

Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Multidiszciplináris Doktori Iskola

A tüdődaganatok aktuális klinikopatológiai kihívásai

PhD tézis

DR. ZOMBORI-TÓTH NOÉMI

Témavezető:

Dr. Zombori Tamás, Ph.D.

Szeged

2024

BEVEZETÉS

A tüdőrák magas incidenciájú és kedvezőtlen kórjóslatú daganat. Világszerte 2020-ban mintegy 2,2 millió új beteget kórisméztek és 1,8 millióan haltak meg e betegség miatt. Férfiaknál a tüdőrák a vezető daganatos halálok, a nőknél az emlő és a colorectalis tumorokat követően a harmadik leggyakoribb halálok. A tüődaganatok prognózisa még a komplett sebészi eltávolítás ellenére is kedvezőtlen [24], a kiújulási ráta mintegy 15-30% és az 5 éves túlélés 60-70% [25]. A tüdőrák ugyanakkor nem egy egységes betegség. Számos, különböző kórjóslatú és különböző kezelést igénylő szövettani típusa ismeretes. Munkánkban három, a napi rutin munkában kihívást jelentő szövettani altípust vizsgáltunk: a tüdő adenocarcinomát (1), mely a nem kissejtes tüődaganatok (NSCLC) körében a leggyakoribb, a tüdő eredetű laphámcarcinomát (2), mely a dohányzással leginkább összefüggő tüődaganat, valamint a ritka, de terápiás szempontból számos kérdést felvető pulmonalis sarcomatoid carcinomát (3). Első két esetben különböző morfológiai markerek prognosztikus szerepét elemeztük kiújulásmentes (RFS) és teljes túlélés (OS) vonatkozásában, míg a pulmonalis sarcomatoid carcinoma esetében az adjuváns kemoterápia kórjóslatbefolyásoló szerepét vizsgáltuk metaanalízis segítségével.

1.1. A KIFEJEZETTEBB LÉGÚTI TERJEDÉS ROSSZABB PROGNÓZISSAL JÁR

I-es stádiumú tüdő adenocarcinomával kórismézett betegek eseteiben a sebészi kezelés a standard terápia. A tüdő adenocarcinomák magas kiújulási rátája miatt folyamatos a prognosztikus markerek kutatása. A légúti terjedést (spread through air spaces – STAS) mint az invazív tumorterjedés egyik fajtáját Kadota és munkatársai írták le [18]. Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) gondozásában 2021-ben megjelent „Thoracic tumours” című klasszifikáció szerint akkor beszélünk STAS-ról, ha a légutakban tumorsejtek / sejtcsoportok vannak jelen, melyek az invazív tumorszártól távolabb helyezkednek el [21]. Az I-es stádiumú adenocarcinomával diagnosztizált, szublobektómiával kezelt betegek körében a STAS jelenléte a kiújulás vonatkozásában szignifikáns rizikótényezőnek számít [18]. Továbbá a STAS bármilyen mértékű jelenléte során – stádiumtól függetlenül – szignifikánsan alacsonyabb az RFS, az OS és a betegségmentes túlélés (DFS) [19]. A STAS jelenlétét extenzíven vizsgálták már, ugyanakkor a STAS mértékének prognosztikus szerepének elemzésére kevés közlemény fókuszál. Mindaddig csupán két kutatócsoport, Uruga és munkatársai [22], illetve Morimoto és kutatótársai [23] vizsgálták a STAS mértékének jelentőségét. Előbbiek az intraalveolaris tumorsejtcsoportok számával, utóbbiak az ún. „free tumour cluster” (FTC) jelenlétével

jellemezték a STAS mértékét. Az FTC (>3 db, kevesebb, mint 20 sejtből álló tumorsejtcsoporthoz, >3 mm-re a fő tumortesttől) jelenléte – definíciójából adódóan – kifejezettebb STAS-ra utal. Tudomásunk szerint a STAS mértékének túlélésre gyakorolt hatását és a metodika reprodukálhatóságát az említett két közleményen kívül még nem vizsgálták.

1.2. A „TUMOUR BUDDING”, A „SINGLE CELL INVASION” ÉS A SEJTMAG ÁTMÉRŐ PROGNOZTIKUS SZEREPE TÜDŐ LAPHÁMCAARCINOMÁK KÖRÉBEN

A tüdő adenocarcinomák prognosztikus markereit számos kutatás vizsgálta a közelmúltban. Ezek közül az egyik legjelentősebb az „International Association for the Study of Lung Cancer” (IASLC) által ajánlott grádusbeosztás [77], amely azóta a WHO gondozásában publikált „Thoracic tumours” klasszifikáció legutóbbi kiadásában is megjelent [26]. A tüdő laphámcarcinomák vonatkozásában jóval kevesebb közlemény fókuszál a prognosztikus tényezőkre.

A szakirodalomban leginkább a „tumour budding”, a „minimal cell nest size” és a sejtmag átmérő morfológiai faktorok prognosztikus szerepét elemezték [30-32]. A „tumour budding” kis, izolált tumorsejtfészkeket jelent az invazív tumorszél stromájában, melyek kevesebb, mint 5 tumorsejtet tartalmaznak [33]. Először a colorectalis adenocarcinoma eseteiben vizsgálták, majd később validálták ennek prognosztikus szerepét [34-38], melynek klinikai jelentőségét a 2016-ban megrendezett „International Tumour Budding Consensus Conference” tárgyalta [39].

A „tumour budding” vizsgálata azonban még a mai napig nem egységes [46]. Számos kérdés merül fel a festési eljárást (hematoxilín-eozin festés (HE) vagy citokeratin immunreakció), a vizsgálandó terület nagyítását – és így méretét (200x vagy 400x), illetve a mérési metodikát illetően (a „tumour budding” jelenléte vagy mértéke, egy vagy több látómezőben történő vizsgálata, maximum vagy átlag tumorsejtfészkek vizsgálata). A metodika körüli problémák ellenére egyre több közlemény igazolja, hogy a „tumour budding” jelenlétének kedvezőtlen hatása van mind az OS-re mind a DFS-re tüdő laphámcarcinomák esetén [46].

„Minimal cell nest size” a legkisebb tumorsejtcsoporthoz a tumoron belül vagy az invazív tumorszél területén, mely a tumorsejtszám alapján további csoportokra osztható [30-32; 47; 50]. Weichert és munkatársai szerint tüdő laphámcarcinoma esetében a „tumour budding” és a „minimal cell nest size” nemtől, kortól és stádiumtól független prognosztikus markerek [31]. Kadota és kutatótársai ezzel részben összhangban a legkisebb „minimal cell nest size” kategória, a „single cell invasion”, továbbá a nagyobb sejtmag átmérő kedvezőtlen

kórjólátbefolyásoló szerepét igazolták [30, 48]. A sejtmag átmérőjének vizsgálata során az érett lymphocytá magja volt a referencia méret és a négy lymphocytánál nagyobb magvú tumorsejteket definiálták nagy sejtmag átmérőnek [30; 54; 55].

Mint korábbi publikációnkban igazoltuk, a STAS jelenléte kedvezőtlen kimenetellel párosul tüdő adenocarcinómákban [28; 29], azonban tüdő laphámcarcinómák esetén még kevésbé vizsgálták ezt a jelenséget. Stögbauer és Lu munkacsoportjainak sikerült először tüdő laphámcarcinómákban a STAS kedvezőtlen prognosztikus hatását kimutatni [32; 56].

A Weichert és munkatársai által ajánlott grádusbeosztás a „tumour budding” mértékét és a „minimal cell nest size”-ot [31], míg a Kadota és kutatótársai által ajánlott beosztás a „tumour budding” mértékét és a sejtmag átmérőt veszi figyelembe [54]. Habár egyre több evidencia gyűlt össze a tüdő laphámcarcinómák prognosztikus markereiről, azonban még mindig nincs egy nemzetközileg elfogadott vagy ajánlott grádusrendszer.

1.3. AZ ADJUVÁNS KEMOTERÁPIA JAVÍTJA A TELJES TÚLÉLÉST PULMONALIS SARCOMATOID CARCINOMÁKBAN – EGY METAANALÍZIS VIZSGÁLAT

A pulmonalis sarcomatoid carcinomát a WHO „Thoracic tumours” klasszifikáció legutóbbi kiadása öt alcsoportba sorolta: pleiomorph carcinoma, orsósejtes carcinoma, óriássejtes carcinoma, carcinosarcoma és pulmonalis blastoma [21]. A pulmonalis sarcomatoid carcinoma incidenciája alacsony, az összes tüdőrák kevesebb, mint 1%-a [58]. A korai stádiumban kórismézett sarcomatoid carcinómák általában nagy tumormérettel, agresszív klinikai viselkedéssel és magas metasztatikus potenciállal jellemezhetők, ezért rossz prognózisú tüdődaganatnak tekinthetők [59-61]. Mindezt alátámasztja az 5 éves OS, amely értéke 12,6-34,6% közöttire tehető [62; 63]. Operabilis esetekben a komplett sebészi eltávolítás a gold standard terápiás lehetőség. Azonban előrehaladott stádiumú sarcomatoid carcinoma esetében jelenleg nem létezik specifikus terápiás irányelv, ezért az NSCLC terápiás protokollokat alkalmazzák. Az adjuváns kemoterápia kórjólátra gyakorolt kedvező hatása még mindig vitatott. Számos közlemény a sarcomatoid carcinomát kemorezisztens daganatnak tartja [71; 72], míg mások az adjuváns kemoterápia kedvező hatását fogalmazták meg [73-76].

2. CÉLKITŰZÉSEK

A tézis célkitűzései a következők voltak:

2.1. A STAS mértékének szemikvantitatív elemzése tüdő adenocarcinomákban szublobáris reszekción átesett betegek körében. Ezen morfológiai paraméterek OS-re és RFS-re gyakorolt hatásának, illetve a markerek reprodukálhatóságának vizsgálata.

2.2. A „tumour budding” mértékének, a „minimal cell nest size”-nak, a sejtmag átmérőnek és a STAS jelenlétének szemikvantitatív vizsgálata tüdő laphámcarcinomával kórismézett betegek körében. Továbbá egy grádusbeosztás ajánlása a tüdő laphámcarcinomák optimálisabb prognosztikus sztratifikálása céljából.

2.3. Pulmonalis sarcomatoid carcinomával kórismézett betegek körében az adjuváns kemoterápia kórjóslatra gyakorolt hatásának vizsgálata. A terápiás lehetőségeket ismertető irodalmi közleményekben lévő diszkrepanciák elemzése és javaslatok megfogalmazása további pulmonalis sarcomatoid carcinomával kapcsolatos kutatásokra.

3. ANYAG ÉS MÓDSZEREK

3.1. A STAS MÉRTÉKÉNEK VIZSGÁLATA TÜDŐ ADENOCARCINOMÁVAL KÓRISMÉZETT BETEGEK KÖRÉBEN

Vizsgálatunkba 2010 és 2019 között a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján szublobáris reszekcióval kezelt és tüdő adenocarcinomával kórismézett betegeket vontuk be. Kizárási kritériumok a pozitív reszekciós szél, a perioperatív halál, a hiányos klinikai adatok és a nem elérhető szövettani metszetek voltak. A betegek demográfiai és klinikopatológiai adatait így a kort, a nemet, a dohányzási szokásokat, a műtét típusát, az ECOG performance státuszt, az adjuváns kemoterápia fajtáját, a szövettani szubtypust, az IASLC grádust [77], a tumor méretet, a pT és pN státuszt, a stádiumot [78], az extranodalis érintettséget, a reszekciós szélről való távolságot, a lymphovascularis, a vascularis és a pleuralis terjedést, illetve az utánkövetési adatokat (OS, RFS) a betegdokumentációból nyertük. Minden beteg esetében rendszeres fizikális vizsgálat, mellkasröntgen, hasi ultrahang és mellkasi computertomografiás vizsgálat szerepelt. Az utánkövetési idő 2021. június 1-jén ért véget.

Formalin fixált, paraffinba ágyazott HE festett metszeteket két független vizsgáló elemezte (ZTN, ZT). A metszetek revíziója során a STAS jelenlétét az alábbiak szerint vizsgáltuk [21]. A három legprominensebb látótérben a tumorsejtfészkek számát és a „single cell invasion”

jelenlétét értékeltük az invazív tumor környezetében levő alveolusokban 200x nagyításon (medium-power field (MPF), látómező = 0,785 mm²). Minden esetben a maximum, az átlag és az összes tumorsejtfészkek számát rögzítettük. Előzetes eredményeink alapján a STAS mértékét a következőképpen definiáltuk: nincs STAS (STAS–), kismértékű STAS (1-10 tumorsejtfészkek vagy 1-4 „single tumour cells” egy 200x látótérben) és nagymértékű STAS (≥11 tumorsejtfészkek vagy ≥5 „single tumour cells” egy 200x látótérben). Továbbá a metszetrevízió során értékeltük az FTC jelenlétét [23], illetve a tumorsejtfészkek invazív fronttól való legnagyobb távolságát. A fent említett paramétereket digitalizált metszeteken is vizsgáltuk (ZTN, ASz, SA, ZT) és az interobszerver, illetve az intermetodikai variabilitást elemeztük.

A kedvezőtlen prognosztikus tényezők (lymphovascularis terjedés, nyirokcsomó áttét, pleuralis terjedés, III-as stádium) által okozott statisztikai torzítások csökkentése céljából két alcsoportanalízist is végeztünk. Az elsőben azokat az eseteket, melyekben az említett adverz jellemzők jelen voltak, kizártuk. A másodikban az előbbi paraméterek mellett a vascularis terjedést tartalmazó eseteket is kihagytuk.

3.2. AJÁNLÁS A TÜDŐ LAPHÁMCAARCINOMA GRÁDUSBEOSZTÁSÁRA

Vizsgálatunkba 2010-2016 között a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján műtött és tüdő laphámcarcinomával kórismézett betegeket vontuk be. A perioperatív halál, az előrehaladott tüdődaganat (pT4, távoli áttét), a hiányos klinikai adatok, a nem értékelhető szövettani metszetek mellett a neoadjuváns kemoterápiában részesülő betegeket zártuk ki vizsgálatunkból. A betegek klinikopatológiai adatait, úgymint a kort, a nemet, a dohányzási szokásokat, a műtét típusát, az adjuváns kemoterápia típusát és az utánkövetési adatokat (OS, RFS) a betegdokumentációból nyertük. Minden beteg esetében az utánkövetés hasonlóan zajlott a korábban leírtakhoz [29], melynek vége 2022. július 1-je volt.

Formalin fixált, paraffinba ágyazott, HE festett metszeteket három független vizsgáló elemezte (ZTN, HF, ZT), akik nem ismerték a vizsgálatba bevont betegek klinikai kimenetelét. A következő morfológiai paramétereket gyűjtöttük: WHO szerinti szövettani diagnózis [21], tumorméret, reszekciós széltől mért távolság, „tumour budding”, „minimal cell nest size”, mitózisok száma 10 nagy nagyítású látómezőben (high-power field (HPF) 400x, látómező = 0,237 mm²), sejtmag átmérő, expanszív vagy infiltratív tumorszél, STAS jelenléte, vascularis, lymphovascularis és pleuralis terjedés. A pT, pN státuszt és a stádiumot az American Joint Committee on Cancer (AJCC) Cancer Staging Manual 8. kiadása alapján definiáltuk [78].

A „tumour bud” kis izolált desmoplasticus stromával övezett tumorsejtfészket jelent az invazív tumor széli részén, melyek kevesebb, mint 5 tumorsejtet tartalmaznak. Mind a „tumour budding” jelenlétét mind a mértékét vizsgáltuk. A „tumour budding” mértékét kettő metodika alapján elemeztük [54]. Egyrészt 10 MPF-ben megnéztük a kumulatív „tumour budding” számot, illetve egy MPF-ben (hot spot területen) számoltuk a maximum „tumour budding” mértékét. A „tumour budding” mértékét mind Kadota és munkatársai, mind Weichert és munkatársai ajánlásai alapján klasszifikáltuk [54; 31].

A „minimal cell nest size” tényezőt az alkotó tumorsejtek száma alapján négy alcsoportba soroltuk. Megkülönböztettünk nagy sejtfészket (≥ 15 tumorsejt), közepes sejtfészket (5-14 tumorsejt), kis sejtfészket (2-4 tumorsejt) és „single cell invasion”-t [30-32; 47; 50]. A „minimal cell nest size” paramétert a tumorszálon és az egész tumor területén egyaránt vizsgáltuk.

A sejtmagi tulajdonságokat, mint a sejtmag átmérőt és a sejtproliferációs aktivitást 400x-os nagyításon elemeztük [30; 80; 81]. A légutakban vagy az alveolusokban jelenlévő lekerekített tumorsejtcsoportokat STAS-ként azonosítottuk. A desquamált neoplasticus sejteket vagy tépett szélű tumorsejteket tartalmazó eseteket artefaktumként identifikáltuk.

Tüdő eredetű laphámcarcinomák vonatkozásában két kutatócsoport tett ajánlást grádusbeosztás alkalmazására. Weichert és munkatársai szerinti beosztás a „tumour budding” mértékére és a „minimal cell nest size”-ra fókuszál [31], a Kadota és kutatótársai által ajánlott beosztás pedig a „tumour budding” mértékét és a sejtmag átmérőt veszi figyelembe [54]. Előzetes eredményeink alapján a Weichert, illetve a Kadota és munkacsoportja által javasolt grádusbeosztás nem tudta szignifikánsan elkülöníteni a három gráduscsoportot egymástól. Mivel a vizsgálatunkban a „receiver operating characteristics” (ROC) görbe alapján a „tumour budding” mértéke, a „single cell invasion” és a sejtmag átmérő kombinációja bizonyult a legszenzitívebb és legspecifikusabb halálozást és recidívát előrejelző paraméternek (AUC_{OS} : 0,83, AUC_{RFS} : 0,76), ezért egy új grádusrendszert hoztunk létre, amely a „tumour budding” mértékét (0-2 pont), a „single cell invasion” jelenlétét (0-1 pont) és a nagy sejtmag átmérő jelenlétét (0-1 pont) veszi figyelembe. Az eseteket alacsony (0 pont), közepes (1-2 pont) és magas grádusba (3-4 pont) soroltuk be. Az általunk javasolt grádusbeosztást az *1. táblázat* szemlélteti.

„Tumour budding” mértéke		„Single cell invasion”		Sejtmag átmérő		Kumulatív pontérték	Grádus
0 pont	0 bud / 10 MPFs	0 pont	Nincs jelen	0 pont	Kis	0 pont	Alacsony
1 pont	1-14 bud(s) / 10 MPFs	1 pont	Jelen van	1 pont	Nagy (>4 nyugvó lymphocyta)	1-2 pont	Közepes
2 pont	≥15 buds / 10 MPFs					3-4 pont	Magas

1. táblázat: A tüdő laphámcarcinoma általunk javasolt grádusbeosztása (MPF: mediate-power field – 200x).

3.3 PULMONALIS SARCOMATOID CARCINOMÁVAL DIAGNOSZTIZÁLT BETEGEKNÉL AZ ADJUVÁNS KEMOTERÁPIA JAVÍTJA A TELJES TÚLÉLÉST

Metaanalízisünk a 2020-as „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA) ajánlása alapján készült. A tanulmány a PROSPERO (International Prospective Register of Systematic Reviews – CRD42022306084) adatbázisba került regisztrálásra és az ott leírt protokolltól nem térünk el.

3.3.1. Keresési stratégia

A szisztematikus irodalomkeresést 2021. szeptember 9-én három adatbázisban (MEDLINE, Embase és Cochrane Central Register of Controlled Trials) két független (ZTN, ZT) vizsgáló végezte. Az alábbi keresőkulcsot alkalmaztuk: ("sarcomatoid carcinoma" OR "pleomorphic carcinoma" OR "spindle cell carcinoma" OR "giant cell carcinoma" OR "carcinosarcoma" OR "blastoma") AND (lung OR pulmonary). A keresés során szűrőt nem használtunk. A három adatbázison kívül a beválogatott közlemények referencia listáján is keresést végeztünk.

3.3.2. Szelekció és beválogatási kritériumok

A szelekció során csak nem randomizált kontrollált vizsgálatokat találtunk, melyek megfeleltek a keresési stratégiánknak. Vizsgálatunkba olyan retrospektív kohorsz tanulmányokat válogattunk be, melyekben a pulmonalis sarcomatoid carcinomával kórismézett betegek („Population”) sebészi kezelésben („Intervention”) vagy sebészi kezelést követő adjuváns kemoterápiában („Control”) részesültek. A duplikátumszűrést követően, cím, absztrakt és teljes szöveg alapján kettő egymástól független vizsgáló nézte át a közleményeket. Az esetleges diszkrepanciákat egy harmadik vizsgáló (KSz) oldotta fel.

3.3.3. Adatgyűjtés

A beválogatott közleményekből két független bíráló gyűjtötte ki az adatokat, melyek a következők voltak: cím, első szerző, publikációs év, Digital Object Identifier (DOI), összes beválogatott beteg száma, azon betegek száma, akik csak sebészi kezelésben vettek részt („Intervention”), azon betegek száma, akiknél a kezelést kiegészítették adjuváns kemoterápiával („Control”), nem, kor, adjuváns kemoterápia típusa. Továbbá mind az egyváltozós, mind a többváltozós analízishez kigyűjtöttük a kockázati hányados (hazard ratio – HR) értékeket és a hozzájuk tartozó 95%-os konfidencia intervallum (CI) értékeket.

3.3.4. A torzítás kockázata (Risk of Bias – RoB)

A Cochrane Collaboration ajánlása alapján [83] a beválogatott közleményeket a Risk Of Bias In Non-Randomized Studies – of Interventions (ROBINS-I) „risk of bias” vizsgálóeszközzel kettő egymástól független bíráló vizsgálta meg [84]. Sterne és munkatársai alapján alacsony, közepes és magas teljes torzítási rizikó kategóriákba soroltuk a közleményeket [84].

3.3.5. A bizonyítékok megbízhatósága (Certainty of the evidence)

A „Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) Working Group” alapján [86] kettő egymástól független szerző vizsgálta meg a beválogatott közlemények „Certainty of the evidence” szintjét a GRADE profiler software (GRADEpro GDT: GRADEpro Guideline Development Tool) [85] segítségével.

4. EREDMÉNYEK

4.1. A STAS MÉRTÉKÉNEK VIZSGÁLATA TUDÓ ADENOCARCINOMÁVAL KÓRISMÉZETT BETEGEK KÖRÉBEN

Tüdődaganat miatt összesen 89 beteg részesült szublobáris reszekcióban a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján 2010 és 2019 között. Közülük 61 betegnél kórisméztek tüdő adenocarcinomát. A medián utánkövetési idő 32,9 hónap volt (intervallum: 5-131 hónap). Közülük 25 betegnél újult ki a daganat. Tizenkét esetben lokoregionális, 13 esetben távoli kiújulást észleltek. Összesen 19 beteg hunyt el a betegsége vagy egyéb ok miatt. A STAS jelenléte a magas grádusú esetekben volt a legkifejezettebb (76,4%), melyet a közepes grádusú esetek (23,5%) követtek. A ROC görbe alapján a görbe alatti terület maximális számú tumorsejtfészkek (200x látótérben) és a „single cell invasion” (200x látótérben) paramétereknél bizonyultak a legnagyobbak ($AUC_{„tumour cluster”}$: 0,734; $AUC_{„single tumour cell”}$: 0,813) mind OS

mind RFS vonatkozásában. A ROC görbe alapján a STAS mértékét az alábbi kategóriákkal jellemeztük: nincs STAS (STAS–), kismértékű STAS (1-10 tumorsejtcsoport vagy 1-4 magányos tumorsejt / egy 200x látómező) és nagymértékű STAS (≥ 11 tumorsejtcsoport vagy ≥ 5 magányos tumorsejt / egy 200x látómező). A Kaplan-Meier analízis a három kategória között mind OS mind RFS vonatkozásában szignifikáns különbséget igazolt. Az FTC az esetek 19,7%-ban volt jelen és a Kaplan-Meier analízis szerint az OS becslések szignifikáns módon különböztek a STAS+/FTC+, a STAS+/FTC– és a STAS–/FTC– csoportok között. Továbbá elmondható, hogy azok a STAS+ esetek, ahol FTC is jelen van a legkedvezőtlenebb prognózisúak voltak.

Egyváltozós analízisben a magasabb pT és pN státusz, a magasabb klinikai stádium, a lymphovascularis és a pleuralis terjedés, az FTC jelenléte és a kifejezett STAS bizonyultak szignifikánsan kedvezőtlen prognosztikus tényezőknek OS és RFS vonatkozásában. Többváltozós analízisben OS vonatkozásában a magasabb pT státusz, a lymphovascularis terjedés és az FTC jelenléte, míg RFS vonatkozásában a lymphovascularis terjedés és a nagymértékű STAS bizonyult kedvezőtlen prognosztikus markernek.

Alcsoport-analízisünk – melyben a kedvezőtlen prognosztikus faktorokat kizártuk – igazolta, hogy a STAS önálló kórjóslatbefolyásoló tényező. Adataink alapján a nagyobb mértékű STAS kedvezőtlenebb prognózissal párosul.

4.2. AJÁNLÁS A TÜDŐ LAPHÁMCAARCINOMA GRÁDUSBEOSZTÁSÁRA

Összesen 912 beteg részesült sebészi kezelésében tüdőtumor miatt 2010 és 2016 között a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján. Közülük 220 beteget vontunk be vizsgálatunkba. „Tumour budding” jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott az infiltratív tumorszéllel ($p < 0,001$), a kisebb mértékű „minimal cell nest size” kategóriákkal ($p < 0,001$), a „single cell invasion” jelenlétével ($p < 0,001$), a nagy sejtmag átmérővel ($p = 0,023$), a pleuralis ($p = 0,021$), vascularis ($p = 0,006$) és lymphovascularis terjedéssel ($p < 0,001$). A „single cell invasion” jelenléte szignifikáns összefüggést mutatott az infiltratív tumorszéllel ($p < 0,001$), a kisebb mértékű „minimal cell nest size” kategóriákkal ($p < 0,001$), valamint a vascularis ($p = 0,05$) és lymphovascularis terjedéssel ($p < 0,001$). Végül a nagy sejtmag átmérő gyakrabban volt látható a kisebb mértékű „minimal cell nest size” kategóriákkal jellemezhető esetekben ($p = 0,035$).

Vizsgálatunkban 54 esetben észleltünk kiújulást. Mindösszesen 30 beteg (13,6%) hunyt el a daganat vagy egyéb ok miatt. A medián RFS 19,3 hónap (intervallum: 1,9-127,5 hónap), a

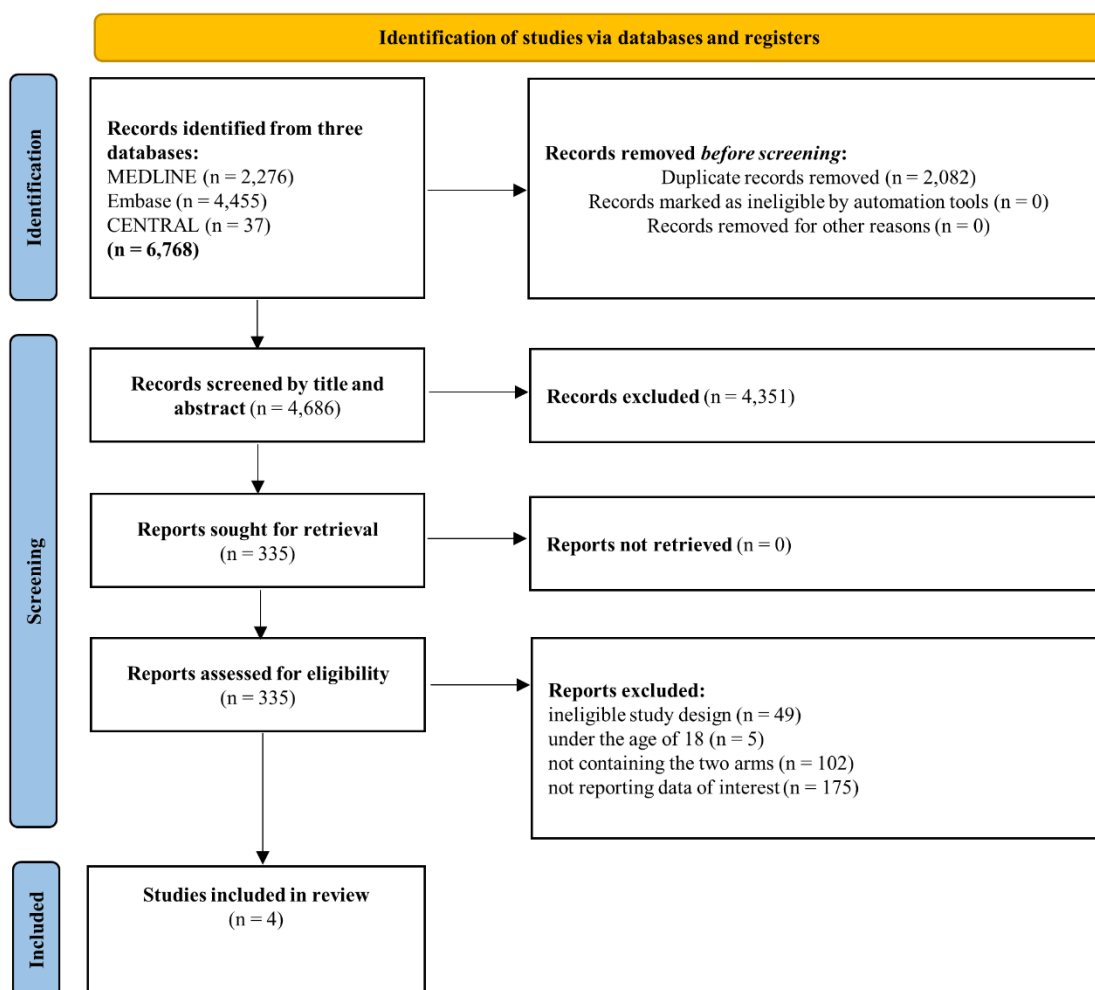
medián OS 23 hónap (intervallum: 2,1-73,8 hónap), illetve a medián utánkövetési idő 81 hónap volt (intervallum: 1,9-138 hónap).

Egyváltozós analízisben a „tumour budding” jelenléte és nagyobb mértéke, az infiltratív tumorszél, a „single cell invasion”, a nagy sejtmag átmérő, a magasabb Kadota- és Weichert-grádus, a STAS jelenléte, a nagyobb pT és pN státusz és a magasabb klinikai stádium bizonyultak szignifikánsan kedvezőtlen prognosztikus tényezőknek OS vonatkozásában. Szintén egyváltozós analízisben RFS vonatkozásában az infiltratív tumorszél, a kisebb mértékű „minimal cell nest size” kategóriák, a „single cell invasion” jelenléte, a nagy sejtmag átmérő, a magasabb Kadota- és Weichert-grádus, a STAS jelenléte, a nagyobb pT és pN státusz és a magasabb klinikai stádium bizonyultak szignifikánsan kedvezőtlen prognosztikus tényezőknek. A Kadota és Weichert által javasolt grádusrendszerek nem tudták szignifikánsan elkülöníteni a három gráduscsoportot egymástól. Ezért a korábban leírtak alapján egy új grádusrendszert ajánlunk, mely a „tumour budding”, a „single cell invasion” és a sejtmag átmérő sajátosságait veszi figyelembe. Eredményeink szerint a javasolt grádusbeosztás mind OS mind RFS vonatkozásában szignifikánsan el tudja különíteni a három gráduskategóriát. Összehasonlítva a javasolt grádusrendszert a Weichert, illetve a Kadota munkacsoportja által ajánlott beosztásokkal, a ROC görbe alapján az általunk javasolt grádusbeosztás rendelkezett a legnagyobb görbe alatti területtel. Többváltozós vizsgálatunk alapján az általunk javasolt grádusrendszer és a STAS önálló prognosztikus tényezőnek bizonyult.

4.3. PULMONALIS SARCOMATOID CARCINOMÁVAL DIAGNOSZTIZÁLT BETEGEKNÉL AZ ADJUVÁNS KEMOTERÁPIA JAVÍTJA A TELJES TÚLÉLÉST

4.3.1. A keresési stratégia és szelekció eredménye

A szisztematikus keresés eredményét a PRISMA flow diagram (1. ábra) mutatja be részletesen. A három adatbázisból összesen 6768 közlemény származott. Duplikátumszűrést, majd szelektálást követően négy retrospektív kohorsz közlemény [87-90] felelt meg a beválogatási kritériumoknak. Mindegyik olyan pulmonalis sarcomatoid carcinomával kórismézett beteget vizsgált, akik sebészi kezelésben vagy sebészi kezelést követő adjuváns kemoterápiában részesültek. A négy közlemény közül egy tanulmány [89] kettő beteg kohorszot vizsgált, így összesen 5 beteg kohorszot tudtunk metaanalízisünkbe bevonni.



1. ábra: A szisztematikus keresést és szelekciót prezentáló PRISMA flow diagram (2020) (PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews, CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials)

4.3.2. A beválogatott közlemények jellemzői

A négy beválogatott közleményben összesen 1852 pulmonalis sarcomatoid carcinomával diagnosztizált beteget vizsgáltak, akik sebészi kezelésben és/vagy adjuváns kemoterápiában részesültek. A sarcomatoid carcinoma diagnózisa reszekciót követő szövettani vizsgálat alapján történt. Közülük 682 beteg részesült adjuváns kemoterápiában, azonban a négy közleményből mindösszesen csak kettő tanulmány részletezte a kemoterápiás protokollt [88; 90].

4.3.3. Kvantitatív szintézis OS vonatkozásában

A beválogatott közleményekből 5 beteg kohorsz (n=1852) került be az egyváltozós analízisünkbe. Közülük 1170 beteg részesült csak sebészi terápiában, míg 682 beteg esetében történt adjuváns kemoterápiával való kiegészítés. OS-re vonatkozólag nem találtunk

szignifikáns különbséget a két csoport között (HR=0,7138, 95%CI: 0,4989-1,0213, $p=0,0651$). Összesen három közleményt [87; 89; 90], azaz négy beteg kohorszot ($n=1835$) tudunk bevinni többváltozós vizsgálatunkba. A két csoport között szignifikáns különbség mutatkozott OS-re vonatkozólag (HR=0,5657, 95%CI: 0,4391-0,7290, $p<0,0001$). A Cochrane Collaboration javaslata alapján a statisztikai heterogenitás mind egyváltozós mind többváltozós analízisünk során jelentősnek bizonyult ($I^2_{uni}=77,7\%$, $p<0,01$ és $I^2_{multi}=66,0\%$, $p=0,03$) [83].

4.3.4. A torzítás kockázata (Risk of Bias – RoB)

Mind egyváltozós, mind többváltozós analízisünk során a teljes torzítási rizikó OS-re vonatkozólag mérsékelt kockázati besorolásúnak bizonyult. Ennek leggyakoribb oka az eredeti közlemények hiányosságaiban keresendő. A közös eredmények kiválasztásának torzítása („bias in selection of the reported result”) domén alapján a bevont tanulmányok nem randomizált vizsgálatnak megfelelőek voltak, de nem tekinthetők összehasonlíthatónak egy jól elvégzett randomizált vizsgálattal.

4.3.5. A bizonyítékok megbízhatósága (Certainty of the evidence)

Mind egyváltozós mind többváltozós analízisünkben OS-re vonatkozólag a „Certainty of the evidence” alacsonynak bizonyult. A leminősítés leggyakoribb oka a bevont tanulmányok vizsgálati típusa és a különböző kemoterápiás protokollok használata volt.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A STAS MÉRTÉKÉNEK VIZSGÁLATA TÜDŐ ADENOCARCINOMÁVAL KÓRISMÉZETT BETEGEK KÖRÉBEN

Az 1958-ban Cain által leírt aerogén terjedés a tüdő elsődleges és másodlagos daganataiban is jelen van. Mivel a daganat terjedésének ezen formája gyakoribb a primer tüdő adenocarcinomák körében, ezért szélesebb körben ebben a szubtypusban tanulmányozták [91]. A tanulmányok zöme kimutatta, hogy tüdő adenocarcinomákban a STAS jelenléte kedvezőtlen prognózissal párosul [18; 19; 28; 96], ugyanakkor van néhány olyan további közlemény, amelyek a STAS prognosztikai szerepét nem tudták alátámasztani [97; 98]. A STAS kialakulása nem teljesen ismert, sőt egyes kutatók artefaktumnak tartják. Blaauwgeers és munkatársai kutatásukban kimutatták, hogy a sebészi mechanikai hatások, illetve a nem megfelelő patológiai feldolgozás jelentős STAS-ra emlékeztető artefaktum képződéshez vezet. Ezeket összefoglalóan „spread through a knife surface” -nek (STAKS) nevezték el [99]. Noha a STAS patogenezise a mai

napig vitatott, mindazonáltal már három metaanalízis jelent meg, melyek a STAS kedvezőtlen kórjóslatbefolyásoló szerepét igazolták [100-102].

Morimoto és munkatársai vizsgálták először a STAS mértékét. Ők definiálták az FTC-t, amely a jelenség egy szigorúbb meghatározása és jelenléte kifejezettebb STAS-ra utal. Vizsgálatukban kimutatták, hogy az FTC+ micropapillaris komponenst tartalmazó adenocarcinómák szignifikánsan rosszabb RFS becslésekkel rendelkeztek, mint az FTC– esetek [23]. Saját vizsgálatunkban az FTC jelenléte adverz prognosztikus szereppel rendelkezett az OS adatok figyelembevételével mind egyváltozós (HR: 3,03; 95%CI: 1,09-8,38; $p=0,034$), mind többváltozós analízisünkben (HR: 5,909; 95%CI: 1,72-20,25; $p=0,005$). Továbbá azt találtuk, hogy az FTC+ adenocarcinómák OS-re és RFS-re vonatkozó becslései a pT3 adenocarcinómákéhoz hasonlóan kedvezőtlennek bizonyultak (2 éves OS ráta: 48,2% versus 46,4%; $p=0,16$; 2 éves RFS ráta: 41,2% versus 35,4%; $p=0,18$). Ezek az eredmények alátámasztják azt a hipotézist, hogy az FTC inkább intrapulmonalis micrometastasis lehet, amely befolyásolhatja a T kategóriákba való besorolást.

Uruga és munkatársai 208 tüdő adenocarcinomával kórismézett beteg esetében vizsgálták a STAS mértékét az intraalveolaris tumorsejtcsoportok és a „single tumour cell”-ek száma alapján. Az eseteiket három csoportba sorolták be: nincs STAS (STAS–), kismértékű STAS és nagymértékű STAS. Vizsgálatukban azt találták, hogy a nagymértékű STAS mind egyváltozós, mind többváltozós analízisben összefüggést mutatott a solid típusú invazív adenocarcinomával, a lymphovascularis és pleuralis terjedéssel és a ≥ 10 mm nagyságú tumormérettel. Egy- és többváltozós vizsgálatok során a nagymértékű STAS szignifikánsan alacsonyabb RFS becslésekkel járt együtt [22]. Saját vizsgálatunkban ROC görbe analízissel azt tapasztaltuk, hogy a tumorsejtcsoportok maximális száma és a „single cell invasion” mutatkozott a leginkább olyan markernek, amelyekkel a halálozás és kiújulás magasabb kockázata azonosítható. A kismértékű STAS és nagymértékű STAS kategóriákat a ROC görbe analízis segítségével határoztuk meg. Eredményeink alapján szignifikáns különbséget találtunk a különböző STAS kategóriák között mind OS mind RFS vonatkozásában.

Egyváltozós analízisünk alapján a magasabb pT és pN státusz, a magasabb klinikai stádium, a pleuralis és lymphovascularis terjedés jelenléte, a nagymértékű STAS és az FTC jelenléte bizonyultak kedvezőtlen prognosztikus markereknek OS és RFS vonatkozásában. Többváltozós analízisünkben OS vonatkozásában a magasabb pT státusz, a lymphovascularis terjedés, illetve az FTC jelenléte, míg RFS vonatkozásában a lymphovascularis terjedés és a

nagymértékű STAS bizonyultak adverz prognosztikus faktoroknak. A statisztikai torzítások mérséklése céljából alcsoport-analízist végeztünk. Ebben kizártuk azokat az eseteket, melyek III-as stádiumba tartoztak, vagy melyekben nyirokcsomó metastasis, vascularis-, lymphovascularis- és pleuralis terjedés voltak jelen. Az alcsoport-analízis eredménye alapján a kifejezett STAS önálló prognosztikus tényező és kedvezőtlen hatása van az RFS-re. A kismértékű STAS statisztikailag nem különbözött szignifikánsan a referenciakategóriától, azonban tendenciaszerűen rosszabb kimenetelt mutatott. Észleleteink egy irányba mutatnak Yang és munkatársai eredményeivel, akik metaanalízisükben azt találták, hogy minél kifejezettebb a STAS, annál kedvezőtlenebb prognózissal párosul [101].

Interobszerver és intermetodikai variabilitás vizsgálatunkban az „intraclass correlation coefficient” (ICC) értékek alapján, az értékelők közötti egyezés (inter-rater agreement) jónak, illetve kiválónak bizonyult [79].

A STAS mértékének értékelése emlékeztet a colorectalis tumoroknál vizsgált „tumour budding”-ra [22; 38; 39; 51; 54; 103]. Úgy gondoljuk, hogy a STAS mértékének prognosztikus szerepe további vizsgálatokra érdemes és így – az eredmények tükrében – akár a „tumour budding”-hoz hasonló klinikopatológiai implementáció is várható a jövőben.

5.2. AJÁNLÁS A TÜDŐ LAPHÁMCAARCINOMA GRÁDUSBEOSZTÁSÁRA

Annak ellenére, hogy a laphámcarcinoma gyakori és a dohányzással leginkább összefüggő tüdőrák, mégis prognosztikus szempontból kevésbé vizsgált szövettani típus. Ezért célul tűztük ki a különböző tradicionális, illetve legújabban leírt morfológiai paraméterek prognosztikus szerepének vizsgálatát reszekción átesett és tüdő laphámcarcinomával kórismézett betegek körében.

A „tumour budding” a tumorinvázió egyik morfológiai mintázata, amely különböző daganatokban (pl.: colorectalis adenocarcinoma [34-38], pancreas adenocarcinoma [40; 41]) kedvezőtlen prognózissal jár együtt. A közelmúltban a „tumour budding” jelenségét rossz prognosztikai tényezőként azonosították mind tüdő laphámcarcinomában mind tüdő adenocarcinomában [30; 49; 106]. Továbbá nem csak a „tumour budding” jelenléte, hanem annak kifejezettebb mértéke is összefüggést mutatott a kedvezőtlen prognózissal [31; 54]. Kadota- és Weichert munkacsoportjai 1, illetve 10 HPF-ben vizsgálták a „tumour budding” mértékét mind OS [31; 54] mind RFS [54] vonatkozásában. A fenti eredményekkel összhangban, jelen munkában a nagyobb mértékű „tumour budding” kedvezőtlenebb OS és

RFS értékekkel párosult. Weichert és munkatársai azt tapasztalták, hogy nagyobb tumorsejtfészkek inkább magasabb, míg egyre kisebb sejtfészkek egyre alacsonyabb OS becslésekkel mutattak összefüggést [31]. Ezzel némileg ellentmondva, Kadota és munkatársai vizsgálatában csak a „single cell invasion” morfológiai faktor bizonyult önálló prognosztikus markernek [30]. Kadota és munkatársai eredményeivel összhangban, saját tanulmányunkban a „single cell invasion” prognosztikus szerepét igazoltuk mind OS mind RFS vonatkozásában.

Habár sejtmagi tulajdonságokat tartalmazó grádusrendszereket hoztak már létre emlő, vese, húgyhólyag daganatokban [107-109] és tüdő adenocarcinomákban [81], ennek prognosztikai szerepét még kevésbé vizsgálták tüdő laphámcarcinomákban. Amíg a nuclearis atypia (pleiomorphismus) nem volt szignifikáns prognosztikus marker tüdő laphámcarcinomában, addig a sejtmag nagyobb mérete kedvezőtlenebb OS-sel párosult [54]. Vizsgálatunkban azok az esetek, ahol nagy sejtmag átmérő volt jelen, rosszabb OS-sel és RFS-sel társultak. A sejtproliferációs aktivitás nem mutatott összefüggést a klinikai kimenetellel kapcsolatban. Habár a STAS nem egy gyakori jelenség tüdő laphámcarcinomában, mégis a szakirodalmi adatok és a saját eredményeink szerint is jelenléte kedvezőtlen kimenetellel párosul [56].

A grádus a daganatos betegségek fontos prognosztikai jellemzője, meghatározza a terápiás döntéseket, illetve ez egy standard paraméter a betegek klinikai vizsgálatokba történő besorolásához [54]. Weichert, illetve Kadota és munkacsoportjaik ajánlottak egy-egy részben hasonló grádusrendszert tüdő laphámcarcinoma jellemzésére [31; 54]. Eredményeink alapján, habár mindkettő grádusrendszernek szignifikáns hatása van a prognózisra, azonban a Kadota-grádusrendszerben az I-es grádus és a II-es grádus, míg a Weichert-grádusrendszerben a II-es grádus és a III-as grádus között nem mutatkozott szignifikáns különbség. Saját eredményeink szerint a klinikai kimenetelre leginkább a „tumour budding”, a „single cell invasion” és a sejtmag átmérő van hatással. Ezért közleményünkben egy, ezeket figyelembe vevő új grádusrendszert ajánlottunk. Munkánkban összehasonlítottuk mindhárom grádusbeosztást és az általunk javasolt grádusrendszer sztratifikálta legoptimálisabban prognózis szempontjából a tüdő laphámcarcinomával diagnosztizált betegeket.

5.3. PULMONALIS SARCOMATOID CARCINOMÁVAL DIAGNOSZTIZÁLT BETEGEKNÉL AZ ADJUVÁNS KEMOTERÁPIA JAVÍTJA A TELJES TÚLÉLÉST

A pulmonalis sarcomatoid carcinoma alacsony incidenciájú csak reszekátumból kórismézhető, nehezen tanulmányozható rosszindulatú daganat. Vizsgálatunkban, többváltozós analízisünk alapján szignifikáns különbséget láttunk azokban az esetekben, ahol a betegek sebészi kezelését

kiegészítették adjuváns kemoterápiával. Egyváltozós analízisünkben hasonló szignifikáns különbséget nem észleltünk. A két analízis közötti különbség a modellekbe beemelt különböző kovariánsokból eredhet, melyek a kor, a nem, a rassz, a testtömegindex (BMI), a sebészi kezelés típusa, a kemoterápia, a grádus, a szövettani szubtypus, a tumorméret, a patológiai és klinikai stádium, valamint a nyirokcsomó státusz voltak.

Az irodalomban számos tanulmány van, mely a pulmonalis sarcomatoid carcinoma kezelésével és OS-re gyakorolt hatásával foglalkozik. Önmagában a szisztémás kemoterápiás kezelés nem javította a túlélést sarcomatoid carcinomával kórismézett betegek körében. Operábilis esetekben a sebészeti terápia bizonyult a gold standardnak, mely javította a kórjóslatot. Számos közlemény felhívja a figyelmet arra, hogy sebészi kezelést követően mintegy 70%-os a kiújulás gyakorisága, amely leginkább távoli áttét formájában, ritkábban lokális recidivaként jelentkezik [64; 114; 115]. A magas kiújulási ráta és a gyakori távoli áttétek miatt a perioperatív kemoterápia hatásosabb lehet, mint a sugárterápia [87]. A közlemények egy része az adjuváns kemoterápia prognózisra gyakorolt kedvező hatását hangsúlyozza, amely korrelál a saját eredményeinkkel [74; 75; 87; 89]. Metaanalízisünkben az OS kedvezőbb volt azoknál a betegeknél, akik a sebészi kezelést követően adjuváns kemoterápiában részesültek. A szakirodalmi adatok hiányosságait észlelve úgy gondoljuk, hogy további vizsgálatok szükségesek a különböző stádiumok és kemoterápiás protokollok prognózisra gyakorolt hatásának vizsgálatára. Mivel a pulmonalis sarcomatoid carcinomát gyakran előrehaladott stádiumban kórismézik, továbbá gyakran vezet kiújuláshoz, nem csak a szisztémás kemoterápia, hanem a célzott terápiás modalitások vizsgálata is alapvető fontosságú. Egy tanulmányban a sarcomatoid carcinomákban gyakrabban találtak genetikai eltéréseket pl. TP53 gén és KRAS, továbbá ezekben a daganatokban más, potenciálisan célozható genetikai alterációkat is azonosítottak (MET, EGFR, BRAF, HER2 és RET). Egy átfogó genomikai profilalkotás alkalmazása a klinikai gyakorlatban fontos kezelési lehetőséget nyújthat e ritka, de agresszív daganat esetében [116]. Sun és munkatársai a célzott terápia hatékonyságát vizsgálták az inoperábilis, lokálisan előrehaladott pulmonalis sarcomatoid carcinomával diagnosztizált betegeknél. Hasonló eredményeket találtak a kemoterápia (58,62%) és a célzott terápia (57,14%) utáni betegségkontroll arányában [89]. Wang és munkatársai arról számoltak be, hogy azoknál a betegeknél, akiknél a célzott terápiás kezelést adjuváns kemoterápiával kombinálták, a kimenetel kedvezőbb volt, mint a csak sebészi kezelésben részesült betegek esetében ($p=0,02$) [90]. Az immunterápia vonatkozásában, a PD-1/PD-L1 útvonal a tüdődaganatok újonnan megjelenő kezelési módja. Ezzel kapcsolatban ígéretes tanulmányok

jelentek meg, amelyek szerint a PD-L1 expresszió mértéke a sarcomatoid carcinomákban magasabb az NSCLC-khez képest [117, 118]. Ugyanakkor a kemoterápia és az immunterápia / célzott terápia hatékonyságának vizsgálatára további vizsgálatok szükségesek.

Noha a szakirodalomban számos esetismertetés, retrospektív tanulmány ismeretes, mely a pulmonalis sarcomatoid carcinoma különböző kezelési stratégiáját vizsgálja, mégis tudomásunk szerint ez az első metaanalízis, mely összehasonlította két terápiás modalitás (sebészi kezelés vs. adjuváns kemoterápia) túlélésre gyakorolt hatását ezen daganattal kórismézett betegek körében.

Metaanalízisünk eredményei alapján sebészi kezelést követően, mely a megfelelő szövettani diagnózis felállításához nélkülözhetetlen, adjuváns kemoterápia alkalmazását javasoljuk. Vizsgálatunkban tapasztaltuk, hogy a pulmonalis sarcomatoid carcinomával diagnosztizált betegek körében jobb a kórjóslat, amennyiben adjuváns kemoterápiával egészítjük ki a sebészi kezelést.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

Retrospektív vizsgálatunkban szemikvantitatív módon vizsgáltuk a STAS mértékét és a kifejezett STAS kedvezőtlenebb OS-sel és RFS-sel párosult szublobáris reszekcióval kezelt tüdő adenocarcinomák eseteiben. Eredményeink alapján a STAS mértékének szemikvantitatív vizsgálata további vizsgálatokat érdemel. A STAS mértéke mellett az FTC jelenléte is kedvezőtlen hatással volt az OS-re. A WHO klasszifikációval összhangban a College of American Pathologists által ajánlott, a Pathologiai Intézetben is alkalmazott tüdődaganat leletsablon is tartalmazza a STAS jellemzését [54]. A szakirodalom [100-102] és a mi eredményeink alapján javasoljuk a STAS mértékének a napi rutinban történő vizsgálatát, ezáltal több bizonyítékot gyűjthetünk annak túlélésre gyakorolt hatásáról.

Vizsgálatunkban igazoltuk a „tumour budding”, a „single cell invasion”, a sejtmag átmérő és a STAS prognosztikus hatását tüdő laphámcarcinomában. Elsőként validáltuk a Weichert- [31] és a Kadota-féle [54] grádusrendszereket. Tüdő laphámcarcinomában egy a „tumour budding”-t, „single cell invasion”-t és sejtmag átmérőt figyelembe vevő grádusrendszert javasolunk a betegek optimálisabb prognosztikai sztratifikálásához. További vizsgálatok szükségesek az általunk javasolt grádusrendszer validálására, illetve a tüdő laphámcarcinoma prognosztikus markereinek további elemzéséhez.

Metaanalízisünkben azoknál a pulmonalis sarcomatoid carcinomával diagnosztizált betegeknél, akik a sebészi kezelést követően adjuváns kemoterápiában részesültek szignifikánsan kedvezőbb volt az OS, mint a csak sebészi kezelésben részesülő pácienseknél. További vizsgálatok szükségesek előre standardizált kemoterápiás protokollokkal, illetve más nem kemoterápiás kezelési lehetőségekkel (immunterápia, célzott terápia), továbbá különböző morfológiai / klinikai paraméterekkel (patológiai stádium, tumorméret, nyirokcsomó státusz, műtét típusa, szövettani szubtípus), hogy a legoptimálisabb kezelési modalitást azonosíthassuk ebben a kihívásokat jelentő daganatban.

7. JELENTŐS, ÚJ EREDMÉNYEK

Tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány, amely szemikvantitatív módon értékelte a STAS és az FTC morfológiai paramétereket szublobáris reszekción átesett tüdő adenocarcinomával kórismézett betegek körében. A kifejezettebb STAS kedvezőtlenebb OS-sel és RFS-sel párosult, továbbá az FTC jelenléte kedvezőtlenebb OS-hez társult. Alcsoportanalízis során a kifejezettebb STAS jelentős prognosztikus indikátornak bizonyult a túlélés meghatározásában szublobáris reszekcióban részesült betegek körében.

Habár a tüdő laphámcarcinoma prognosztikai tényezőit több tanulmány is vizsgálta, sőt két különböző munkacsoport grádusbeosztásra fogalmazott meg ajánlásokat, még nincs validált, nemzetközileg elfogadott grádusrendszer. Eredményeink alapján a „tumour budding” mértéke, a „single cell invasion” jelenléte és a nagyobb sejtmag átmérő kedvezőtlen OS és RFS értékekkel párosult. Közleményünkben a fent említett morfológiai paramétereket kombináló grádusrendszert javasolunk tüdő laphámcarcinomával diagnosztizált betegek megfelelő prognosztikai sztratifikálásához.

A pulmonalis sarcomatoid carcinomás betegeknél alkalmazott adjuváns kemoterápia hatásosságáról még mindig nincs konszenzus. Metaanalízisünk eredményei alapján ezen daganattal diagnosztizált és adjuváns kemoterápiával kezelt betegek prognózisa kedvezőbb volt azokhoz képest, akik nem kaptak adjuváns kemoterápiát.

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Külön köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Zombori Tamásnak, tudományos munkám során nyújtott támogatásáért és iránymutatásért.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Tiszlavicz László intézetvezetőnek, aki kiváló munkafeltételeket biztosított az SZTE SZAOK Pathologiai Intézetben.

Köszönetemet szeretném kifejezni Prof. Dr. Somfay Attilának, Dr. Bálint Beatrixnak és Dr. Pálföldi Reginának, akik támogatásukkal és kiváló munkafeltételeket biztosítva segítették a Deszki Multidiszciplináris Centrumban a munkámat.

Hálás vagyok mentoromnak, Dr. Polyák Alexandrának, aki bevezetett a tudományos világba.

Hálámat szeretném kifejezni mindazoknak, akik a tudományos munkám során segítettek: Prof. Dr. Cserni Gábornak, Prof. Dr. Iványi Bélának, Dr. Furák Józsefnek, Dr. Kiss Szabolcsnak, Dr. Eduard Oštarijašnak, Dr. Alizadeh Hussainnek, Dr. Ugocsai Katalinnak, Dr. Paróczai Dórának, Dr. Sejben Anitának, Dr. Almási Szintióának, Dr. Hegedűs Fanninak, Dr. Lantos Juditnak, illetve Dr. Széll Zsófia Eszternek.

Hálás vagyok mindazon Kollégáknak, akik a deszki rutin munkában segítettek és elmélyítették elköteleződésemet a pulmonológia irányába: Dr. Csada Editnek, Dr. Lajkó Imrének, Dr. Tóth Juditnak, Dr. Barna Katalinnak, Dr. Szalontai Klárának, Dr. Barath Kristófnak, Dr. Ádám Gábornak, Dr. Vass Dánielnek, Dr. Nemes Mariannak, Dr. Kézdi Erikának, illetve Dr. Csókási Tímeának.

Külön köszönettel tartozom Dezső Mihálynak, aki az ábrák és a fotók magas színvonalú elkészítésében nyújtott segítséget.

Végül szintén köszönettel tartozom családomnak, férjemnek, kislányomnak és barátaimnak a támogatásukért és bátorításukért.

A PHD TÉZIS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA

I. **Zombori-Tóth N**, Paróczai D, Lantos J, Almási S, Sejben A, Tizslavicz L, Cserni G, Furák J, Zombori T. The More Extensive the Spread through Air Spaces, the Worse the Prognosis Is: Semi-Quantitative Evaluation of Spread through Air Spaces in Pulmonary Adenocarcinomas, *Pathobiology* 2022; 10:1-10.

IF (2021): 3,91

II. **Zombori-Tóth N**, Hegedűs F, Almási S, Sejben A, Tizslavicz L, Furák J, Cserni G, Zombori T. Proposal of a grading system for squamous cell carcinoma of the lung - the prognostic importance of tumour budding, single cell invasion, and nuclear diameter. *Virchows Arch.* 2023 Sep;483(3):393-404.

IF (2022): 3,5

III. **Zombori-Tóth N**, Kiss S, Oštarijaš E, Alizadeh H, Zombori T. Adjuvant chemotherapy could improve the survival of pulmonary sarcomatoid carcinoma: A systematic review and meta-analysis, *Surgical Oncology* 2022, 44:101824.

IF (2021): 2,885

TOVÁBBI PUBLIKÁCIÓK

IV. Zombori T, **Tóth N**, Furák J, Berényi Z, Tizslavicz L. Tumor a hátulsó gátorban – az extraadrenalis myelolipoma ritka esete (Tumor of posterior mediastinum – rare case of extraadrenal myelolipoma), *Magyar Sebészet* 2017; 70:90 – 93. [Hungarian]

V. **Zombori-Tóth N**, Ugocsai K, Vincze Á, Furák J, Tizslavicz L, Iványi B, Zombori T. A tüdő nekrotizáló sarcoid granulomatosisa (Pulmonary necrotizing sarcoid granulomatosis), *Orvosi Hetilap* 2021; 19;162(38):1541-1547.

IF (2020): 0,46

VI. Lantos J, Furák J, **Zombori-Tóth N**, Zombori T, Bihari K, Varga E, Hartmann P. [Changes of the T cell composition in the thymus during the COVID-19 pandemic] A csecsemőmirigy T-sejtjeinek összetételében létrejövő változások a COVID–19-pandémia alatt, *Orvosi Hetilap* 2022, 163(52):2062-2066.

IF (2021): 0,707

VII. Furák J, Németh T, Lantos J, Fabó C, Géczi T, **Zombori-Tóth N**, Paróczai D, Szántó Z, Szabó Z. Perioperative Systemic Inflammation in Lung Cancer Surgery, *Front Surg.* 2022, 20;9:883322.

IF (2021): 2,45

VIII. Polyák A, Topal L, **Zombori-Tóth N**, Tóth N, Prorok J, Kohajda Z, Déri S, Demeter-Haludka V, Hegyi P, Venglovecz V, Ágoston G, Husti Z, Gazdag P, Szlovák J, Árpádfy-Lovas T, Naveed M, Sarusi A, Jost N, Virág L, Nagy N, Baczkó I, Farkas AS, Varró A. Cardiac electrophysiological remodeling associated with enhanced arrhythmia susceptibility in a canine model of elite exercise, *Elife* 2023, 12:e80710.

IF (2022): 8,71

IX. Hegedűs F, **Zombori-Tóth N**, Kiss S, Lantos T, Zombori T. Prognostic impact of the IASLC grading system of lung adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis, *Histopathology* 2024 [ahead of print]

IF (2023): 6,4