevontuk.

### *A beválaszthatósági kritériumok*

A felülvizsgálati kérdéseket a PICOTS-rendszer segítségével fogalmaztuk meg a CHARMS (CHECKlist for critical Appraisal and data extraction for systematic Reviews of prediction Modelling Studies) alapján, amelyet a diagnosztikai hatásvizsgálatok és a prognosztikai faktoros vizsgálatok felülvizsgálatára adaptáltunk.

### *Keresési stratégia és a tanulmányok kiválasztása, adatkivonatolás*

A MEDLINE, az Embase és a Cochrane Central Register of Controlled Trials adatbázisában szisztematikus kerestünk a kezdettől egészen 2021. január 15-ig. A keresés csak angol nyelvű tanulmányokat tartalmazott. A kereséshez csak a kérdéses prediktív tényezőket és a célzott betegséget használtuk kulcsszóként és kifejezéseként, beleértve az S100B vagy S100

és laktát-dehidrogenáz vagy LDH és melanoma a MEDLINE-ban (a PubMed-en keresztül), valamint a melanoma és S100B és laktát-dehidrogenáz az Embase-ban és a Cochrane Central Register of Controlled Trials-ban.

Az adatkivonás során a CHARMS ajánlásait követtük. A meta-análízishez, az alkalmazhatóság értékeléséhez és a torzításkockázathoz szükséges tételeket Excel-táblázatokba gyűjtöttük. Kivontuk az első szerzőt és a tanulmány felépítését, a tanulmányt végző országot és a publikálás évét, a populáció méretét (metasztázissal és anélkül, ha van ilyen), a betegek bevonási-, és kizárási kritériumait, a demográfiai adatokat (életkor, nem), az S100B és LDH mérés módszerére és határértékére, valamint a referenciatesztre vonatkozó információkat, a Cox-modellekben használt kiindulási prognosztikai tényezőket és a kimeneti adatokat. A keresés, a tanulmányok kiválasztása és az adatok kinyerése a vizsgálok között egymástól függetlenül történt, amelyet megbeszélés és konszenzus követett.

### *Statisztikai elemzés*

A vizsgálatok közötti heterogenitást az  $I^2$  statisztika segítségével értékeltük, ahol az  $I^2 = 100\% \times (Q - df)/Q$ , és a heterogenitás nagyságát jelzi (mérsékelt: 30-60%; jelentős: 50-90%; jelentős: 75-100%). Az összesített becsléseket (AUROC 95%-os megbízhatósági tartománnyal, szenzitivitás, specificitás, korrigált HR (hazard risk – veszélyességi kockázat) 95%-os megbízhatósági tartománnyal, túlélési arányok (1 év, 2 év) 95%-os megbízhatósági tartománnyal) DerSimonian-Laird véletlenszerű hatású modell segítségével számítottuk ki. A publikációs torzítás jelenlétének megállapítására tölcserdiagramokat és Egger-teszteket alkalmaztunk. A statisztikai elemzéseket a Stata 16.1 adatelemző és statisztikai szoftverrel (Stata Corp LLC, College Station, TX, USA) és az R csomag 4.0.3 verziójával végeztük (R Foundation for Statistical Computing).

## Melanomás betegpopuláció plazma lipidom eltéréseinek elemzése

Kutatómunkánk harmadik részében a melanomás betegek plazma lipidom vizsgálatába 151 beteget vontunk be (83 áttétmentes és 68 metasztatikus beteg). A metasztatikus csoportba tartozó betegeknél a vérvétel időpontját megelőző egy hónapon belül PET-CT-vel, vagy három régiós CT-vel ± lágyrész ultrahanggal diagnosztizáltuk a betegséget. A metasztatikus melanoma csoportba tartoztak: 1. olyan betegek, akik még nem kaptak metasztatikus melanoma elleni gyógyszert, de igazolt áttétük volt, 2. BRAF + MEK-gátló, vagy immunellenőrzőpont-gátló terápiában részesülő metasztatikus betegek. Az áttét nélküli csoportba tartoztak: 1. a primer melanoma eltávolítását követően áttéktől mentes betegek, vagy 2. gyógyszeres kezelést követően teljes remisszióval rendelkező betegek, vagy 3. a nyirokcsomó blokkdisszekciót követően áttéktől mentes betegek. A távoli áttétek főként a tüdőt, az agyat, a májat vagy a vesét érintették. A metasztatikus melanomás betegeket két csoportba soroltuk az áttétképződés útvonala szerint: limfogén és hematogén. Regionális nyirokcsomó metasztázis 19 betegnél volt jelen, távoli metasztázisokat 49 betegnél észleltünk a vérvétel időpontjában. A vérvétel időpontjában tumormentesnek tekintett betegek primer melanomájának típusai cutan (98,7%), 2 primer tumor pedig choroidális melanoma volt. Fontos megjegyezni, hogy az előrehaladott áttétes betegek szinte mindig regionális nyirokcsomó érintettséget is mutattak, ami kihívást jelentett a két csoport teljes elkülönítése szempontjából.

### *Perifériás vérminták*

A vérmintákat a Debreceni Egyetem Általános Orvostudományi Kar Bőrgyógyászati Klinikáján gyűjtöttük. A vérvételre legalább egy hónappal a daganat sebészi eltávolítása után került sor, valamint a képalkotó vizsgálatokkal egyidőben. (Etikai engedélyek: TUKEB 17876-2018/EKU és BMEÜ/715-1 /2022/EKU).

## *Lipidek extrakciója, standardok és lipidomikai elemzés, lipidek nomenklatúrája*

Minden alkalmazott vegyszer, oldószer HPLC minőségű volt. A humán minták kvantitatív lipidomikai elemzéséhez szükséges belső standard (ISTD) kiteket az AB Sciex Germany GmbH-től (Darmstadt, Németország) szereztük be. A kitek 13 lipidosztályhoz tartalmaznak belső standardokat. A lipidminták elemzését elektropray ionizációs tandem tömegspektrométerhez (HPLC ESI-MS-MS) kapcsolt HPLC-vel végeztük el. A lipidomikai elemzéshez a Nexera X2 HPLC-ből (Shimadzu Germany GmbH, Duisburg, Németország) és egy SelexION technológiával felszerelt Sciex QTRAP 5500 rendszerből (AB Sciex Germany GmbH, Darmstadt, Németország) álló Lipidizer platformot használtuk. A Lipid Maps Consortium által javasolt lipid-nomenklatúrát alkalmaztuk. A három zsírsavláncot tartalmazó TG fajokat az egyik zsírsavláncban lévő szénatomok és kettős kötések számával és a fennmaradó két zsírsavláncban lévő szénatomok és kettős kötések számának összegével jelöltük.

### *Statisztikai elemzés*

Az adatok normalitásának értékelésére Shapiro-Wilk tesztet alkalmaztuk. Az adatok elemzéséhez nemparametrikus módszereket és logisztikus regressziós modelleket alkalmaztunk. Bináris logisztikus regressziós modellezést alkalmaztunk a lipidfajok szintjei és a prognosztikai tényezők (áttét jelenléte/hiánya, exitus, áttét lokalizációja) mint dichotóm kovariánsok közötti kapcsolat elemzésére, az életkor és a nem figyelembevételével. Az esélyhányados 95%-os megbízhatósági tartománnyal együtt került kiszámításra. Logisztikus regressziós elemzést végeztünk annak érdekében, hogy azonosítsuk azokat a lipidpaneleket, amelyek szignifikáns összefüggést mutatnak a prognosztikai tényezőkkel, a nem és az életkor figyelembevételével korrigálva. A logisztikus regressziós modelltől ROC diagramokat készítettünk, és a görbe alatti területet használtuk a modell értékelésére. Az optimális határértékek megtalálásához a ROC görbét használtuk. Az egyes értékek érzékenységének és specificitásának

optimalizálásához Youden J-statisztikát alkalmaztunk. Az optimális határértékek meghatározásához a lipidfajok koncentrációinak összegére vonatkozó Youden-indexek maximumát választottuk ki. A lipidszintek összehasonlítását a Mann-Whitney-Wilcoxon-teszttel és a Kruskal-Wallis teszttel, majd a Dunn teszt post hoc módszerével számoltuk. A statisztikai elemzéseket az IBM SPSS Statistics 26.0 szoftver (IBM cég, Palo Alto, Kalifornia, USA) vagy az R 3.6.1 szoftver (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) segítségével végeztük. A  $p < 0,05$  értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

## **Eredmények**

### **Perifériás vér biomarkerek - S100B, LDH, OPN – vizsgálatának eredményei melanomás betegpopulációinkban**

Összesen 206 melanomás beteg, 120 nem metasztatikus és 86 metasztatikus melanomás beteg plazmamintája került be a vizsgálatunkba. A primer tumor jellemzői azt mutatták, hogy a leggyakoribb altípus mindkét csoportban a noduláris melanoma volt. Továbbá az invazívabb (Clark V. szint) és 4 mm-nél vastagabb ulcerált primer tumor (pT4b) szignifikánsan gyakrabban fordult elő az áttétes csoportban ( $p=0,012$ , illetve  $p<0,001$ ). A BRAF-mutáció jelenléte nem különbözött szignifikánsan a csoportok között ( $p=0,375$ ). A szérum S100B és plazma OPN szintje szignifikánsan magasabb volt a metasztatikus csoportban,  $p<0,001$ , illetve  $p=0,002$ , azonban a szérum LDH szintje nem mutatott szignifikáns különbséget ( $p=0,107$ ) a nem metasztatikus és a metasztatikus melanomás betegcsoportok között.

### *Tréning és validációs csoportok, biomarkerek és a kombinációik diagnosztikus hatása*

A 206 melanomás beteg véletlenszerűen 2:1 arányban lettek elosztva tréning csoportra (N=138) és validációs csoportra (N=68) a diagnosztikai modell ellenőrzése céljából. Sem a tréning csoportban, sem a validációs csoportban nem mutatkozott szignifikáns különbség az életkor, a nem, a szövettani

altípusok és a BRAF mutációs státusz között a nem metasztatikus és a metasztatikus melanoma csoportok között. A primer tumor elhelyezkedése, a Clark-féle inváziós szint és a pT-stádium szignifikánsan különbözött a metasztatikus és a nem metasztatikus melanomás betegek között a tréning csoportban, de a validációs csoportban nem. Mind a tréning-, mind a validációs csoportban szignifikáns különbséget észleltünk a metasztatikus és a nem metasztatikus csoportok között a szérumban S100B és a plazma OPN esetében, de nem volt szignifikáns különbség a szérumban LDH esetében.

A biomarkerek optimális határértékének megállapítására és az AUC meghatározására ROC-analízist alkalmaztunk. A szérumban S100B optimális cut-off értéke 0,085 µg/L volt, az AUROC pedig 0,671 a tréning csoportban és 0,682 a validációs csoportban. A szérumban LDH esetében az optimális határérték 220,5 U/L volt, és az AUC csak 0,575 volt a tréning csoportban és 0,563 a validációs csoportban. Az OPN esetében a 80,09 ng/ml optimális cut-off értéket a Youden-index alapján határoztuk meg, az AUROC 0,616 volt a tréning csoportban és 0,643 a validációs csoportban. A vér biomarkerek kombinációja hasonló AUC-értékeket eredményezett. A három biomarker (LDH, S100B és OPN) és a primer tumor lokalizációjának, valamint az AJCC 8. kiadásának pT kategóriájának kombinációja eredményezte a legmagasabb AUC-értékeket (0,803) mind a tréning, mind a validációs csoportban (0,822). Az OPN-szint elhagyása ebből a kombinált modelltől még mindig erős AUC-értékeket eredményezett mind a tréning, mind a validációs csoportban: 0,791 és 0,812.

### **Az S100B és az LDH diagnosztikus és prognosztikus hatásának vizsgálata**

*Tanulmányok kiválasztása és a vizsgálatba bevont tanulmányok jellemzői és minőségi értékelése*

Az irodalmi adatok között a keresés 478 rekordot eredményezett. A nem angol nyelvű tanulmányok és a duplikációk eltávolítása után 389 közlemény maradt az analízisben. A címek vagy összefoglalók alapján 92 közleményt

választottunk ki a teljes szövegű átvizsgálásra. Tizenhárom közlemény teljes szövege nem állt rendelkezésre, 62 pedig nem felelt meg a kiválasztási kritériumoknak. Végül 7 elsődleges diagnosztikai hatásvizsgálatot (6 bőr melanoma, 1 uveális melanoma) és 10 elsődleges prognosztikai tényezőt vizsgáló tanulmányt választottunk ki a minőségi és mennyiségi szintézishez.

A kvalitatív értékelés azt mutatta, hogy számos tanulmányt torzítással végeztek, a legnagyobb torzítási kockázatot a tanulmányok referencia-standardjaiban találták. A betegség relapszusának kimutatására szolgáló referencia-standardként különböző érzékenységgű és specificitású képalkotó technikák a diagnosztikai pontosságot vizsgáló tanulmányokban a stádiumtól függően eltérőek voltak. Mivel nem minden területet lehetett alacsony ROB-nak minősíteni, az általános megítélés elkerülhető volt. A publikációs torzítás az AUROC-ra vonatkozó Funnel plot szerint valószínűtlen volt. A Funnel plot és az Egger-teszt nem igazolta a publikációs torzítást a Cox-kockázati arányok esetében ( $p=0,245$  az S100B esetében;  $p=0,344$  az LDH esetében).

### *Diagnosztikai hatás meta-analízise*

A meta-analízisbe hat tanulmányt vontunk be 1033 bőr melanomás beteggel. A kvantitatív értékelés azt mutatta, hogy az S100B diszkriminatív képessége a melanoma relapszusával rendelkező, vagy nem rendelkező betegek helyes azonosítására szignifikánsan ( $p=0,013$ ) nagyobb volt, mint az LDH diszkriminatív képessége. Ezenkívül a szenzitivitást és a specificitást ezekben a tanulmányokban a szérum S100B és az LDH dichotomizált folytonos értékeire előre meghatározott határértékek alkalmazásával elemeztük. Az S100B összevont szenzitivitása szignifikánsan magasabb volt ( $p=0,017$ ), mint az LDH összevont szenzitivitása. Az S100B összevont specificitása hasonló volt ( $p=0,557$ ), mint az LDH összevont specificitása. A szérum S100B ROC-optimalizált határértéke magasabb volt, mint a gyártó által előre meghatározott határérték, és magasabb specificitással, de alacsonyabb szenzitivitással járt együtt. A 7 alkalmasnak ítélt tanulmány adatainak kvantitatív elemzése 1167 résztvevőt ( $N=1033$  bőr melanoma,  $N=134$

uvealis melanoma) foglalt magába. A szérumban S100B diszkriminatív képessége a betegség relapszusával vagy anélkül járó betegek helyes azonosítására nem különbözött szignifikánsan ( $p=0,061$ ) a szérumban LDH diszkriminatív képességétől. A szérumban S100B összevont szenzitivitása szignifikánsan magasabb volt ( $p=0,024$ ), mint az LDH szenzitivitása. Az S100B összevont specificitása hasonló volt ( $p=0,643$ ), mint az LDH összevont specificitása.

### *Prognosztikai hatás meta-analízise*

A teljes túlélésre vonatkozó Cox-féle többváltozós arányos-kockázati modellek segítségével végzett korrigált kockázati arányok elemzésébe tíz, 1987 beteget tartalmazó tanulmányt vontunk be. Nem volt szignifikáns különbség az emelkedett szérumban S100B-szinthez (1,78) és az emelkedett LDH-szinthez (1,60) kapcsolódó kockázati arányok között ( $p=0,389$ ). Mind az emelkedett szérumban S100B-szintek, mind az emelkedett LDH-szintek magasabb halálozási kockázatot jeleztek előre az áttétes melanomás betegeknél. Az egy-, illetve kétéves túlélési arányok elemzésébe négy, 1940 résztvevőt tartalmazó tanulmányt vontunk be. A normális szérumban S100B-szintű betegek egyéves túlélési aránya szignifikánsan magasabb volt, mint az emelkedett szérumban S100B-szintű betegek egyéves túlélési aránya ( $p=0,033$ ). Hasonló tendencia volt megfigyelhető a kétéves túlélési arányban (normál szérumban S100B: 32,51%; emelkedett szérumban S100B: 14,68%), de a különbség nem volt szignifikáns ( $p=0,082$ ). A normális szérumban LDH szinttel rendelkező betegek egyéves túlélési aránya magasabb volt, mint az emelkedett szérumban LDH szinttel rendelkező betegek egyéves túlélési aránya, de a különbség nem volt szignifikáns ( $p=0,152$ ). A kétéves túlélési arányra vonatkozó eredmények hasonlóak voltak (normál szérumban LDH-szint: 26,94%; emelkedett szérumban LDH-szint: 13,39% ( $p=0,207$ )).

## Melanomás betegpopuláció plazma lipidom eltéréseinek elemzése

*Lipidosztályok eloszlása a metasztázis nélküli és a metasztázissal rendelkező betegek között*

A Sciex Lipidyzer™ platform segítségével összesen 151 beteg perifériás plazmamintáját elemeztük. A betegek és a tumorminták klinikai paramétereit az Anyagok és Módszerek fejezetben foglaltuk össze. Az első megfigyelésünk szerint a metasztázisos betegek mintáinak lipidtartalma (a 802 lipiden belül) szignifikáns csökkenést mutatott az áttét nélküli betegek plazmamintájához képest ( $p \leq 0,05$ ). A 13 lipidosztály eloszlása is eltérő volt a két betegcsoport között, a legszembetűnőbb változás a szabad zsírsavak lipidjeinek csökkenése volt az áttétes betegek mintáiban az áttét nélküli betegekhez képest. Összehasonlítottuk a lipidosztályok teljes mennyiségét az áttét nélküli és az áttétes betegek között, és eredményeink szerint két lipidosztályban (FFA, LCER) a lipidek jelentős csökkenését találtuk az áttétes betegek plazma mintáiban.

*A lipidek és a metasztázisok jelenléte közötti összefüggés melanomás betegeknél*

A lipidek és az áttét jelenléte/hiánya közötti összefüggés vizsgálatára a nem és az életkor szerint korrigált logisztikus regressziós modellt végeztük el. Ez az elemzés 19 olyan lipidet azonosított, amelyek szignifikáns diagnosztikai értékkel bírnak. Azt találtuk, hogy a 18 különböző lipid alacsonyabb szintjével és a PE(18:0/20:2) lipid magasabb szintjével rendelkező betegeknél nagyobb valószínűséggel fordult elő melanoma metasztázis. Bináris logisztikus regressziós analízist alkalmaztunk annak meghatározására, hogy a 19 szignifikáns lipid közül melyik mutat a legerősebb összefüggést az áttét jelenlétével. Az elemzés 3 lipidből (CE(12:0), FFA(24:1), TAG47:2-FA16:1) álló panelt eredményezett, amelyek kapcsolata független volt az életkortól és a nemtől. Ez a lipidpanel alkalmas lehet a metasztázis valószínűségének előrejelzésére. ROC elemzést követően megállapítottuk, hogy a panel AUC értéke 0,753 volt. Elemeztük e

lipidpanel lehetséges szerepét az áttétképződés előrejelzésében a szérum LDH plazmaszintjével és az S100B fehérjével kombinálva. A kombinált markerek az elemzés során 0,811-es AUC-értéket eredményeztek, míg a hagyományos S100B és LDH modell 0,715-ös AUC-értéket mutatott.

### *Melanoma metasztázis limfogén és hematogén útvonalához kapcsolódó lipidek*

A melanoma metasztázis limfogén és hematogén útvonala közötti összefüggés vizsgálatához az áttétes betegektől származó plazmamintákat két csoportra osztottuk. Az első csoportba regionális nyirokcsomó metasztázisban szenvedő betegek (N=19), míg a második csoportba távoli metasztázisban szenvedő betegek (N=49) tartoztak. Az LPC teljes mennyisége és hét különböző lipid (köztük öt LPC: (LPC(16:0), LPC(18:0), LPC(18:1), LPC(18:2) és LPC(20:4)) negatív összefüggést mutatott a hematogén útvonallal, ami azt jelzi, hogy e lipidek csökkent szintje távoli áttétekkel társult. Annak érdekében, hogy kvantitatív eszközt biztosítsunk a limfogén áttét kockázatának egyéni valószínűségének előrejelzésére, más megközelítést alkalmaztunk az öt LPC-lipidfaj ((LPC(16:0), LPC(18:0), LPC(18:1), LPC(18:2) és LPC(20:4)) felhasználásával, amelyek az áttétképző útvonallal voltak kapcsolatban. Az öt lipid kombinált értékeit ROC-analízissel vizsgáltuk, amely 202,46  $\mu\text{mol/l}$  plazmakoncentráció határértéket mutatott ki, ami 0,895-ös szenzitivitást és 0,510-es specificitást eredményezett. A mintákat a határérték alapján rétegeztük, és a logisztikus regressziós elemzés azt mutatta, hogy azoknál a betegeknél, akiknél az öt lipid összesített plazma koncentrációja  $>202,46 \mu\text{mol/L}$ , 90,7%-kal nagyobb volt a limfogén metasztázis valószínűsége a hematogén metasztázishoz képest ( $p=0,004$ ). A logisztikus regressziós elemzés két lipid, az LPC(16:0) és az LPC(20:4) panelt eredményezett, amelyek figyelemre méltó diszkriminatív képességet mutattak az áttétképződési útvonal típusára vonatkozóan, és a ROC-analízis alapján 0,841-es AUC-pontszámot értek el. E két lipid prediktív értéke nem nőtt, amikor az LPC osztályba tartozó további lipidekkel kombináltuk őket. Ezenkívül megvizsgáltuk az öt LPC

szintjének eltéréseit az áttét nélküli, a regionális nyirokcsomó-metasztázisos és a távoli metasztázisos betegek között.

### *Lipidek és a betegek exitusa közötti összefüggés*

Annak ellenére, hogy vizsgálati csoportunkban kevés az elhunyt betegek száma (22 haláleset a 129 még élő beteghez képest), a két csoport lipid „ujjlenyomatát” is megvizsgáltuk. Tizenhét lipidmolekula csökkent szintje társult a betegek exitusával.

A logisztikus regressziós elemzés eredményeként egyetlen lipid (CE(14:0)) mutatta a legmagasabb AUC-t az összes lipid közül, még akkor is, ha más lipidekkel kombinálva használtuk. A CE(14:0) lipid koncentrációja a melanomás betegek plazmájában 18,03  $\mu\text{mol/l}$ -es határértéknek adódott, az elemzés szerint tehát az e küszöbérték feletti betegek tizenegyszer nagyobb valószínűséggel éltek túl (Mann-Whitney teszt  $p < 0,002$ ).

## **Megbeszélés**

### **Az LDH, az S100B és az OPN diagnosztikus hatékonysága a metasztázis és a relapszus detektálásában**

Az előrehaladott melanómában szenvedő betegeknél az emelkedett szérum LDH szint elsősorban a glikolitikus tumorsejtekből (LDH 3 és 4) történő felszabadulásnak tudható be. Egy 121 beteg bevonásával végzett vizsgálatban az LDH specificitása a regionális vagy távoli áttétek jelenlétének megerősítésére (III-IV. stádiumú betegek) 92,2%, szenzitivitása pedig 41,9% volt. Mivel az LDH-szint a melanomától eltérő betegségekben is emelkedhet, a fals pozitív esetek gyakoribbak. Vizsgálatunkban a szérum LDH-szintek szignifikáns hatást ( $p=0,019$ ) mutattak az áttétképződés esélyhányadosára az egyváltozós logisztikus regressziós elemzésben, ez a hatás azonban nem érvényesült a többváltozós logisztikus regressziós modellben. Melanomás betegeknél a szérum S100B szintjének emelkedése az apoptózis vagy nekrozis okozta sejthalál és fehérjebontás következménye.

Ezek a szintek korrelálnak a melanoma stádiumával: az I. és II. stádiumban jellemzően alacsonyabb szinteket mérnek, míg a szérumszintek előrehaladottabb esetekben emelkednek. Továbbá szignifikáns korrelációt figyeltek meg a Breslow-féle tumorvastagság és a szérum S100B-szintek között a III. stádiumú melanomás betegeknél. A mélyebb szöveti rétegeket érintő, invazívabb tumorral rendelkező betegeknél magasabb S100B-koncentrációt mértek, a legmagasabb értékeket a IV. stádiumban észlelték. Így a szérum S100B nem biztos, hogy megbízható markerként szolgál a melanoma korai diagnózisában. Ugyanakkor értékesnek bizonyult a betegek követése során a progresszió kimutatásában a tünetmentes betegeknél. 2011-ben jelent meg egy tanulmány, amelyben összehasonlították az S100B és a PET-CT jelentőségét metasztatikus melanomás betegeknél. E megfigyelések alapján a szérum S100B mérése a melanomás betegek követése során értékes eszköz a betegség progressziójának kimutatására tünetmentes egyéneknél. Vizsgálatunkban a szérum S100B-szint mind az egyváltozós ( $p < 0,001$ ), mind a többváltozós ( $p = 0,020$ ) logisztikus regressziós elemzésben szignifikáns hatást mutatott az áttétképződés valószínűségére. Sőt, a szérum S100B diszkriminatív ereje az áttétes betegség azonosításában erősebb volt, mint a szérum LDH-é, bár az AUC még a szérum S100B esetében sem érte el a 0,7-et. Figyelemre méltó, hogy a ROC-optimalizált cut-off érték a szérum S100B esetében alacsonyabb volt, mint a gyártó által megadott „cut-off” érték. Ez azért fontos, mert a „cut-off” érték befolyásolja a diagnosztikai tesztre megállapított érzékenységet és specificitást. Ezzel szemben a szérum LDH ROC-optimalizált határértéke megegyezett a helyi laboratórium által meghatározott felső normális határértékkel (ULN). Eredményeink megerősítik további, kiegészítő perifériás biomarkerek azonosításának szükségességét a melanomás betegek metasztázisainak, relapszusának megbízhatóbb diagnosztizálása érdekében.

Vizsgálatok kimutatták, hogy az OPN expressziója mind mRNS-, mind fehérjeszinten emelkedett a vastag melanomákban, és ulcerált melanomákban. Balázs Margit és munkatársai által nemrégiben végzett tanulmány során szignifikánsan megnövekedett OPN (mRNS) expressziót

figyelték meg a melanoma metasztázisokból származó sejtvonalakban a primer melanomákból származó sejtvonalakhoz képest. Emellett szignifikánsan emelkedett OPN génexpressziót találtak a BRAFV600E mutációt hordozó melanoma sejtvonalakban. Hasonló eredményeket kaptunk az általunk vizsgált betegpopulációban is, a metasztatikus csoportban szignifikánsan magasabb volt az OPN szintje ( $p=0,002$ ) a nem metasztatikus csoporthoz képest. Emellett a plazma OPN-szintje mind az egyváltozós ( $p<0,001$ ), mind a többváltozós ( $p<0,001$ ) logisztikus regressziós elemzésben szignifikáns hatást mutatott az áttétképződés esélyére. A plazma OPN diszkriminatív ereje az áttétes betegség azonosításában nem volt erősebb, mint a szérumban S100B-é, és az AUC-értékek hasonlóak voltak a szérumban S100B és a szérumban OPN esetében.

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a primer tumor alsó végtagi lokalizációja független meghatározója az áttétképződés fokozott valószínűségének. Munkacsoportunk által 2024-ben közölt vizsgálati eredmények szerint melanomás betegpopulációnkban a végtagi lokalizációjú melanomák progressziójának rizikója szignifikánsan magasabb volt, mint törzsi lokalizáció esetén. A diagnosztikus hatás (az áttét felismerésének hatékonysága) fokozása érdekében megvizsgáltuk a három perifériás biomarker kombinációját az elsődleges tumor lokalizációjával és az AJCC 8. kiadásának pT kategóriájával. Eredményeink azt mutatták, hogy a primer tumor lokalizációjának és a pT-kategóriának a bevonása jelentősen javította az összes biomarker diszkriminatív erejét az áttétes betegség azonosításában ( $AUC\sim 0,8$ ). Az AUC a szérumban S100B-t, LDH-t, OPN-t, primer tumor lokalizációt és T kategóriát kombináló modellben volt a legerősebb. Míg azonban a szérumban S100B mérése a legtöbb kórházban rutinszerűen elérhető, a plazma OPN mérése nem. Az AUC hasonlóan erős volt, amikor az OPN-szintet kihagytuk a kombinált modellből.

## **A szérumban S100B és a szérumban LDH prognosztikai és diagnosztikai képességének összehasonlítása melanomás betegekben meta-analízissel**

Az áttétes melanomás betegek egy alsóportjában a szérumban S100B szintje nem volt emelkedett, és a szérumban S100B prognosztikai hatásáról számos tanulmány jelent már meg. A szérumban S100B áttétes betegség azonosításában mutatott erős diszkriminatív képessége miatt csak olyan vizsgálatokat választottunk ki a prognosztikai hatás elemzéséhez, amelyekben áttétes betegek szerepeltek. Meglepő módon nagyon kevés alkalmas tanulmányt azonosítottunk, mivel ebben a témában a többváltozós elemzések ritkák, a betegek kiválasztása torzított, és a prognosztikai tanulmányokban a kimeneteleket illetően jelentős jelentési torzítás tapasztalható. Eredményeink szerint az S100B összesített korrigált kockázati aránya hasonló volt, mint az LDH-é, azaz a szérumban S100B-nek hasonló prognosztikai értéke van, mint a szérumban LDH-nak metasztatikus melanomás betegekénél. Fontos, hogy a szérumban LDH és S100B emelkedett szintjével párosuló eltérő biológiával összhangban a meta-analízisbe bevont tanulmányok azt jelezték, hogy a két marker prognosztikai képessége független. A 6 tanulmány adatainak kvantitatív elemzése 1033 bőr melanomás beteget foglalt magában. A szérumban S100B diszkriminatív képessége a betegség relapszusának azonosítására szignifikánsan nagyobb volt, mint a szérumban LDH diszkriminatív képessége. A halálozási kockázat elemzésébe tíz, 1987 beteget tartalmazó tanulmányt vontunk be. A szérumban S100B prognosztikai képessége független volt, de nem volt jobb, mint a szérumban LDH-é. A meta-analízis újdonsága az összehasonlító megközelítés, a több kimenetel elemzése és a logisztikus regressziós modellek bevonása volt. Továbbá az eredmények olyan betegpopulációk adatainak elemzéséből származtak, amelyekben minden vizsgált kimenetel esetében több mint 1000 beteg adatai szerepeltek.

### **További biomarkerek keresése a plazma lipidomban**

A tumoros betegek plazmája gyakran csökkent HDL-szintet mutat, és emelkedett LDL-szinthez fokozott áttétképződési kockázat társul.

Lipidomikai adataink a teljes plazmalipidek jelentős csökkenését jelzik a melanoma-metasztázisos betegeknél, amit a 13 lipidosztályon belüli százalékos megoszlás változásai kísérnek. A lipidosztályok közül az FFA és az LCER jelentős csökkenését észleltük az áttétes melanomás betegeknél. Az FFA-szintek csökkenése meglepőnek tűnhet, mivel számos tanulmány számolt be emelkedett FFA-szintekről különböző daganatos betegségekben, többek között prosztatákban, tüdőrákban, gyomorrákban, pajzsmirigy-rákban, vastagbélrákban, petefészekrákban, B-sejtes limfómában és emlőrákban. A laktozilceramidok szintjének szintén jelentős csökkenését figyeltük meg az áttétes melanomás betegek plazmájában. A szfingolipidek ezen osztálya arról ismert, hogy a sejtek fokozott túlélésével, proliferációjával, adhéziójával és inváziójával állnak kapcsolatban, ezáltal elősegítve a tumor progresszióját. Funkcionálisan a lipidek a metasztatikus kaszkád több szakaszában is szerepet játszanak. Különböző típusú malignus betegségekben a zsírsavfelvételhez, a lipidfelhalmozódáshoz és más zsírsav-metabolizmus folyamatokhoz kapcsolódó gének fokozott expresszióját összefüggésbe hozták az invazivitással, migrációs tulajdonságokkal és a tumorsejtek távoli szervekben történő metasztatizáló képességével. Ezek a változások különböző daganatos betegeknél metasztatikus progresszióval és rossz prognózissal járnak együtt. Az irodalmi adatok megerősítik a mi megfigyeléseinket, miszerint a különböző koleszterinészterek, például a CE(12:0), CE(14:0) és a CE(15:0) csökkent plazmaszintje az áttétképződés és - nem meglepő módon - a betegség mortalitásának fokozott kockázatával járt együtt. Ez a jelenség összhangban van más lipidekkel kapcsolatos megfigyeléseinkkel. Figyelemre méltó, hogy metasztatikus melanomás betegek plazmamintáiban több TAG-lipid jelentős csökkenését is észleltük, hasonlóan a hepatocelluláris karcinóma esetén tapasztalt csökkent szérumszintekhez. Ez a csökkenés a tumor által termelt pro-inflammatorikus citokinek, például az interleukin-1 (IL-1) következménye lehet, amely késlelteti a bélrendszeri felszívódást és csökkenti a szöveti lipidfelvételt. Az interleukin-2 (IL-2) viszont a lecitin-koleszteril-aciltranszferáz (LCAT) aktivitásának gátlása révén hipokoleszterinémiát idézhet elő. Vizsgálatunkban megfigyeltük, hogy a limfogén metasztázisos

betegeknél az LPC-k teljes száma magasabb volt, mint a metasztázis nélküli betegeknél, de a legalacsonyabb szintet a távoli metasztázisos betegek plazmájában mutattuk ki. Ezek a kiemelkedő LPC-fajok, mint a palmitoil, oleoil, linoleoil és arachidonoil-lizofoszfatidilkolin (LPC 16:0, 18:1, 18:2 és 20:4), inkább a regionális nyirokcsomó-metasztázis, mint a hematogén metasztázis prediktív markereként szolgálnak. Ezek az LPC-k a humán plazmában a legnagyobb mennyiségben előforduló lipidek közé tartoznak, és mindegyikük képes a COX-2 expressziójának indukálására, amelyről ismert, hogy számos malignus betegség esetén a nyirokcsomó-metasztázishoz kapcsolódik. A nyirokcsomó ilyen jellegű érintettsége azzal magyarázható, hogy míg a COX-1 háztartási génként állandó expressziót tart fenn, addig a COX-2 gyorsan indukálható, szigorúan szabályozott és gyulladás során jelentősen megnő a kifejeződése. A csökkent CE(14:0)-szint szignifikánsan magasabb halálozási kockázattal járt együtt, hasonlóan más koleszteril-észterekhez, beleértve a CE(12:0)-t és a CE(15:0)-t, amelyeket szintén kimutattunk, amikor az áttét nélküli és az áttétes betegeket hasonlítottuk össze.

## **Összefoglalás**

Melanomás betegpopulációinkban kapott eredményeink arra utalnak, hogy a primer tumor lokalizációjának, az AJCC 8. kiadás pT kategóriájának, valamint a szérum S100B- és az LDH-szinteknek a kombinált értékelése megbízható markerként szolgálhat az áttétek előrejelzésében. A plazma OPN szintje szignifikáns és független hatást mutatott a metasztázis valószínűségére vonatkozóan, hasonlóan a szérum S100B szinthez. Ezen kívül a primer tumor alsó végtagi lokalizációja szignifikáns független befolyásoló tényező volt az áttét valószínűségére vonatkozóan. Fontos, hogy a három perifériás vér biomarker, valamint a primer tumor lokalizációja és az AJCC pT-kategória kombinációja kiváló diszkriminatív képességet eredményezett. A plazma OPN melanoma biomarkernek minősíthető, továbbá a klinikopatológiai prognosztikai változók kombinálásával a

perifériás vér biomarkerek diagnosztikus hatása javítható a metasztázis előrejelzésére.

Meta-analízisünkben a szérumban S100B és a szérumban LDH alkalmazhatóságát vizsgáltuk a melanoma progressziójának előrejelzésére mind diagnosztikai, mind prognosztikai szempontból. Azt találtuk, hogy a szérumban S100B diszkriminatív képessége a betegség relapszusának azonosításában nagyobb volt, mint a szérumban LDH-é. Mivel a melanoma relapszusa csak a betegek egy részében jár együtt emelkedett szérumban S100B-szinttel, a szérumban S100B-t további szérumban biomarkerekkel kombinálva kell figyelembe venni egy többváltozós diagnosztikus előrejelző modellben. Továbbá a szérumban S100B hasonló és független prognosztikai erővel rendelkező metasztatikus melanomában, ahogy a szérumban LDH is, ami arra utal, hogy mindkét marker alkalmazása előnyös lenne egy többváltozós prognosztikai előrejelző modell kidolgozásában.

Kutatómunkánk harmadik részében melanomás betegpopulációnk plazma mintáiból lipid eltéréseket elemeztünk. Célunk volt további biomarkerek azonosítása, amelyeket kombinációban, vagy önmagukban alkalmazva növelhetik a betegség relapszus korai felismerésének az esélyét. Eredményeink szerint a metasztatikus betegek mintáinak lipiddartalma szignifikánsan alacsonyabb volt az áttét nélküli betegek plazma mintájához képest. Ezen belül két lipidosztályban (FFA, LCER) a lipidek szignifikánsan alacsonyabb szintjét találtuk az áttétes betegek plazma mintáiban. Továbbá egy 3 lipiddből (CE(12:0), FFA(24:1), TAG47:2-FA16:1) álló panel, a szérumban S100B és a szérumban LDH szintek kombinációja kiváló diszkriminatív képességet eredményezett a metasztázis valószínűségének előrejelzésére.

## Új megállapítások

Vizsgálataink első részében eredményeink szerint a primer tumor lokalizációjának, az AJCC 8. kiadás pT kategóriájának, valamint a szérums100B- és az LDH-szinteknek a kombinált értékelése megbízható marker az áttétek előrejelzésében. A plazma OPN szintje szignifikáns és független hatást mutatott a metasztázis valószínűségére. A plazma OPN melanoma biomarkernek minősíthető. Vizsgálatunkban a primer tumor alsó végtagi lokalizációja szignifikáns független befolyásoló tényező volt az áttét valószínűségére vonatkozóan. A három perifériás vér biomarker, a primer tumor lokalizációja és az AJCC pT-kategória kombinációja kiváló diszkriminatív képességet mutatott a metasztázis predikciójára vonatkozóan.

Meta-analízisünknek megfelelően a szérums100B diszkriminatív képessége a melanoma relapszusának azonosításában nagyobb, mint a szérums LDH-é. A szérums100B hasonló és független prognosztikai erővel rendelkezik áttétes melanomában, ahogy a szérums LDH is.

Kutatómunkánk harmadik részében a metasztatikus betegek mintáinak lipidtartalma szignifikánsan alacsonyabb volt az áttét nélküli betegek plazma mintájához képest. Ezen belül két lipidosztályban (FFA, LCER) a lipidek szignifikánsan alacsonyabb szintjét találtuk az áttétes betegek plazma mintáiban. Továbbá egy 3 lipidből (CE(12:0), FFA(24:1), TAG47:2-FA16:1) álló panel, a szérums100B és a szérums LDH szintek kombinációja kiváló diszkriminatív képességet eredményezett a metasztázis valószínűségének előrejelzésére.



Nyilvántartási szám: DEENK/34/2026.PL  
Tárgy: PhD Publikációs Lista

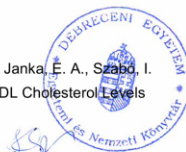
Jelölt: Várvolgyi Tünde  
Doktori Iskola: Egészségtudományok Doktori Iskola

### A PhD értekezés alapjául szolgáló közlemények

1. **Várvolgyi, T.**, Janka, E. A., Szász, I., Koroknai, V., Toka-Farkas, T., Szabó, I. L., Ványai, B., Szegedi, A., Emri, G., Balázs, M.: Combining Biomarkers for the Diagnosis of Metastatic Melanoma.  
*J Clin Med.* 13 (1), 1-13, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13010174>  
IF: 2.9
2. Szász, I., Koroknai, V., **Várvolgyi, T.**, Pál, L., Szűcs, S., Pikó, P., Emri, G., Janka, E. A., Szabó, I. L., Ádány, R., Balázs, M.: Identification of Plasma Lipid Alterations Associated with Melanoma Metastasis.  
*Int. J. Mol. Sci.* 25 (8), 1-15, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms25084251>  
IF: 4.9
3. Janka, E. A., **Várvolgyi, T.**, Sipos, Z., Soós, A., Hegyi, P. J., Kiss, S., Dembrowszky, F., Csupor, D., Kéringér, P., Pécsi, D., Solymár, M., Emri, G.: Predictive Performance of Serum S100B Versus LDH in Melanoma Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis.  
*Front Oncol.* 11, 1-11, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2021.772165>  
IF: 5.738

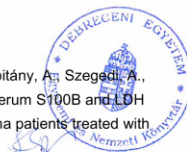
### További közlemények

4. Szász, I., Koroknai, V., **Várvolgyi, T.**, Pál, L., Szűcs, S., Pikó, P., Emri, G., Janka, E. A., Szabó, I. L., Ádány, R., Balázs, M.: Association of Plasma Lipid Patterns and LDL Cholesterol Levels with Breslow Thickness and Ulceration in Melanoma Patients.  
*Int. J. Mol. Sci.* 26 (4), 1-11, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26041716>  
IF: 4.9 (2024)





5. Szász, I., Koroknai, V., **Várvölgyi, T.**, Emri, G., Szabó, I. L., Balázs, M.: Circulating Calprotectin Distinguishes Metastatic Melanoma and Predicts Liver Metastasis.  
*Int. J. Mol. Sci.* 26 (16), 1-9, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26168028>  
IF: 4.9 (2024)
6. Koroknai, V., Szász, I., **Várvölgyi, T.**, Emri, G., Fodor, Á., Balázs, M.: Cytokine and Chemokine-Associated Signatures Underlying Dermal Invasion and Skin Metastasis in Melanoma.  
*Int. J. Mol. Sci.* 26 (19), 1-14, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms26199334>  
IF: 4.9 (2024)
7. Janka, E. A., Szabó, I. L., Toka-Farkas, T., Soltész, L., Szentkereszty-Kovács, Z., Ványai, B., **Várvölgyi, T.**, Kapitány, A., Szegedi, A., Emri, G.: Development of Nomograms to Predict the Probability of Recurrence at Specific Sites in Patients with Cutaneous Melanoma.  
*Cancers.* 17 (18), 1-21, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers17183080>  
IF: 4.4 (2024)
8. **Várvölgyi, T.**, Szegedi, A., Töröcsik, D.: JAK gátlás alopecia areatában.  
*Bőrgyógyász. venerol. szle.* 101 (2), 98-105, 2025.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2025.101.2.6>
9. Tósaki, Á., Remenyik, É., Veres, I., Szegedi, A., **Várvölgyi, T.**: Mucin a dermisben.  
*Bőrgyógyász. venerol. szle.* 100 (6), 293-298, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2024.100.6.2>
10. Janka, E. A., Szabó, I. L., Kollár, S., Toka-Farkas, T., Ványai, B., **Várvölgyi, T.**, Kapitány, A., Shabu, H., Szegedi, A., Emri, G.: Prognostic Role of Clinicopathological Characteristics and Serum Markers in Metastatic Melanoma Patients Treated with BRAF and MEK Inhibitors.  
*Cancers (Basel).* 16, 1-18, 2024.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/cancers16172981>  
IF: 4.4
11. Ványai, B., Szabó, I. L., Veres, I., Soltész, L., **Várvölgyi, T.**, Emri, G.: Lentigo maligna melanoma.  
*Bőrgyógyász. venerol. szle.* 99 (4), 293-297, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2023.99.4.7>
12. Janka, E. A., Ványai, B., Szabó, I. L., Toka-Farkas, T., **Várvölgyi, T.**, Kapitány, A., Szegedi, A., Emri, G.: Primary tumour category, site of metastasis, and baseline serum S100B and LDH are independent prognostic factors for survival in metastatic melanoma patients treated with anti-PD-1.  
*Front Oncol.* 13, 1-11, 2023.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.3389/fonc.2023.1237643>  
IF: 3.5





13. Ványai, B., Chien, Y. C. C., Beke, L., Szabó, I. L., Péter, Z., Steuer-Hajdu, K., **Várvölgyi, T.**, Méhes, G., Emri, G.: Cutaneous metastases at the sites of pembrolizumab-induced bullous pemphigoid lesions in a patient with melanoma.  
*Immunotherapy*. 14 (17), 1377-1382, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.2217/imt-2022-0113>  
IF: 2.8
14. Emri, G., Ványai, B., Soltész, L., Szabó, I. L., **Várvölgyi, T.**, Janka, E. A., Oláh, J.: Melanoma kezelés: merre tovább?  
*Bőrgyógyász. venerol. szle.* 98 (5), 256-262, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2022.98.5.3>
15. Janka, E. A., Ványai, B., Dajnoki, Z., Szabó, I. L., Reibl, D., Komka, I., Blasszauer, C., **Várvölgyi, T.**, Szegedi, A., Emri, G.: Regional variability of melanoma incidence and prevalence in Hungary. Epidemiological impact of ambient UV radiation and socioeconomic factors.  
*Eur. J. Cancer Prev.* 31 (4), 377-384, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000716>  
IF: 2.4
16. Soltész, L., Urbán, P., **Várvölgyi, T.**, Lajszné Tóth, B., Szegedi, A.: Skin lesions of primary immunodeficiency diseases.  
*Bőrgyógyász. venerol. szle.* 98 (2), 56-63, 2022.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2022.98.2.2>
17. Steuer-Hajdu, K., **Várvölgyi, T.**, Szegedi, A.: Új típusú terápiák gyulladásoos bőrbetegségekb. *Immunol. Szle.* 4, 51-62, 2021.
18. **Várvölgyi, T.**: Vírusos eredetű bőrbetegségek gyermekkorban.  
*Bőrgyógyász. venerol. szle.* 97 (2), 100-106, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2021.97.2.5>
19. **Várvölgyi, T.**, Szegedi, A.: Vitiligo.  
*Bőrgyógyász. venerol. szle.* 97 (3), 158-166, 2021.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2021.97.3.5>
20. **Várvölgyi, T.**: Vitiligo.  
*Orvostovábbk. szle.* 28 (6), 14-17, 2021.
21. **Várvölgyi, T.**, Szegedi, A.: Csecsemőkori gyakoribb, nem fertőző bőrbetegségek.  
*Gyermekorv. Továbbképz.* 19 (3), 124-130, 2020.
22. Janka, E. A., Kékedi, K., **Várvölgyi, T.**, Gellén, E., Kiss, B. K., Remenyik, É., Emri, G.: Increasing melanoma incidence in the elderly in North-East Hungary: is this a more serious problem than we thought?  
*Eur. J. Cancer Prev.* 28 (6), 544-550, 2019.  
DOI: <https://doi.org/10.1097/CEJ.0000000000000489>  
IF: 2.413





23. Juhász, I., **Várvölgyi, T.**: Diagnosztikai lehetőségek és jelentőségük a sebkezelésben.  
*Sebkezelés-Sebgyógyulás. 21* (1), 5-11, 2018.
24. Nagy, E., Erdei, I., Farkas, M., Péter, Z., **Várvölgyi, T.**, Király, G., Juhász, I.: A sejttérápia lehetőségei az égés kezelésében: debreceni tapasztalatok.  
*Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93* (3), 114-118, 2017.
25. Szabó, I. L., Ócsai, H., Kiss, B. K., Kékedi, K., Kósa, P., **Várvölgyi, T.**, Kun, E., Kenyeres, A., Szöllősi, A. G., Remenyik, É., Emri, G.: BRAF-mutáció pozitív áttétes melanoma célzott gyógyszeres kezelése.  
*Bőrgyógyász. Venerol. Szle. 93* (4), 160-167, 2017.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.7188/bvsz.2017.93.4.4>
26. Emri, E., Egervári, K., **Várvölgyi, T.**, Rózsa, D., Mikó, E., Dezső, B., Veres, I., Méhes, G., Emri, G., Remenyik, É.: Correlation among metallothionein expression, intratumoural macrophage infiltration and the risk of metastasis in human cutaneous malignant melanoma.  
*J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol. 27* (3), e320-e327, 2013.  
DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04653.x>  
IF: 3.105

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora: 51,256**

**A közlő folyóiratok összesített impakt faktora (az értekezés alapján szolgáló közleményekre): 13,538**

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

Debrecen, 2026.01.29.



## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönöm témavezetőmnek, Dr. Balázs Margit professzor asszonynak szakmai vezetését, támogatását, és a lehetőséget, hogy a munkacsoportjában dolgozhattam.

Köszönöm Dr. Emri Gabriella tanárnőnek a tanácsait, hálás vagyok, hogy odaadóan tanított és tanulhatok tőle a mai napig.

Köszönöm Dr. Janka Eszter Annának a munka meghatározó részét alkotó átfogó statisztikai elemzést és segítségét.

Köszönöm Dr. Szegedi Andrea professzor asszonynak a tanácsait, támogatását.

Köszönöm Dr. Remenyik Éva professzor asszonynak a biztatását, bátorítását.

Köszönöm Dr. Ádány Róza professzor asszonynak a munkám során nyújtott támogatását.

Köszönöm Dr. Koroknai Viktóriának, Dr. Szász Istvánnak, Dr. Szűcs Sándor tanár úrnak és Dr. Pál Lászlónak a lipidomikai méréseket és analízist.

Köszönöm Toka-Farkas Tündének, Tóthné Molnár Szilviának és Váradi Annamáriának a perifériás vérminták gyűjtését.

Köszönöm kollégáimnak, barátaimnak az ösztönzését.

Köszönöm családomnak a biztatást és támogatást.