



Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola

Gyulladásos bélbetegségekkel asszociált dysplasiák vizsgálata

PhD Tézis
Dr. Balajthy Zsófia

Témavezető: Dr. Sejben Anita, PhD

Szeged
2025

A TÉZIS ALAPJÁT KÉPEZŐ PUBLIKÁCIÓK LISTÁJA:

I. Szintia Almási*, **Zsófia Balajthy***, Bence Baráth, Zsófia Krisztina Török, Panna Szaszák, Tamás Lantos, Bence Kővári, Anita Sejben: Examination of non-conventional dysplasias adjacent to colorectal adenocarcinoma in patients with IBD. Pathol Oncol Res. 2025; 3:30:1611978. doi: 10.3389/pore.2024.1611978

Q2; IF (2024): 2.3

(*egyenlő mértékben járultak hozzá)

II. **Zsófia Balajthy**, Panna Szaszák, Szintia Almási, Tamás Lantos, Anita Sejben: Evaluation of dysplasias associated with inflammatory bowel disease – a single-center, retrospective, 5-year experience. Pathol Oncol Res. 2025; 15:31:1612105. doi: 10.3389/pore.2025.1612105

Q2; IF (2024): 2.3

III. **Zsófia Balajthy**, Szintia Almási, Tamás Lantos, Levente Kuthi, Georgios Deftereos, Won-Tak Choi, Anita Sejben: Whole-exome sequencing analysis of inflammatory bowel disease-associated serrated dysplasia. Pathol Oncol Res. 2025; 26:5704. doi: 10.3390/ijms26125704

Q1; IF (2024): 4.9

EGYÉB PUBLIKÁCIÓK:

IV. Roland Fejes, Kitti Szonja Gyorgyev, Csaba Góg, László Krenács, Tamás Zombori, Zsófia Eszter Széll, **Zsófia Balajthy**, Tamás Pancsa and Zsolt Simonka: World J Surg Oncol. 2024; 22:299. doi: 10.1186/s12957-024-03563-7

Q1; IF (2024): 2.5

V. Roland Fejes*, **Zsófia Balajthy***, Csaba Góg, Ágota Vajda, Fanni Hegedűs, Zsolt Simonka, Szabolcs Ábrahám: Colonic endometriosis: from subtotal bowel obstruction to malignant transformation - a case series and literature review. World J Surg Oncol. 2025; 23:230. doi: 10.1186/s12957-025-03888-x

Q1; IF (2024): 2.5

(*egyenlő mértékben járultak hozzá)

1. BEVEZETÉS

A gyulladásos bélbetegségek (IBD) közé tartozik a colitis ulcerosa (UC), a Crohn-betegség (CD) és az indeterminált colitis. IBD-ben szenvedő betegeknél a kumulatív gyulladásos teher miatt kétszer nagyobb eséllyel és korábban alakul ki dysplasia, mint a nem IBD-s populációban. Ugyanakkor a hatékony gyulladáscsökkentő kezelés, a surveillance colonoscopiás vizsgálatok, valamint az endoscopos resectiós technikák fejlődése az elmúlt évtizedekben a dysplasia és a colorectalis carcinoma (CRC) kialakulásának csökkenéséhez vezetett. A hagyományos dysplasiákon és CRC-n túl az IBD-s betegekben non-conventionalis dysplasiák (NCD) is kialakulhatnak, melyek nemrég kerültek ismertetésre, és többek között a hypermucinosus és kehelysejt szegény (GCD) dysplasiát, az emelkedett Paneth-sejt differenciációval járó dysplasiát (DPD), a cryptasejtes dysplasiát (CCD), a tradicionális serrated adenoma (TSA)-szerű, valamint a sessilis serrated laesio (SSL)-szerű, és az tovább nem osztályozható (NOS) serrated dysplasiát foglalják magukban. Noha az NCD-k szövettanilag általában low-grade morfológiát mutatnak, rosszabb prognózissal társulnak, emellett egyes altípusaik lapos vagy akár endoscoposan láthatatlan megjelenésűek, ami kiterjedtebb mintavételt igényel. Ezeket az elváltozásokat gyakrabban figyelték meg a CRC-kal azonos lokalizációban, ezért potenciális precursor laesioknak tekinthetők. Jelenlegi ismereteink alapján az NCD-k az IBD-hez társuló colorectalis adenocarcinomás esetek körülbelül egynegyedében–felében fordulhatnak elő. Mivel ezekről az elváltozásokról kevés információ áll rendelkezésre, klinikai és szövettani azonosításuk továbbra is nehézkes.

2. CÉLKITŰZÉSEK

1. IBD-hez társuló adenocarcinoma esetek újraértékelése, az NCD-k retrospektív azonosítása, az új észak-amerikai eredmények validálása egy közép-kelet-európai populációban.
2. IBD-hez társuló NCD-k azonosítása egy unicentrikus vizsgálatban, valamint az NCD-k prognózisát befolyásoló klinikopathológiai paraméterek vizsgálata.
3. Serrated dysplasiák további jellemzése és molekuláris tulajdonságaik feltárása teljes exomszekvenálással (WES).

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Etikai engedélyek

Vizsgálatainkat az Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (BM/28834-1/2024), valamint a Szegedi Tudományegyetem Regionális és Intézményi Humán Orvosbiológiai Kutatásetikai Bizottsága (4988 és 5670) hagyta jóvá.

3.2. Colorectalis adenocarcinoma mellett előforduló NCD-k vizsgálata IBD-s betegekben

A Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézetében 2010 és 2022 között diagnosztizált, IBD-hez társuló colorectalis adenocarcinomák közül véletlenszerűen kiválasztott 28 eset került be a vizsgálatba. Minden esetben retrospektíven összegyűjtöttük a beteg nemét, életkorát az IBD és a neoplasia diagnózisakor, az IBD típusát és lokalizációját, a minta típusát, valamint a daganat szövettani típusát, grádusát, lokalizációját és stádiumát. Emellett valamennyi beteg korábbi tápcsatornai szövettani leleteit áttekintettük, és rögzítettük az IBD átlagos szövettani aktivitását a neoplasia mintavételét megelőző 5 évben. A betegek adenocarcinomás metszeteit 2 tápcsatorna pathologus egymástól függetlenül újraértékelték, különös tekintettel conventionális dysplasiák és az adenocarcinoma környezetében lévő, potenciális precursor laesioként megjelenő NCD-k azonosítására. Amennyiben NCD jelen volt, az altípusba sorolás a jelenlegi morfológiai kritériumok alapján történt.

3.3. IBD-asszociált dysplasiák értékelése – unicentrikus, retrospektív, 5 éves vizsgálat

A Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézetében 2011 és 2015 között diagnosztizált összes IBD-s beteget BNO-kódok alapján azonosítottuk, majd ezen betegek neoplasticus mintáit retrospektíven áttekintettük. Az adatbázis készítése során kigyűjtésre kerültek a klinikopatológiai jellemzők, ideértve az életkort, nemet, az IBD típusát, időtartamát és lokalizációját. Invasív daganatok esetén további adatokat is rögzítettünk: a tumor szövettani típusát, diagnózisának dátumát, grádusát, macroscopos morfológiáját, lokalizációját, TNM-stádiumát, valamint az vérér- vagy nyirokérinvasió jelenlétét. NCD diagnózisát csak akkor állítottuk fel, ha a vizsgált elváltozás a teljes minta legalább 50%-át érintette. Amennyiben egy metszeten belül többféle NCD-típus is előfordult, a domináns mintázatot a laesiók kiterjedése és mérete alapján választottuk ki.

3.4. IBD-asszociált serrated dysplasiák WES-analízise

Retrospektíven áttekintettük annak a 2396 betegnek az adatait, akiket UC ($n = 1400$), CD ($n = 970$) vagy indeterminált colitis ($n = 26$) miatt vizsgáltak a Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézetében 2011 és 2023 között. Az összes serrated dysplasiás elváltozást a publikált morfológiai kritériumok alapján 2 tápcsatorna pathologus értékelte újra és sorolta altípusokba. A betegek klinikopathológiai adatait – így az életkort, nemet, az IBD jellemzőit (altípus, kiterjedés, fennállás időtartama), a primer sclerosáló cholangitis (PSC) jelenlétét, valamint a dysplasia sajátosságait – a kórlapokból és pathológiai leletekből gyűjtöttük össze. Emellett rögzítettük az esetleges egyidejű vagy később kialakuló dysplasiák és CRC-k adatait is. Amennyiben megfelelően megőrzött szövetblokkok rendelkezésre álltak, WES-t végeztünk. A metszés és deparaffinizálás után a DNS-t proteináz K emésztéssel és mágneses gyöngy tisztítással izoláltuk. A DNS mennyiségét a Quant-iT dsDNA HS assay segítségével határoztuk meg. A könyvtárkészítést a Twist Library Preparation EF Kit és az Exome 2.0 Panel (Twist Bioscience) alkalmazásával, a gyártó előírásai szerint végeztük. A könyvtár minőségét és fragmentumméret-eloszlását capillaris elektroforézissel ellenőriztük. A szekvenálást Illumina NovaSeq 6000 platformon végeztük. A variánsokat az OncoKB és a ClinVar adatbázisok felhasználásával annotáltuk, majd a leolvasási minőséget kézi ellenőrzéssel validáltuk. Az értelmezéshez csak a patogénnek vagy valószínűleg patogénnek minősített variánsokat, illetve a daganatokkal összefüggő génekben előforduló frameshift, nonsense, splice-site vagy transzkripció starthelyet érintő eltéréseket tartottuk meg.

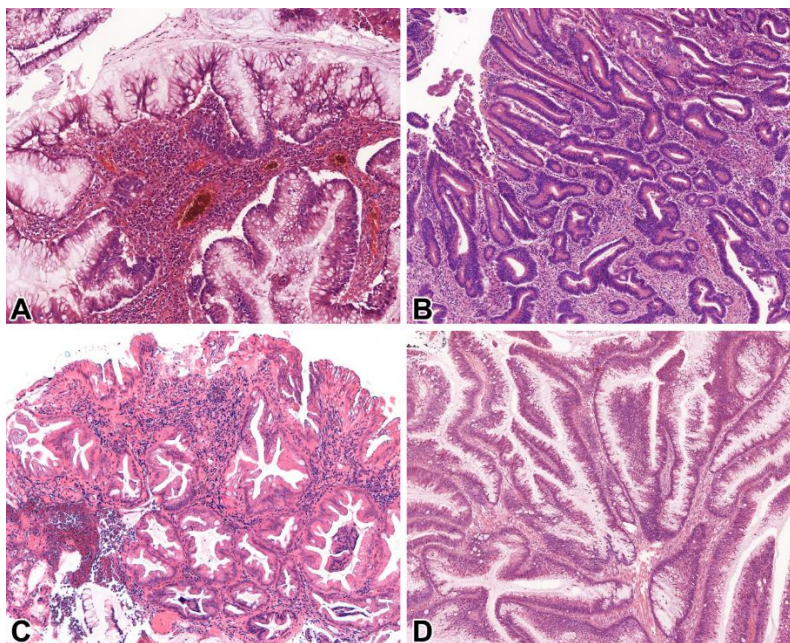
3.5. Statisztikai analízis

A statisztikai elemzéseket az R statisztikai szoftver (v4.1.1) segítségével végeztük. Két független mintacsoport összehasonlításakor – nem normál eloszlású adatok esetén – Mann–Whitney-próbát alkalmaztunk. A kategórikus változók közötti összefüggéseket Fisher-féle egzakt teszttel (Bonferroni–Holm korrekcióval) és khi-négyzet próbával vizsgáltuk. Minden statisztikai teszt kétoldalas volt, és a 0.05 alatti p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Colorectalis adenocarcinoma mellett előforduló NCD-k vizsgálata IBD-s betegekben

A carcinoma diagnózisakor mért átlagéletkor a csak conventionalis dysplasiás csoportban 47 év, míg az NCD-csoportban 50 év volt. A férfi:nő arány az IBD-hez társuló adenocarcinomás csoportjban 22:6, a kizárólag conventionalis dysplasiás csoportban 10:1, míg az NCD-csoportban 6:2 volt. Valamennyi csoportban a betegek többsége UC-ben szenvedett. Az IBD átlagos fennállási ideje 16 év volt. Nyolc esetben korábbi szövettani minták és leletek nem álltak rendelkezésre. Aktív betegség 12 UC-s és 5 CD-s betegnél állt fenn. A csak conventionalis dysplasiás csoportban (n = 11) 8 betegnél állt fenn UC, míg a kizárólag NCD-csoportban (n = 8) 7 betegnél. A kevert dysplasiás (conventionalis + NCD) csoportban (n = 9) 5 betegnél fordult elő UC. UC esetén az adenocarcinomák a korábban gyulladtnak leírt vastagbél-szegmensekből alakultak ki, az esetek 55%-ában a bal colonfélben, 45%-ában a jobb colonfélben. Ezzel szemben a CD-s betegek esetében a tumorok túlnyomórészt bal colonfélre lokalizáltak voltak (87.5%), és csak egyetlen jobb colonfél esetet észleltünk (12.5%). A korábban leírt adenocarcinomák mellett 11 betegnél kizárólag conventionalis dysplasia, míg 8 betegnél kizárólag NCD volt kimutatható. További 9 betegnél conventionalis és legalább egyféle NCD altípus együttes előfordulását figyeltük meg. Összesen 25 NCD-góc került azonosításra, köztük hypermucinosus dysplasia (n = 9) (1. ábra/A), GCD (n = 6) (1. ábra/B), serrated dysplasia, NOS (n = 6) (1. ábra/C), TSA-szerű dysplasia (n = 4) (1. ábra/D).



1. ábra: IBD-asszociált NCD-k microscopos megjelenése a vizsgált populációban. (A): Hypermucinosus dysplasia (10x, HE), (B): GCD (10x, HE), (C): Serrated dysplasia, NOS (10x, HE), (D): TSA-szerű dysplasia (20x, HE).

A különböző NCD-altípusok együttes előfordulása egyazon esetben gyakori volt a resectiós mintákban ($n = 9/17$; azaz az NCD-s esetek 53%-ában). Az alábbi kombinációkat azonosítottuk: hypermucinosus és serrated dysplasia, NOS ($n = 4$); hypermucinosus és GCD ($n = 2$); hypermucinosus, GCD és TSA-szerű ($n = 1$); GCD és serrated dysplasia, NOS ($n = 1$), GCD és TSA-szerű ($n = 1$). Azon betegeknél, akiknél csak biopsziás minták álltak rendelkezésre ($n = 8$), az esetek felében kizárólag conventionalis, míg a másik felében kizárólag NCD volt megfigyelhető. A vizsgált beteganyagban belül egyetlen esetben sem igazoltunk más bélszegmentumban párhuzamosan fennálló vagy korábban kialakult, endoscoposan nem látható dysplasiát. Az IBD-hez társuló adenocarcinómák szövettani altípusai a következők voltak: a kizárólag conventionalis dysplasiás csoportban 8 conventionalis és 3 medullaris adenocarcinoma, míg a kizárólag NCD-csoportban 4 conventionalis és 4 mucinosus adenocarcinoma fordult elő. A kevert dysplasiás esetek mindegyike conventionalis adenocarcinomával társult ($n = 9$). Szignifikáns összefüggést találtunk az NCD jelenléte és az adenocarcinoma altípusa között ($p = 0.014$), az NCD aránya szignifikánsan eltért a mucinosus és a medullaris altípusokban ($p = 0.041$). A vizsgált adenocarcinómák többsége valamennyi csoportban low-grade (grade 2) volt (kizárólag conventionalis: 64%, kizárólag NCD: 63%, kevert: 56%). A stádiumot tekintve a csak conventionalis dysplasiás ($n = 7$) és a kevert csoportban ($n = 7$) a legtöbb adenocarcinoma pT3 stádiumú volt, míg a kizárólag NCD-vel társult adenocarcinómák túlnyomó része T4 stádiumú volt ($n = 4$). A jobb colonban 5 conventionalis dysplasiával társuló és 5 NCD-vel társuló adenocarcinomát figyeltünk meg, míg a bal colon érintettsége 6 conventionalis és 3 NCD-vel társult esetben fordult elő. A kevert dysplasiás esetek közül 5 betegben bal oldali, 4 betegben jobb oldali tumor lokalizációt találtunk. Nem mutatkozott szignifikáns összefüggés az NCD jelenléte és az adenocarcinómák grádusa ($p = 0.093$), stádiuma ($p = 0.131$) vagy lokalizációja ($p = 0.253$) között.

4.2. IBD-asszociált dysplasiák értékelése – unicentrikus, retrospektív, 5 éves vizsgálat

A vizsgált 5 éves időszakban összesen 921 IBD-beteg szerepelt a nyilvántartásban, közülük 57 esetben volt elérhető dysplasiás vagy carcinomás minta. A betegek átlagéletkora 63.7 év volt (medián: 65; tartomány: 33–94), és enyhe férfi dominancia mutatkozott ($n = 34$; 59.6%). A betegek többsége UC-ben szenvedett ($n = 41$; 71.9%). Az esetek felében a gyulladás a bal colonfélre lokalizálódott ($n = 29$; 50.9%), míg pancolitist 17 betegnél (29.8%) észleltünk. A neoplasiás elváltozás megjelenéséig eltelt IBD-tartam átlagosan 15 év volt (medián: 14; tartomány: 1–37).

Conventionalis dysplasiát összesen 47 betegnél azonosítottunk. Ezen betegek átlagéletkora 65.2 év volt (medián: 66; tartomány: 33–94), továbbá férfi túlsúly (31:16) volt megfigyelhető. A legtöbb beteg UC-s volt ($n = 33$; 70.2%), leggyakrabban bal colonfél-érintettséggel ($n = 22$; 46.8%), melyet a pancolitis követett ($n = 15$; 31.9%). A dysplasia felismeréséig átlagosan 14.8 év telt el az IBD diagnózisa óta (medián: 14; tartomány: 1–37). A dysplastikus laesiók leggyakrabban a bal colonfélre lokalizálódtak ($n = 31$; 65.9%). Microscopos méretük átlagosan 0.66 cm volt (medián: 0.5; tartomány: 0.2–2.5), endoscoposan többségükben polypoid megjelenést mutattak ($n = 34$; 72.3%). Az esetek nagyrésze szövettani vizsgálat során tubularis adenomának bizonyult ($n = 38$; 80.8%); tubulovillosus adenoma kizárólag 9 esetben (19.1%) fordult elő, villosus adenoma nem került azonosításra. A dysplasiák döntő része low-grade volt ($n = 40$; 85.1%). Szignifikáns összefüggést találtunk a conventionalis dysplasiák kialakukálása és a dysplasia lokalizációja ($p = 0.004$), mérete ($p = 0.012$), endoscopos megjelenése ($p = 0.006$), grádusa ($p = 0.011$), a CRC macroscopos megjelenése ($p = 0.009$), valamint a pT-stádium ($p = 0.01$) között.

A 47 conventionalis dysplasiás beteg közül 12-nél (25.5%) alakult ki colorectalis adenocarcinoma az utánkövetési idő során. Ezek többsége a bal colonfélben helyezkedett el ($n = 8$; 66.7%), átlagos méretük 4 cm volt (medián: 3.75; tartomány: 1–8.4), és jellemzően infiltratív morfológiát mutattak ($n = 7$; 58.3%). A legtöbb tumor low-grade-nek bizonyult ($n = 10$; 83.3%). Az esetek felében ($n = 6$) multiplex CRC fejlődött ki. Szövettanilag 7 tumor (58.3%) conventionalis adenocarcinomának bizonyult, ezt követte a mucinosus ($n = 3$; 25%), a pecsétgyűrűsejtes ($n = 1$; 8.3%), valamint a GCD ($n = 1$; 8.3%) altípus. Összesen 8 esetben (66.7%) T3 vagy T4 stádiumú daganatot vizsgáltunk. Lymphovascularis invasiót és távoli metasztázist egyaránt 3-3 esetben figyeltünk meg (25%). Microsatellita instabilitás (MSI) mindössze 1 esetben fordult elő ($n = 1$; 8.3%).

Az 57 IBD-s beteg neoplastikus mintái közül 20 esetben (35.1%) azonosítottunk NCD-t. A betegek átlagéletkora 64.8 év volt (medián: 66; tartomány: 46–83), a férfi-nő arány pedig 12:8 volt. Az NCD-s esetek többsége UC-ben fordult elő ($n = 14$; 70%), és az IBD többnyire a bal colonfélre lokalizálódott ($n = 11$; 55%). Az IBD diagnózisa és a dysplasia kimutatása között eltelt idő átlagosan 15 év volt (medián: 15; tartomány: 4–28). A legtöbb dysplastikus elváltozás a bal colonfélben helyezkedett el ($n = 17$; 85%), átlagos microscopos méretük 0.59 cm volt (medián: 0.45; tartomány: 0.2–2.5) és leggyakrabban lapos endoscopos morfológiát mutattak ($n = 12$; 60%). A minták többségét low-grade-nek minősítettük ($n = 15$; 75%). Az NCD altípusok közül a serrated dysplasia, NOS bizonyult a leggyakoribbnak ($n = 6$; 30%), ezt követte a hypermucinosus dysplasia ($n = 4$; 20%), a GCD ($n = 4$; 20%), az SSL-szerű dysplasia ($n = 2$;

10%) és a TSA-szerű dysplasia (n = 1; 5%). Szignifikáns összefüggés volt megfigyelhető az NCD-k kialakulása és a CRC kialakulása ($p < 0.001$), lokalizációja ($p = 0.001$), mérete ($p = 0.002$), macroscopos megjelenése ($p = 0.01$), grádusa ($p = 0.005$), szövettani altípusa ($p = 0.003$), pT stádiuma ($p = 0.003$), pM stádiuma ($p = 0.047$) és microsatellita státusza ($p < 0.001$) között.

A 20 NCD-s beteg közül 60% esetében alakult ki colorectalis adenocarcinoma az utánkövetés során. Ezek 75%-a a bal colonfélben helyezkedett el. Az adenocarcinomák túlnyomó többsége low-grade-nek bizonyult (91.7%). Szövettanilag 66.7% conventionalis adenocarcinomának, 16.7% mucinosus carcinomának, 8.3% GCD-nek és 8.3% pecsétgyűrűsejtes carcinomának felelt meg. A tumorok medián mérete 3,5 cm volt (tartomány: 0.2–7.5). Macroscoposan a polypoid morfológia volt a leggyakoribb (58.3%), ezt követte a sessilis (25%) és a lapos megjelenés (16.7%). A tumorok pT stádium szerinti megoszlása: T1 (16.7%), T2 (35%), T3 (33.3%) és T4 (25%). Nyirokcsomó-érintettség csak N1 (8.3%) és N2 (16.7%) stádiumokban fordult elő. Távoli metastasisokat az esetek 33.3%-ában észleltünk. A microsatellita státusz immunhisztokémiai vizsgálata 14 esetben történt meg. MSI-t 1 esetben (8.3%) mutattunk ki, míg 7 eset (58.3%) mismatch repair proficiens volt. A fennmaradó 4 esetben nem történt immunhisztokémiai vizsgálat.

4.3. IBD-asszociált serrated dysplasiák WES-analízise

A serrated dysplasia diagnózisakor a betegek átlagéletkora 56 év volt (tartomány: 35–71). A serrated dysplasia túlnyomórészt férfiakban fordult elő (73%). A betegek 91%-ánál UC-t, 9%-ánál CD-t diagnosztizáltak. Pancolitis 64%-ban figyeltünk meg, míg a fennmaradó 36%-ban bal oldali colitis volt megfigyelhető. A serrated dysplasia megjelenésekor az IBD fennállási ideje átlagosan 26 év volt (tartomány: 5–59). PSC egyetlen betegnél sem fordult elő. A 13 serrated dysplasia 38%-a SSL-szerű, 8%-a TSA-szerű, 46%-a serrated dysplasia, NOS volt, míg 8% SSL-szerű és TSA-szerű jegyeket egyaránt mutatott. A laesiók 69%-a a bal colonfélben helyezkedett el, beleértve az SSL-szerű dysplasiák 60%-át és a serrated dysplasia, NOS esetek 83%-át. A laesiók 85%-a polypoid endoscopos megjelenést mutatott. A laesiók átlagos mérete kisebb volt, mint 1 cm, kivéve a serrated dysplasia, NOS típusú elváltozásokat (átlag: 1 cm; tartomány: 0.3–2.5). Az SSL-szerű dysplasiák többsége low-grade volt (4/5; 80%), míg a serrated dysplasia, NOS esetek fele (3/6; 50%) high-grade dysplasiát mutatott. Az 5 beteg közül, akiknél SSL-szerű dysplasiát vagy serrated dysplasia, NOS-t azonosítottunk, 1 esetben (20%) conventionalis dysplasia is jelen volt. A NCD-k azonban gyakoribbak voltak serrated dysplasia,

NOS mellett (3/5; 60%), mint SSL-szerű dysplasiában (1/5; 20%). A követés során a 11 betegben 5 (45%) CRC fejlődött ki: 3 esetben serrated dysplasia, NOS-t követően, míg 1 betegnél SSL-szerű dysplasia, 1 további esetben pedig TSA-szerű dysplasia után. A medián progressziómentes túlélés SSL-szerű dysplasiában 22 hónap (tartomány: 1–64), serrated dysplasia, NOS esetén 15,8 hónap (tartomány: 1–51) volt; a TSA-szerű dysplasiás beteg esetében 1 hónap, míg a kevert SSL-szerű/TSA-szerű dysplasiát mutató beteg esetében 36 hónap.

WES-t 8 serrated dysplasiás laesión, 7 betegből származó mintán végeztünk el. A fennmaradó 5 mintánál nem álltak rendelkezésre paraffin blokkok, vagy a minták alkalmatlanok voltak WES-re. Az 5. beteg SSL-szerű dysplasiája egy valószínűleg patogén *MLH1*-variánst hordozott, valamint nagyszámú patogén és valószínűleg patogén mutációt, amelyek többsége kisméretű frameshift insertio vagy deletio volt, MSI-re utalva. Ezek között *KRAS* p.G12C és 2 *PTEN* mutációt is azonosítottunk. Az *MLH1*-mutációnak megfelelően az MLH1 és PMS2 immunhisztokémiai vizsgálata negativitást mutatott, megerősítve az MSI-t. A 3. beteg SSL-szerű dysplasiája inaktiváló *POLE*-mutációt tartalmazott, azonban a minta nem mutatott magas mutációs számot, ami arra utal, hogy ez inkább passenger, mint driver mutáció lehet. Az 1. beteg SSL-szerű dysplasiája *BRAF* p.V600E mutációt hordozott, míg a 8. beteg serrated dysplasia, NOS mintájában class 3 *BRAF*-mutációt (p.G469A) azonosítottunk. Mind az SSL-szerű dysplasiákban (1., 3. és 5. beteg), mind pedig a serrated dysplasia, NOS esetekben (4. és 8. beteg) valószínűleg patogén *KMT2C* vagy *EXT1* mutációk voltak jelen. *TP53*- vagy *POLG*-mutációkat azonban kizárólag a serrated dysplasia, NOS mintákban találtunk (8. és 11. beteg). A *TP53*-mutációnak megfelelően a 8. beteg p53 immunhisztokémiája overexpressiót mutatott. A 6. beteg, akinél SSL-szerű és kevert SSL-szerű/TSA-szerű dysplasia volt megfigyelhető, patogén *MUTYH* (p.R217H), továbbá *MADD*-mutációkat hordozott. Az összes patogén és valószínűleg patogén mutációt az 1. táblázat foglalja össze.

Páciens #	Szubtípus	Patogén mutációk	Valószínűleg patogén mutációk
1	SSL-szerű dysplasia	<i>BRAF, ATR</i>	<i>KMT2C</i>
3	SSL-szerű dysplasia	<i>EXT1</i>	<i>POLE, CDKN1B</i>
4	Serrated dysplasia, NOS	-	<i>KMT2C, MAX, CDC6</i>
5	SSL-szerű dysplasia	<i>KRAS, PTEN, TSC1</i>	<i>MLH1, DICER1, HIF1A, ASXL1, ZNF292, EXT1, ACVR2A, KMT2C, MGA, SETD1B, TGFBR2</i>
6 (laesio #1)	SSL-szerű dysplasia	<i>MUTYH, MADD</i>	<i>SERPINB4</i>
6 (laesio #2)	Kevert SSL-szerű/TSA-szerű dysplasia	<i>MUTYH, MADD</i>	-
8	Serrated dysplasia, NOS	-	<i>TP53, BRAF, MPL, EXT1</i>
11	Serrated dysplasia, NOS	<i>POLG</i>	-

1. táblázat: Serrated dysplasiák molekuláris genetikai jellemzői.

5. Megbeszélés

5.1. Colorectalis adenocarcinoma mellett előforduló NCD-k vizsgálata IBD-s betegekben

Az IBD-hez társuló dysplasiák osztályozása az elmúlt évek során jelentősen változott. A legfrissebb és legátfogóbb rendszer 7 NCD-altípust különböztet meg. Jelenlegi ismereteink alapján az IBD-hez társuló NCD-k gyakrabban aneuploidak, és gyakrabban hordozatnak DNS-abnormalitásokat és p53-mutációt, mint a conventionalis dysplasiák. A fejlődésüket tekintve a kifejezett gyulladásos aktivitás független kockázati tényezőnek bizonyult. Bizonyos hypermucinosus dysplasiák esetében a foveolaris metaplasia potenciális precursor elváltozásként merült fel. Általánosságban az NCD-k gyakrabban társulnak UC-hez és PSC-hez. Emellett a CCD és GCD altípusok gyakran lapos vagy endoscoposan láthatatlan elváltozásként jelentkeznek, és a legtöbb endoscoposan láthatatlan laesiót non-conventionalisként kategorizálták. Továbbá felvetették, hogy az NCD-altípusok és az invazív adenocarcinomák speciális szövettani altípusai között is összefüggés lehet. A GCD és hypermucinosus altípusokat low-grade tubuloglandularis, illetve mucinosus adenocarcinomák potenciális precursor elváltozásainak tekintik. Összefüggést találtak az NCD jelenléte és korábban kialakuló intraepithelialis neoplasia, a nagyobb laesionalis méret és high-grade adenocarcinomák között. Összességében molekuláris hátterük, esetleges lapos vagy láthatatlan morfológiájuk, valamint az adenocarcinomák nagy valószínűséggel bekövetkező kiújulása és high-grade jellemzői mind a conventionalis dysplasiához képest kedvezőtlenebb prognózisra utalnak. A legtöbb vizsgálatban az NCD értékelését főként 1-2 tápcsatorna pathologus végezte, ezért az új osztályozás reprodukálhatósága bizonytalan.

Ez a pilot tanulmány az első magyarországi elemzés, amely az IBD-hez társuló colorectalis adenocarcinomák mellett az NCD-kre fókuszál. Retrospektíven azonosítottunk NCD-t a véletlenszerűen kiválasztott esetek 60%-ában, és megerősítettük több, észak-amerikai kohorszokban leírt klinikopathológiai tendenciát, többek között az NCD gyakori társulását UC-hez, valamint carcinoma melletti előfordulását. Kohorszunkban a hypermucinosus dysplasiák bizonyultak a leggyakoribb altípusnak, míg CCD és DPD nem fordult elő, ami populáció-specifikus mintákat vagy a mintaméret korlátait tükrözheti. Bár több klinikopathológiai paraméter eloszlása összhangban volt a nemzetközi adatokkal, néhány egyéb paramétert nem sikerült igazolni, valószínűleg a kis mintaszám és a pilot jelleg miatt. Érdekes megfigyelés, hogy a mucinosus adenocarcinomák kizárólag NCD mellett jelentek meg, alátámasztva a szakirodalomban javasolt gyulladás–hypermucinosus dysplasia–mucinosus carcinoma szekvenciát.

A vizsgálat egyik fő korlátja retrospektív jellege és nem konszekutív esetkiválasztása, ami a lapos vagy endoscoposan nem látható elváltozások alulreprezentáltságához vezethetett.

Továbbá a klinikai kezelési adatok nem álltak rendelkezésre a szövettani eredményekkel való korrelációhoz. Mindazonáltal eredményeink megerősítik, hogy az NCD releváns és potenciálisan aluldiagnosztizált dysplasia-altípus az IBD-hez társuló neoplasiákban. A pathologusok fokozott tudatossága, egyénre szabott követési stratégiák és célzott biopsziás protokollok javíthatják a felismerést és a kockázatbecslést.

5.2. IBD-asszociált dysplasiák értékelése – unicentrikus, retrospektív, 5 éves vizsgálat

Az NCD-ket egyre inkább kedvezőtlen prognózist előrevetítő markernek tekintik, tekintettel a gyakori aneuploidításra, valamint high-grade dysplasiákhoz és magas kockázatú carcinomákhoz való asszociációjukra. Gyakori lapos morfológiájuk tovább nehezíti az endoscopos felismerést, ami a klinikai és szövettani azonosítást is kihívássá teszi. Kohorszunkban mind a conventionalis dysplasiák, mind az NCD-k gyakran bal oldali UC-hez társultak, és mindkettő összefüggött CRC kialakulásával. Érdeemes kiemelni, hogy az NCD-k gyakran előrehaladott stádiumú tumorokkal társultak, még a nehezen észrevehető endoscopos morfológia mellett is, alátámasztva azt a koncepciót, hogy ezek a laesiók heterogén neoplasticus progressziós útvonalakon alakulnak ki, eltérőek a klasszikus gyulladás–dysplasia–carcinoma szekvenciától.

E megfigyelések hangsúlyozzák a diagnosztikus tudatosság és a célzottabb követés szükségességét NCD azonosítása esetén. Az altípusok eloszlásában mutatkozó különbségek más populációkhoz képest biológiai variációt vagy korábbi aluldiagnosztizáltságot jelezhetnek. Fontos, hogy kohorszunkban az NCD-hez társult CRC-k túlnyomórészt microsatellita-stabilak voltak, és előrehaladottabb stádiumban jelentkeztek, ami klinikai relevanciájukat hangsúlyozza. Mivel a conventionalis dysplasiát évtizedek óta intenzíven vizsgálták, az NCD-k viszonylag új felismerése magyarázza az adatok korlátozottságát és a diagnosztikai bizonytalanságot. Tanulmányunk az első szisztematikus értékelés, amely közép-európai populációban vizsgálta ezeket az elváltozásokat. Diagnosztikai komplexitásuk és prognosztikai jelentőségük miatt az NCD-k gondos szövettani vizsgálatot, lehetőség szerinti teljes eltávolítást és szoros endoscopos követést igényelnek.

5.3. IBD-asszociált serrated dysplasiák WES-analízise

Az IBD-ben előforduló SSL-szerű dysplasiák klinikopathológiai jellemzői eltérnek a sporadikus SSL-ektől, ami arra utal, hogy ezek az elváltozások egy másik IBD-asszociált útvonalon jöhetnek létre. Kohorszunkban az SSL-szerű dysplasiák fiatalabb betegeknél, gyakrabban

a bal colonfélben fordultak elő, szemben a sporadikus esetek jobb oldali és női dominanciájával. A várt *BRAF*-mutációk mellett további eltérések, köztük *POLE*, *KMT2C* és *EXT1* mutációk is azonosításra kerültek. A *POLE*-mutációk jelenléte különösen figyelemre méltó, mivel ritkák CRC-ben, és általában egyedi molekuláris mintázatokkal és fiatalabb életkorban jelentkeznek, ami felveti, hogy az SSL-szerű dysplasiák egy része előfutárként működhet *POLE*-mutáns carcinomákhoz. Ez alátámasztja, hogy az IBD-ben előforduló SSL-szerű dysplasiák nem csupán a sporadikus serrated útvonalat utánozzák, hanem alternatív, gyulladás-függő tumorgenetikai útvonalakat követhetnek. Ezzel szemben a serrated dysplasia, NOS agresszívebb biológiai viselkedést mutatott. Ez az altípus gyakrabban társult high-grade dysplasiával és előfordult egyéb NCD-vel együtt, amely csoport már önmagában is magasabb malignus potenciállal rendelkezik. Molekuláris genetikai eltérések gyakran érintették a *TP53*-at, és bizonyos esetekben *BRAF*-mutációkkal társultak microsatellita-stabilitás mellett - ez a profil különösen agresszív CRC-vel asszociált. Bár a *POLG*-mutációk szerepe bizonytalan, korábbi kísérleti eredmények arra utalnak, hogy a gyulladásos microkörnyezet befolyásolhatja a mitochondrialis működést és a tumor progresszióját, összhangban az IBD-ben zajló gyulladás-vezérelt serrated neoplasia koncepciójával. Összességében ezek a megfigyelések azt mutatják, hogy az IBD-ben előforduló serrated dysplasiák genetikailag és klinikailag is heterogének, és nem kezelhetők egységes entitásként. Az SSL-szerű dysplasiák alternatív serrated útvonalat képviselhetnek, eltérő precursor potenciállal, míg a serrated dysplasia, NOS nagyobb azonnali malignus kockázatot hordoz. E mintázatok felismerése a rutin gyakorlatban alapvető fontosságú, és a teljes eltávolítás, valamint a szoros követés indokolt, különösen az NOS-kategóriába tartozó laesiók esetén.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. Ez az első magyarországi pilot tanulmány az IBD-hez társuló colorectalis adenocarcinomákat vizsgálta az NCD jelenlétének felmérésére, valamint az eredmények összehasonlítására az észak-amerikai adatokkal. NCD-t a vizsgált esetek 60%-ában azonosítottunk, a leggyakoribb altípus a hypermucinosus dysplasia volt. A mucinosus adenocarcinomák kizárólag NCD-hez társultak, míg a medulláris típusok csak conventionalis dysplasiával fordultak elő, ami különböző patogenetikai útvonalak létezésére utal. Eredményeink alátámasztják az IBD-ben felmerült gyulladás–foveolaris metaplasia–hypermucinosus dysplasia–mucinosus adenocarcinoma szekvenciát. Összességében a tanulmány kiterjeszti a nemzetközi megfigyeléseket Közép-Kellet-Európára, és kiemeli az NCD felismerésének diagnosztikai és klinikai jelentőségét az IBD-hez társuló neoplasiákban.

2. Ez a Szegedi Tudományegyetemen végzett retrospektív vizsgálat IBD-s betegek neoplasticus mintáit elemezte NCD-k azonosítása és klinikopathologiai jelentőségük értékelése céljából. Az NCD-k leggyakrabban UC-hez társultak, elsősorban a bal colonfélben fordultak elő, a leggyakoribb altípusok a serrated dysplasia, NOS és hypermucinosus dysplasiák voltak. Jelenlétük összefüggést mutatott CRC kialakulásával és előrehaladottabb tumorstádiummal. Az észak-amerikai vizsgálatokkal ellentétben bizonyos NCD-altípusok, például a CCD és a DPD hiányoztak, ami regionális különbségekre utalhat. Összességében a tanulmány hangsúlyozza az NCD-k felismerésének fontosságát az IBD-hez társuló neoplasiákban, és alátámasztja a célzottabb endoscopos követést, valamint a teljes laesio eltávolítását az érintett betegek esetében.

3. A tanulmány rávilágít az IBD-ben előforduló serrated dysplasiák megértésében elért fontos eredményekre. Az adatok azt mutatják, hogy az IBD-ben előforduló SSL-szerű dysplasia klinikopathologiai és molekuláris genetikai profilja eltér a sporadikus SSL-ekétől, beleértve korábban nem leírt egyedi mutációkat is. Különösen a *POLE*-, *KMT2C*- és *EXT1*-mutációk felfedezése jelzi, hogy ezek az elváltozások új molekuláris útvonalat képviselhetnek, és potenciális prekursorai lehetnek bizonyos CRC-altípusoknak. A serrated dysplasia, NOS jellegzetes molekuláris eltéréseket mutatott, például *TP53* és *POLG*-mutációkat, és magasabb malignus potenciállal rendelkezett. Összességében ezek az eredmények finomítják az IBD-hez társuló serrated dysplasiák molekuláris osztályozását, és hangsúlyozzák a teljes eltávolítás jelentőségét.

7. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás vagyok témavezetőmnek, Sejben Anitának a Szegedi Tudományegyetem Pathológiai Intézetéből a folyamatos segítségért, iránymutatásért és végtelen türelméért a munkám során.

Köszönettel tartozom minden társszerzőmnek, akikkel együtt dolgozhattam, többek között Won-Taknak Choinak, Deftereos Georgiosnak, Kővári Bencének, Lantos Tamásnak, Kuthi Leventének, Almási Szintióának, Baráth Bencének, Szaszák Pannának és Török Zsófia Krisztinának.

Köszönöm a Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar támogatását a Hetényi Géza Pályázat (IV-134-62-1/2024.SZAOK) révén a kutatásunkhoz.

Köszönettel tartozom továbbá a Szegedi Tudományegyetem multidiszciplináris gasztroteamjének korábban nem felsorolt tagjainak is, akik általános tápcsatornai klinikopathológiai tanulmányaim során segítettek.

Külön köszönet minden munkatársamnak a Pathológiai Intézetben. Hálás vagyok az orvosoknak, akik segítettek a szakterületem elsajátításában, és minden technikusnak, aszisztensnek, akik nélkül a minőségi munkavégzés és a kutatás lehetetlen lenne.

Természetesen a betegek is elismerést érdemelnek, akik hozzájárultak betegségeik elemzéséhez, és akik számára az eredmények potenciális hasznot jelenthetnek.

Nagyon hálás vagyok továbbá Fejes Rolandnak, szeretteimnek és barátaimnak, akik nélkül ez a munka nem valósulhatott volna meg.