

**Új stratégia kidolgozásának szükségessége a vastag- és
végbélrákos betegek követésére; a mikroRNS-ek (miRNS) mint
a korai felismerés lehetséges új biomarkerei**

A betegszervezetek társszerepének előnyös hatása a túlélésre

Dr. Orosz Enikő

Doktori (PhD) értekezés tézisei

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola, vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Daganatok Molekuláris Epidemiológiája Doktori Program, vezetője: Prof. Dr. Kiss István

Program és témavezető: Prof. Dr. Ember István

Témavezető: dr. Varjas Tímea



PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM

Általános Orvostudományi Kar

Orvosi Népegészségtani intézet

2019.

1. BEVEZETÉS

1.1. A vastag –és végbélrák (CRC) főbb epidemiológiai jellemzői

A nemzetközi rákstatistikák szerint a CRC mind az USA-ban, mind pedig Európában az egyik vezető halálozási tényező (az összes daganat 14-15%-a), s az irodalomban már korábban is a nyugati (jóléti) társadalom „csapásaként” emlegették. Kétségtelen azonban, hogy az európai CRC mortalitás az utóbbi két évtizedben csökkenő tendenciát mutat, elsősorban a nyugateurópai országokban, amelyhez a hatékony szűrési programok is hozzájárulhatnak.

Sajnálatos módon, az európai mortalitási statisztikában kiemelkedően rossz CRC-s adatokkal jelenik meg Csehország és Magyarország. Hazánkban az évi bejelentett új esetszám (mindkét nemre) kb. 9.000, míg a halálozások száma évi 5.000 fő, stagnáló jelleggel .

A nemzetközi irodalomban fellelhető 5 éves túlélési adatok igen változatosak, az átlagos értékek az USA-ban 65 %- nak, míg Európában 55 %- nak bizonyultak, de vannak ennél alacsonyabb és magasabb értékek is, az északi államok adatai kedvezőbb képet mutatnak .

A magyar Nemzeti Rákregiszter adatai alapján a férfi és női vastag- és végbélrákos betegek várható 5 éves túlélési aránya kb. 40% - os, s az összes daganatos halál fele már az első évben bekövetkezik .A CRC népegészségügyi jelentősége tehát kiemelkedő. A késlekedés (vagy a gyors korai felismerés) létkérdés a CRC-s betegek túlélése szempontjából.

1.2. A gyógyító műtét utáni betegkövetés indoklása, a paradigmaváltás szükségességének főbb szempontjai

A gyógyító műtét utáni betegkövetés feltételezett előnyeinek alapvető szempontjait a kiújult tumor minél korábbi felfedezése; áttétjeinek felismerése; egy esetleges második primer tumor kimutatása, valamint a beteg megnyugtató, életminőségének javítása jelenti.

Sajnálatos módon, az optimális követést illetően, nincs konszenzus a szakirodalomban. Továbbá, az intenzív és kevésbé intenzív követést biztosító stratégiai elemek kiválasztása és társítása is jelentős különbséget mutathat.

Nem vitatható azonban, hogy a korai felismerésre, a „szubklinikai” kiújulásra alkalmas új molekuláris tesztek kiterjedt vizsgálatára és általában a nem - invazív követési módszerek térnyerésére és jövőbeni klinikai alkalmazására jelentős az igény és az olyan várakozás, amely a túlélés nagyobb mértékű javulására vonatkozik.

1.3. Az értekezés fő célkitűzései

1. Jelen munkában elsősorban a gyógyító daganat eltávolítással kapcsolatos követési stratégia jelenlegi kereteivel és ellentmondásaival kívánunk foglalkozni, mivel a módszertani és stratégiai viták napjainkban is folytatódnak. Kétségtelen, hogy új

követési stratégia kidolgozása elkerülhetetlen, új biomarkerek esetleges bevonásával a követési modellekbe, a kiújulás kockázatbecslésével összekötve.

2. Az értekezés kísérleti munkáját illetően, egy új biomarker csoport a miRNS gyakorlati értékével és kombinációs lehetőségével szeretnénk foglalkozni, helyet keresve ezen új marker – családnak egy modell értékű hatékony követési stratégiában.
3. Segítséget kívánunk nyújtani a lehetséges nagyszámú marker – csoportból a valóban nagy értékű faktorok kiválasztásában új összefüggések felismerésében, amely csak több intézmény munkájának eredményeként jöhet létre.
4. Az invazív eszközök és beavatkozások alkalmazása mellett nem – invazív módszerek lehetőségét is fel kell kínálni a tünetmentes „szubklinikai” esetek felismerésére, a hosszabb túlélés reményében.
5. Vizsgálni kívánjuk továbbá egyes betegszervezetek társszerepének előnyös hatását a túlélésre, új kapcsolódási pontokat keresve a korszerű laboratóriumi vizsgálatok és ezen betegszervezetek, szövetségek között, népegészségügyi keretben

2. A MIRNS-EK, MINT ÚJ DAGANATOS BIOMARKEREK

2.1. A CRC potenciális biomarkerei

A colonoscopiás és képalkotó vizsgálatok mellett feltétlenül indokolt egy nem-invazív, nagy szenzitivitással és specificitással rendelkező laboratóriumi teszt alkalmazása is, amelynek nem csak korai diagnosztikai, hanem prognosztikai értéke is van, s a kezelési protokollok tökéletesítéséhez is hozzájárulhat.

A miRNS-ek és a rosszindulatú daganatos megbetegedések közötti kapcsolatra az a kutató csoport hívta fel a figyelmet, amelyik összefüggést talált a miR-15 és miR-16 „alulregulációja” és a krónikus limfocitás leukémia között.

A későbbiek során azt is felismerték, hogy a miRNS-ek a testfolyadékokban pl. a plazmában és a szérumban is stabilak, s mind egér-modellben, mind pedig humán klinikai vérmintákban sikerült rákos folyamatra utaló miRNS-ek jelenlétét kimutatni, amely új biomarker kutatási vonalat indított el.

2.2. MiRNS-mintázatok - korai felismerés és a prognosztika

Az utóbbi években egyre több keringő miRNS-ről mutatták ki, hogy a klinikai gyakorlat „jelöltje lehet”, s képes hozzájárulni a rákelőző állapotok (elsősorban előrehaladott adenómák), a CRC és a normál kontrollok megbízható elkülönítéséhez .

A prognosztikai megítélés fogalomkörében jelentős szerepet játszik a kezeléseket követő relapsusok megjelenésének valószínűsítése.

A postoperatív miRNS expressió csökkenését több mintázat esetén kimutatták, de a betegeket csak ritkán követték.

Egyes vizsgálatok azonban igazolták, hogy a plazma miRNS profilok a műtétet követően, napokon belül változhatnak. Nyitva marad azonban az a kérdés, hogy az expresszió változása milyen sejtfolyamatokkal van összefüggésben?

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. Betegválogatás

43 szövettanilag igazolt CRC-s beteget vizsgáltunk (27 vastagbél – és 16 végbélrákos) 12 kontroll (nem rákos) személlyel együtt, akik panaszmentesek voltak, s egyéb betegségben sem szenvedtek (1. táblázat). A betegek mindegyike az Országos Onkológiai Intézetben állott kezelés alatt 2012-2014 között. Minden résztvevő írásos beleegyező nyilatkozatot adott.

1. táblázat: A tanulmány résztvevőinek válogatott jellemzői

Kontroll csoport	6 férfi	6 nő
	Kor: 59,00 (CI:50,48-67,52)	
Vastagbélrákosok (ICD-10: C18.9)	15 férfi	12 nő
	Kor: 65,33 (CI: 59,79-70,87)	
	1 TNM I. 9 TNM II. 4 TNM III. 1 TNM IV.	4 TNM II. 2 TNM III. 6 TNM IV.
Végbélrákosok (ICD-10: C20)	9 férfi	7 nő
	Kor: 60,81 (CI:54,53-67,10)	
	3 TNM II. 5 TNM III. 1 TNM IV.	2 TNM II. 5 TNM III.

3.2. A miRNS vizsgálatok menete és technikai módszertani jellemzői

RNS izoláció: a miRNS TRI reagenssel (Sigma-Aldrich Inc., Budapest, Hungary) történt a gyártó iránymutatásának megfelelően. Ezután a RNS minősége került ellenőrzésre nano-csepp abszorpciós fotometriai eljárással és csak a 260/280 nm $A > 2.0$ RNS frakciókat használtak fordított transzkripcióra.

A miRNS expresszió a Roche LC480 rendszerben (Roche) került meghatározásra. PCR primereket a” primer kereső adatbázis” segítségével terveztük meg (miR-155, miR-21, miR-221, miR-30a, miR-34a, miR-29b; www.applied-science.roche.com) és TIB Molbiol, ADR Logistics rendszerrel (Roche Warehouse, Budapest, Hungary) szintetizáltuk. Az adatokat 5S rRNS és U6 snRNS használatával (mint endogen referensek) normalizáltuk. A relatív miRNS expressziós szinteket a $2^{-\Delta\Delta CT}$ módszerrel hasonlítottuk össze.

A statisztikai elemzéseket IBM SPSS 21 verziójával (Armonk, New York, USA) végeztük. Mann-Whitney U-tesztet használtunk a folyamatos és kategorikus változók összehasonlítására az adatelemzésre támaszkodva.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Kontroll személyek és daganatos betegek

A kontroll csoportban a miR-155 expresszió szignifikánsan magasabb volt, mint a vastagbél- ($p < 0,001$) vagy végbélrákos ($p < 0,001$) betegnél.

További szignifikáns különbséget találtunk a vastag- és végbélrákosok között is ($p = 0,006$), a végbélrákos esetekben magasabb értékkel. A miR-21 csak egyetlen betegnél volt szignifikánsan ($p = 0,005$) magasabb vastagbélrák esetében, a végbélrákosokhoz képest.

A többi végbélrákos szérumban a miR-21 expressziós érték volt magasabb a kontroll csoporthoz ($p < 0,001$) és a vastagbélrákhoz viszonyítva ($p < 0,001$).

A miR-29b, a miR-30a és a miR-34a hasonló irányú változásokat mutattak, ugyanis szignifikáns a különbség a kontroll - vastagbélrák, valamint a kontroll - végbélrákok között. A kontroll csoport értékei a daganatértékeket meghaladták. (2. táblázat)

4.2. A kontrollok és a daganatos betegek összehasonlítása, a TNM beosztás szerint

A TNM I és a kontroll személyek szérumban miRNS értékei között egy esetben sem láttunk szignifikáns különbséget.

A TNM II, III és IV esetekben a miR-155, miR-34a és miR-29b szérumszintek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak, a kontroll személyekhez viszonyítva, míg a miR-221 emelkedett expressziója csak a TNM III esetekben hasonlított a kontrollcsoporthoz ($p = 0,007$).

Figyelemre méltó a miR-30a szignifikáns expressziója TNM II-nél ($p = 0,01$) és III-nál ($p = 0,001$), a kontroll csoporttal összehasonlítva .

2. táblázat: microRNA expresszió statisztikai analízise

Mann-Whitney Test	A változók közötti kapcsolatok					
	miR-155	miR-21	miR-221	miR-30a	miR-34a	miR-29b
Csoport-változók: ICD						
Kontroll; vastagbélrák	0,000*	0,442	0,543	0,002*	0,000*	0,000*
Kontroll; végbélrák	0,000*	0,057	0,000*	0,000*	0,000*	0,002*
Vastagbélrák, végbélrák	0,006*	0,005*	0,000*	0,183	0,705	0,342
Csoport változók: stádium						
Kontroll ;TNM I.	0,114	0,114	0,752	0,113	0,114	-
Kontroll; TNM II.	0,000*	0,981	0,362	0,010*	0,000*	0,001*
Kontroll; TNM III.	0,000*	0,437	0,007*	0,001*	0,000*	0,001*
Kontroll; TNM IV.	0,000*	0,929	0,929	0,065	0,001*	0,011*

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A betegkövetés stratégiai ellentmondásai

Sajnálatos módon, optimális stratégiát ma még nem lehet ajánlani a gyógyító műtéten átesett vastag- és végbélrákos betegek követésére. Bár a vizsgálati eredmények számos ellentmondástól terheltek, az összegyűjtött adatok alapján arra lehet következtetni, hogy az intenzív követés kedvezően hat a túlélésre.

5.2. Klasszikus és új biomarkerek – mint indikátorok

Egyértelművé vált, hogy a régi biomarkerek (az egyéb hagyományos módszerekkel együtt) már nem, az új biomarkerek pedig még nem alkotnak kizárólagos hatékony követési modellt a korai felkutatásra, betegkövetésre.

Mivel a miRNS-ek speciális mintázatának jellegzetes változása bizonyos kóros folyamatokat jellemezhet, s remény van arra, hogy, a miRNS-profilok kiértékelése során a daganat kiújulás, terjedés és áttétképződés tendenciái is jósolhatók, a klinikai gyakorlat értékes biomarkere lehet, több szerzőcsoport kiterjedtebb vizsgálatai és ezek értékelése után.

A keringő microRNS már a klinikai tünetek megjelenése előtt jelezheti a tumor jelenlétét és hosszabb túléléshez vezethet. Mindeközben a tumorból vett mintavétel esetenként feleslegessé válhat.

5.3. A miRNS expressziók összehasonlítása differenciál-diagnosztika, kedvezőbb túlélési lehetőségek

Jelen tanulmánynak a fő célja a vastagbélrákos, végbélrákos és egészséges páciensek szérumból nyert válogatott microRNS expressziójának összehasonlítása volt.

Olyan microRNS-eket találtunk, melyeknek expressziója szignifikánsan különbözött a kontroll csoportokétól vastagbél- és végbélrákos betegeknél.

Eredményeink azt igazolták, hogy a miR-30a expresszió enyhén, de statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a 2. és 3. stádiumú vastagbél- és végbélrákos betegek vérében, mint a kontrollokéban. Ez ellentmond az irodalmi adatoknak, mivel sok közlemény azt írja, hogy a miR-30a gátolja az áttétképződést és csökkent az expressziója colorectális tumoros betegeknél.

Általánosságban azt lehet állítani, hogy a miR-30a kivételével hasonló eredményeket találtunk, mint a korábbiak. Ezen túlmenően azt találtuk, hogy a colorectális rákban szenvedő betegek vérében a miR-155, miR-21 és miR-221 expresszió szignifikánsan magasabb volt a végbélrákos pácienseknél, mint a vastagbélrákosoknál. Eredményeink hozzájárulhatnak a mikroRNS tanulmányok jobb alkalmazásához a diagnózis felállításában és a terápiában.

5.4. Az értekezés klinikai gyakorlatban hasznosítható megfigyelései és új eredményei

1. Új eredményként értékelhető, hogy a miR-155, a miR-21 és a miR-221 expresszió szignifikánsan magasabb lett a végbélrákos betegnél, mint a vastagbélrákosoknál. Továbbá előrehaladottabb betegségénél a miR-221 expresszió kifejezettebb volt. Ezen megfigyelésnek nemcsak a korai diagnosztikában és gyógykezelésben, hanem a kórjóslat megítélésén is jelentősége lehet. Mivel a követés során egy újabb más lokalizációjú (pl. vastagbélrák-végbélrák, vagy fordítva) daganat felismerése a gyógykezelés módosítását teheti szükségessé. A CRC-s betegek 33%-a ugyanis végbélráknak bizonyul, s a jelenlegi gyógykezelési stratégiák is lényegesen különböznek egymástól, az elkülönítés feltétlenül indokolt.
2. A miR-30a expresszó enyhén, de statisztikailag szignifikánsan magasabb volt a 2. és 3. stádiumú vastag-és végbélrákos betegek vérében, mint a kontrollokéban, amely cáfolja azt a korábbi véleményt, hogy a fenti biomarker gátolja az áttétképződést és expressziója csökkent mértékű vastag –és végbélrákosoknál. További, kiterjesztettebb vizsgálata új adatokat eredményezhet a tumorgenezissel kapcsolatban is.
3. Megerősítettünk egy olyan korábbi megfigyelést, hogy a miR-34a vérszint szignifikánsan alacsonyabb a vastag-és végbélrákos betegeknél, mint az egészségeseknél. Saját vizsgálataink szerint a miR-34a érték matematikailag szignifikánsan csökkent a 2., 3. és 4. stádiumú vastag –és végbélrákos betegeknél szemben a kontroll csoporttal. Ezzel párhuzamosan, a miR-29b mérési tendencia megegyezik a miR-34a értékek alakulásával.
4. Mivel a miR-155, a miR-21 és a miR-221 expressziós értékkel ellentétes irányban „mozognak” a miR-34a és a miR-29b vérszintekkel, párhuzamos vizsgálatunk a követés során magának a tumoros folyamatnak a változásáról is nyújthatnak újabb információkat.

6. KÖRNYEZETI HATÁSOK, ÉLETMÓD, PSZICHÉS TÉNYEZŐK

6. 1. Esélyt a kedvezőbb túlélésre!

A betegkövetés megfelelő kereteit azonban meg kell találni, s ez nem kizárólag „szakmai” jellegű, hanem függ a betegtől s környezetétől is. A hatékony stratégia nem csak az ajánlásokat és javaslatokat hanem, ezek különböző mértékű „betartását” is magába foglalja, érintve az orvosi gyakorlatot és szemléletmódot, valamint a beteg részvételi hajlandóságát egyaránt.

Lehetségesnek tartjuk, hogy egy korszerű laboratóriumi módszer, s annak elméleti és gyakorlati háttere, valamint a beteg környezete, pszichoszociális hatásaival együtt egy eredményesebb követési stratégia érdekében összekapcsolható egymással. Ennek érdekében vizsgáltuk egy jól szervezett betegtársaság tagjainak esélyeit, működési

kereteinek hasznosítását egy „non invasiv” követési rendszer létrehozásában. Ehhez hasonló felméréssel az általunk elérhető irodalomban nem talákoztunk.

6.2. Betegválasztás és módszer

6.2.1. A válaszadók csoportja – szövetségi keretek

A Magyar ILCO Szövetség tagsága olyan emberekből szerveződött, akiknél döntően daganatos beteségből következően, műtéti úton a hasfalon végbélnyílást akítottak ki. Önsegítő, „nonprofit” szerveződés, amelynek célja „a stómás emberek rehabilitációjának támogatása, érdekvédelme és társadalmi visszailleszkedésének elősegítése”. Jelenleg kb. 3200 regisztrált tagot számlál, s 1985 óta a Nemzetközi Stómás Szövetség tagja. A betegválasztás a Szövetség keretein belül működő klubok tagjai közül történt.

6.2.2. Az adatgyűjtés modellje

Az önkéntes válaszadásra alapított kérdőívet a Szövetség vastag- és végbélrákkal operált stómás tagja kapta, az alábbi kérdésekkel:

1. férfi, nő
2. születési év
3. mikor operálták (a stomaképzés ideje)?
4. hova jár kontrollra (az intézmény neve, a város megjelölésével)?
5. milyen időközönként jár kontrollra?
6. mikor volt utoljára kontroll vizsgálaton?

A válaszadásban 23 klub, 1650 tagja vett részt, amely nagyrészt lefedi az egész ország területét. A kérdőívet 1340-en küldték vissza (81,21%), amelyből 1071-et (64,90%) tartottunk értékelhetőnek, főleg az 5. pontra adott bizonytalan válaszok (rendszeretlenül, alkalmanként, panaszok esetén, stb.) miatt.

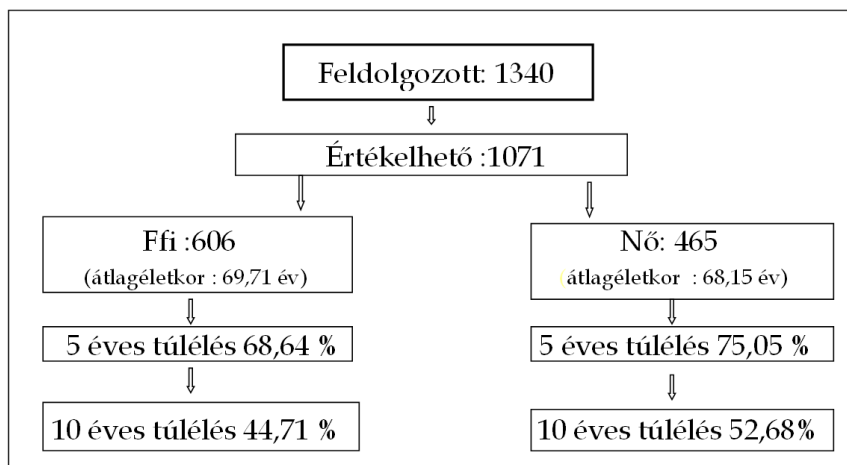
6.2.3. Statisztikai elemzés

A vizsgált populáció 5 és 10 éves túlélési adatai a teljes hazai vastag- és végbélrákos beteganyag túlélésével kerültek összevetésre, melynek forrása a Nemzeti Rákregiszter és Biostatistikai Központ 2001 és 2015 közötti adatbázisa volt. Ez utóbbi elemzése Kaplan – Meier görbék alapján történt, az 5 és 10 éves túlélési rátákat SAS Enterprise Guide 7.1 (SAS Institute Inc., Cary, NC, Egyesült Államok) szoftver segítségével határoztuk meg. A gyűjtött és a teljes beteganyag túlélési arányait khinégzet teszttel hasonlítottuk össze, ehhez PAST version 1,86b szoftvert alkalmaztunk a szignifikáns különbségnek a 0,5 alatti p-értékeket fogadtuk el.

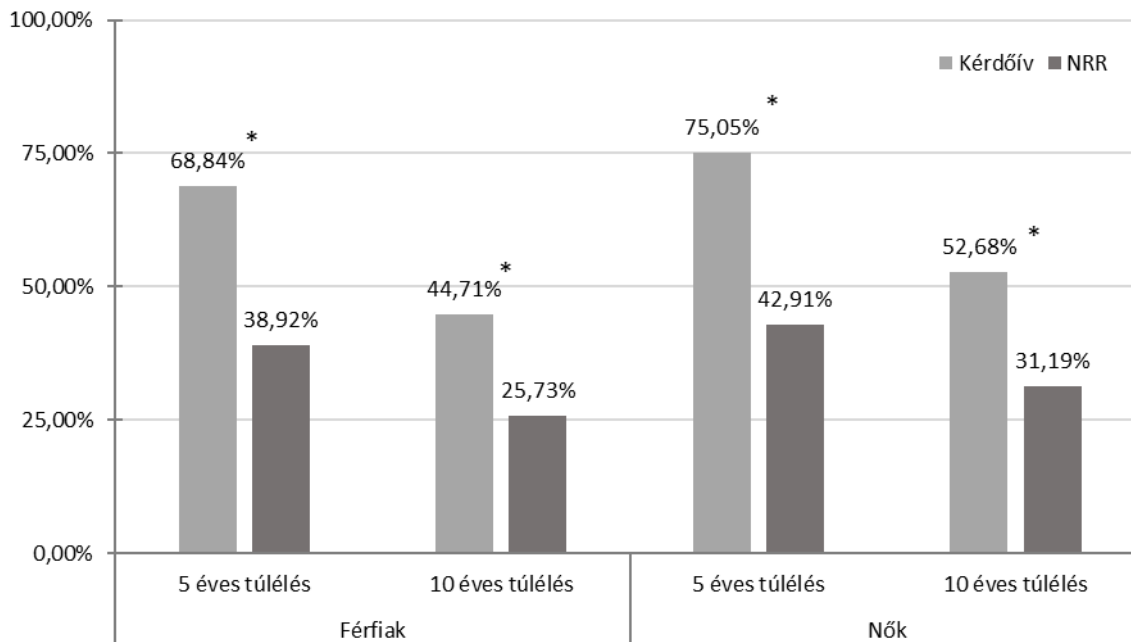
7. EREDMÉNYEK - A RÉSZVÉTELI ÉS TÚLÉLÉSI ADATOK ALAKULÁSA

Az 1. ábra adataiból egyértelműen kiderül, hogy a férfiak részvételi aránya magasabb, mint a nőké az átlagéletkort tekintve, azonban alig van eltérés. A túlélési adatok terén azonban már jelentős különbség figyelhető meg, a nő betegek javára (5 éves túlélés: 68,64% és 75,05%; 10 éves túlélés 44,71% és 52,68%).

1. ábra: Kérdőíves adatgyűjtés a sztómával élők körében (A Somogy megyei ILCO Klub segítségével, 2010)



2. ábra: A kérdőíves felmérés, valamint a teljes hazai vastag- és végbélrákos betegpopuláció túlélési adatai



A gyűjtött (kérdőíves) és a Nemzeti Rákregiszter teljes beteganyaga túlélési adatait statisztikailag elemezve és összevetve, egyértelműen megállapítható, hogy a Nemzeti Rákregiszter 2001 és 2015 közötti túlélési mutatói, valamint az ILCO Szövetségbe tartozó betegek túlélési adatai (2. ábra) között az utóbbiak javára szignifikáns túlélési előny mutatkozik (*: $p < 0,05$).

8. MEGBESZÉLÉS

8.1. Gyógyító műtét – betegkövetés- életminőség

Az életminőséggel kapcsolatos klinikai vizsgálatok fontossá váltak az utóbbi években, melyeknek jelentős tényezője a célcsoportok betegeinek visszajelzése. A betegek egy része ugyanis „visszajelez”, ha megkérdezik őket. Ezek a visszajelzések azonban igen változatosak, jelentős számban elégedetlenséget tükröznek. Állhatnak etnikai alapon, a gazdasági státusztól, biztosítási rendszertől, vagy a pszichoszociális tényezőktől függve.

8.2. Célcsoport választás – civil bázisok

Mivel egy hatékony stratégia hazai kialakítása nem csak szakmai, hanem népegészségügyi, társadalmi kereteket is igényel, a betegkövetés terén a Magyar ILCO Szövetség klubjait céloztuk meg, mivel magasabb arányú válaszadásra lehetett számítani, mint a szervezetet nem látogató betegek között. A Szövetség működését ismerve, egyrészt orvos patrónusokkal is rendelkezik, másrészt pedig, a szervezett tagság jóval tájékozottabb, mint a nem klubtag betegek, ezért feltételezhető a tömegesebb és reálisabb közreműködés.

8.3. A túlélési adatok összehasonlító vizsgálata

A különbségek lehetséges okai

A nemek szerinti túlélési arányokat tekintve, már jelentős eltérés mutatkozik, egyrészt az országosan nyilvántartott vastag- és végbélrákos betegek túlélési adatai és a Szövetség válaszadó tagjai, másrészt, a Szövetségen belüli férfiak – nők viszonylatában is, amely a nők javára kifejezett eltérést mutat.

Ennek okát pontosan nem ismerjük. Kétségtelenül szerepet játszhat az ismert életkori eltolódás is, de önmagában a különbségeket nem magyarázza, mivel a férfi- női válaszadók átlagéletkorában alig van különbség (69,71 év; 68,15 év). Feltétlenül figyelmet érdemel azonban, hogy a nők „egészségtudatosabb” életmódja sem ismeretlen jelenség.

Fentiekre tekintettel, a felmérésünkből származó, nagyszámú értékelhető betegválaszból (1071) leszűrhető, hogy az ILCO klubokból nyert túlélési adatok még a legjobb nemzetközi adatokat is meghaladják, amely a közösség integráló, összetartó, segítő szerepére és erejére utal.

A kisközösség „lelkibékét”, kellemes közérzetet összetartó erőt, szolidaritást teremthet, amelyet szeretnénk fenntartani, s amely a túlélésünk szempontjából hasznos lehet .

Feltehető hogy, a társadalmi, önkéntes „civil” betegszerveződések keretei korszerű, új laboratóriumi vizsgálatok segítségével hatékonyabb betegkövetési túlélési stratégia kialakítását tudnák elősegíteni, egy népegészségügyi szempontból igen jelentős rosszindulatú daganatos betegségcsoport pusztító erejének mérséklése révén.

9. AZ ÉRTEKEZÉS KLINIKAI GYAKORLATBAN HASZNOSÍTHATÓ ÚJ MEGFIGYELÉSEI ÉS EREDMÉNYEI A SZÖVETSÉGI FELMÉRÉS ADATAI ALAPJÁN

1. Megkeresésünkre nagy számú (1071 példány) értékelhető betegválasz érkezett, amely nagy mintaként tekinthető.
2. Ezek az adatok nem csak egy betegszervezet működésére világítanak rá, hanem összehasonlítási alapot szolgáltathatnak az országban fellelhető vastag- és végbélrákos betegek „egészére” nézve is, a Nemzeti Rákregiszter bázisán.
3. A Szövetségen belüli adatokat összehasonlítva az általános népegészségügyi adatokkal, igen jelentős a különbség a szövetségi mutatók javára.
4. Az ILCO klubbokból nyert túlélési adatok még a legjobb nemzetközi adatokat is meghaladják, amely a közösség integráló, összetartó, segítő szerepére és erejére utal.
5. A két adatrendszer statisztikai elemzése során a különbségek szignifikánsnak adódtak, a szövetségi mutatók javára.

10. RÖVIDÍTÉSEK

BTA: hólyag tumorhoz társult antigén

CRC: Colorectal cancer

FDP: fibrin degradációs protein

FISH: fluorescens in situ hybridizáció

IHC: immunkémiai

NMP22: nukleális matrix protein 22

FDA: Food and Drug Administration

TRC-módszert: Transcription - ReverseTranscription Concerted

CRA: Colorectal adenoma

NRR: Nemzeti Rákregiszter

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Hálás köszönetet mondok témavezetőimnek, néhai prof. Dr. Ember Istvánnak és prof. Dr. Kiss István intézeti igazgatónak a szakmai irányításért, valamint munkatársainak dr. Gombos Katalinnak, dr. Gyöngyi Zoltánnak és dr. Varjas Tímeának a munkám szervezésében és tervezésében nyújtott segítségért.

Továbbá köszönet illeti prof. Dr. Kásler Miklós főigazgató főorvost az Országos Onkológiai Intézet korábbi és prof. Dr. Polgár Csaba az intézmény jelenlegi főigazgatóját, valamint prof. Dr. Ottó Szabolcsot az intézeti témavezetőmet.

A kézirat szerkesztését és gépelését pedig köszönöm Balázs Ibolya szakasszisztensnek, az adatbázis szolgáltatást pedig dr. Nagy Andrásnak az ILCO Szövetség elnökének és titkárának Dittrich Katalinak.

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

1. **BECZÁSSY E***, OTTÓ SZ, VÁMOSI N I: A tumormarkerek szerepe a vastag- és végbélrákos betegek követésében és ellenőrzésében. Magyar Onkol 48: 57-61, 2004.
2. TARPAY Á, SZABADOSNÉ N M, **OROSZ E**, KÁSLER M BURAI M, PAP, OTTÓ SZ: Széklethaemogloblin és albumin kettős immunkémiai vizsgálat colorectális szűrésnél. Magyar Onkol 55:268-273, 2011.
3. BONCZ I, NÉMETH M, **OROSZ E**, ENDREI D, MOLICS B, OTTÓ SZ. :FIT Performance in Early-Stage Colorectal Cancer--Letter. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011;20(7):1562. (If:4,125)
4. AFZAL S, GUSELLA M, JENSEN SA, VAINER B, FOGEL U, ANDERSEN J, BRODBEAK K, MORETEN P, JIMENEZ-SOLEM E, ADLEF V, BUDAI B, HITRE E, LÁNG I, **OROSZ E**, et al: The association polymorphisms in 5-fluoracil metabolism genes with outcome in adjuvant treatment colorectal cancer. Pharmacogenomics 12: 1257-1267, 2011 (If: 3,218)
5. **OROSZ E** , EMBER I, GOMBOS K , TÓTH L,VÁMOSI NAGY I, TARPAY Á, PAP Á, OTTÓ SZ: Új követési stratégia kidolgozásának szükségessége a vastag-és végbélrákos betegek követésére; a mikroRNS-ek (miRNS) mint a korai felismerés lehetséges új biomarkerei. Magyar Onkol 56:93-102, 2012.
6. **OROSZ E**, EMBER I, GOMBOS K, TÓTH L, TARPAY Á, PAP Á, OTTÓ SZ: Alternatives for the intensive follow-up after curative resection of colorectal cancer. Potential novel biomarkers for the recommendations. Pathol Oncol Res 19:619-629, 2013 (If: 1,855)
7. PAPP J, KOVÁCS ME, MÁTRAI Z, **OROSZ E**, KÁSLER M, BORRENSSEN-D AL, OLAH E: contribution of APC and MUTYH mutations to familial adenomatous polyposis susceptibility in Hungary. Familial Cancer 15: 85-97, 2016 (If: 1,977)
8. **OROSZ E**, NAGY AP, KISS I et. al: A vastag-és végbékrákos betegek főbb epidemiológiai mutatói a túlélés alakulása a civil ráktársaságok keretein belül. Focus Med 18/4:3-8, 2016.
9. **OROSZ E**, KISS I, GYÖNGYI Z, VARJAS T: Expression of Circulating miR-155, miR-21, miR-221, miR-30a, miR-34a and miR-29b. Comparison of colonic and rectal cancers. In.vivo 32:1333-1337 (2018) (If:1,116)

*névváltozás miatt: Orosz E

EGYÉB TÉMÁJÚ TUDOMÁNYOS KÖZLEMÉNYEK

1. GÉCZI L, HORVÁTH ZS, **BECZÁSSY E***, KISBENEDEK L, BAK M, BODROGI I: A heredaganatok korai diagnózisa. Magyar Onkol 44: 275-284, 2000.
2. BÁNFALVI T, GILDE K, BOLDIZSÁR M, FEJŐS ZS, HORVÁTH B, LISZKAY G, **BECZÁSSY E***, KREMMER T: Serum concentration of 5-S-cysteinyldopa in patients with melanoma. Eur .J. Clin. Inv 30:900-904, 2000. **(If:2,734)**
3. BÁNFALVI T, GERGYE M, **BECZÁSSY E,*** és mtsa. : Az S100 B protein marker szerepe daganatokban és más kórképekben. Magyar Onkol 48: 71-74, 2004.
4. BÁNFALVI T , GERGYE M, **OROSZ E**, BORBOLA K, FEJŐS ZS, LISZKAY G, PAPP A, GILDE K, OTTÓ SZ: S-100 B protein és LDH összehasonlító vizsgálatok disszeminált melanómában. Bőrgyógy. Veneral Szemle 1: 11-19, 2008.
5. VARJAS T, ARANY I, SZABÓ I, MAGDA I, VARGA ZS, PÁZSIT E, SEBESTYÉN A, CSEJTEI A, **OROSZ E**, BONCZ I, EMBER I, KISS I: Lack of the c-Jun NH(2)-terminal kinase (JNK) $\frac{1}{2}$ activation in the liver and leukocytes in the first hours after DMBA exposure. J Proactive Med 2: 5-7, 2013.

*névváltozás miatt: Orosz E

AZ ÉRTEKEZÉS TÉMÁJÁVAL KAPCSOLATOS IDÉZHEZŐ KONGRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK

1. **OROSZ E:** „Some aspects of cancer epidemiology in Hungary”, Magyar Epidemiol 7: 546-547, 2010
2. **OROSZ E, EMBER I, GOMBOS K, OTTÓ SZ:** Új biomarkerek keresése és hasznosítása a vastag- és végbélrákok korai felismerésében. A mikroRNS-ek (miRNS) mint a vastag- és végbélrákok új biomarkerei. Magyar Epidemiol 8:567-568. 2011
3. **OROSZ E:** Some new aspects of the follow-up investigations colorectal cancer. Clin Chem Lab Med 50(8):e A4, 2012
4. **OLÁH E, PAPP J, VASZKÓ T, BOZSIK A, SZABÓ É, OTTÓ ,OROSZ E, TÓTH L, ANTONIOU A:** Genetikailag meghatározott daganatok molekuláris (genetikai és genomikai) elemzése. Magyar Oncol 55 (1. Suppl.): 55-56, 2011
5. **PAPP J, OROSZ E, OTTÓ SZ, MÁTRAI Z, OLÁH E:** Családi halmozódású kolorektális polipózis szindrómák genetikai háttere Magyarországon. Magyar Onkol 55:58, 2011
6. **OTTÓ SZ, OROSZ E:** A hazai daganatszűrés főbb problémái nemzetközi keretben. Magyar Epidemiol 10: S 32.2013.
7. **NAGY AP, OROSZ E:** Colorectalis tumorról operált betegek utánkövetésének tapasztalatai. Magyar Seb 67: 190-191,2014

EGYÉB TÉMÁJÚ IDÉZHETŐ KONDRESSZUSI ÖSSZEFOGLALÓK

1. BEZZEG A., SCHUMANN B., **BECZÁSSY E***, OTTÓ SZ., ÖHRVIK A., BRUNDELL J., HIRSCHBERG L.,: Két cytokeratin immunoassay összehasonlítása jó és rosszindulatú tüdőbetegek, valamint véradók savói segítségével. Klin Kísérleti Lab Med 24: 117, 1997
2. SZÁMEL I, **BECZÁSSY E***, BUDAI B, SÜLYOK Z, BAK M, OTTÓ SZ, REED MJ: Tumor markers in human breast cyst fluid (BCF). J Endocrinol 159 (Suppl.) P4:1998
3. **BECZÁSSY E***, SZÁMEL I, BUDAI B, SÜLYOK Z, OTTÓ SZ: A nagycisztás mastopathia és az emlőrák kockázata. Klin Kísérleti lab Med 25:141, 1998
4. SZÁMEL I, **BECZÁSSY E***, SÜLYOK Z, BAK M, OTTÓ SZ: Hormonal markers in human breast cyst fluid (BCF). Tumor Marker Oncol 14:64, 1999
5. **BECZÁSSY E***, SZÁMEL I, SÜLYOK Z, BAK M, OTTÓ SZ: Tumor markers in human breast cyst fluid (BCF). Tumor Marker Oncol 14:64-65, 1999
6. SZÉKELY G, REMENÁR É, **BECZÁSSY E***, GUNDI S: A HSU-féle Bleomycinteszt a rákhajlam becslésére. Magyar Onkol 43:279, 1999
7. SZÁMEL I, TÓFALVI M, **BECZÁSSY E***, SÜLYOK Z, PÉLAY G, NÉMETH M, OTTÓ SZ, NAGY K, GHILCHIK M W, REED MJ, PARICH D: Presence of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) in human breast cyst fluid (BCF). J Endocrinol 163, P35, 1999.
8. **BECZÁSSY E***, SZÁMEL I, SÜLYOK Z, OTTÓ SZ: Emlőciszta-folyadék markereinek vizsgálata nagycisztás mastopathiában. Magyar Onkol. 43:224,1999
9. SZÁMEL I, BUDAI B, TÓFALVI M, **BECZÁSSY E***, SÜLYOK Z, BAK M, NÉMETH M, OTTÓ SZ: Összefüggés az emlőciszta folyadék (BCF) prognosztikai típusa és a betegek endokrin anamnézise között. Magyar Onkol 43:237, 1999
10. TÓFALVI M, SZÁMEL I, **BECZÁSSY E***, SÜLYOK Z, BAK M, NÉMETH M, OTTÓ SZ, NAGY K, REED MJ, PARISH D: Tumor nekrozis faktor-alpha (TNF-alpha) jelenléte humán emlőciszta folyadékban (BCF). Magyar Onkol 43:238, 1999

*névváltozás miatt: Orosz