

Gyulladásos markerek prognosztikai jelentősége az onkológiában: a neutrofil–limfocita arány vizsgálata mediastinalis csírasejtes daganatokban és colorectalis carcinoma kizárólagos májáttéteiben

Dr.Polk Nándor

Doktori (PhD) értekezés

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskolája

Vezető: Prof. Dr. Bogár Lajos

Sebészet és határterületei

Program vezető: Prof. Dr. Vereczkei András

Témavezető: Dr.Mesich Tamás Ph.D.



Pécsi Tudományegyetem, OGYDHT Pécs, 2025

Bevezetés

A neutrofil/limfocita arány (NLR) az elmúlt évek daganatkutatásiban jelentős prognosztikai biomarkerré vált. A rutinszerű vérvizsgálatokból egyszerűen meghatározható NLR a szisztémás gyulladás (neutrofilek) és az immunválasz (limfociták) közötti egyensúlyt tükrözi.

Számos vizsgálat igazolta, hogy az emelkedett NLR rosszabb prognózissal társul különféle daganatokban, mivel a gyulladásos tumormikrokörnyezetet jelzi, amely elősegíti a tumorprogressziót és a metasztázisképződést. Több tanulmány következetesen összefüggést talált a magas NLR és a kedvezőtlenebb teljes túlélés (OS), illetve progressziómentes túlélés (PFS) között a daganatok széles spektrumában, beleértve a gasztrointesztinális, a tüdő-, az emlő- és az urológiai malignus kórképeket. Templeton et al. (2014) átfogó metaanalízise megerősítette, hogy a magas NLR szignifikánsan rosszabb OS-t és PFS-t jelez 60 különböző daganattípust vizsgáló tanulmány eredményei alapján.¹ A jelenség biológiai hátterét Galdiero et al. elemezték, és arra a következtetésre jutottak, hogy az emelkedett NLR egy neutrofilek által vezérelt szisztémás gyulladásos állapotot tükröz. A neutrofilek tumorgenezist támogató faktorokat termelnek – például vaszkuláris endoteliális növekedési faktort (VEGF) és mátrix metalloproteinázokat (MMP-k), melyek a gyulladásos mikrokörnyezetben elősegítik a tumor növekedését, az angiogenezist és a metasztázist. Ezzel párhuzamosan a citotoxikus limfociták aktivitása gátlódik, ami csökkenti az antitumor immunválaszt, míg az alacsony limfocitaszám a gyengült adaptív immunrendszer jele. A neutrofilek és limfociták kettős szerepe teszi az NLR-t különösen ígéretes és könnyen hozzáférhető prognosztikai biomarkerré.² Ugyanakkor biomarkerként való alkalmazása számos kihívással jár. A prognosztikai küszöbértékek jelentősen eltérnek a különböző tanulmányokban és daganattípusokban, ami a klinikai implementációt nehezíti. Míg egyes kutatások a 3-as, mások az 5-ös értéket tekintik magas kockázatot jelző küszöbnek.

Továbbá az NLR prognosztikai jelentősége függ a tumor típusától, stádiumától és az alkalmazott kezelési módszertől; metasztatikus betegségekben erősebb prediktív értékkel bír, mint lokalizált kórképekben.¹ Mindazonáltal az NLR meghatározásának egyszerűsége és költséghatékonysága miatt továbbra is ígéretes biomarkernek tekinthető, amely hasznos lehet a kockázatbecslésben, a terápiás döntéshozatal támogatásában és a kezelésre adott válasz monitorizálásában.

Doktori értekezésem két specifikus területen vizsgálja az NLR alkalmazhatóságát: egyrészt a mediasztinális csírasejtes daganatok (MGCT) egy ritka tumoraltípusában, ahol a betegségmentes túlélés (DFS), a progressziómentes túlélés (PFS) és a teljes túlélés (OS) előre jelzőjeként vizsgálom különböző szövettani altípusok és betegségstádiumok esetén; másrészt a colorectalis májáttétekben (CRLM), ezen belül is a rectum-májáttétekben (RLM) és colon-májáttétekben (CLM), ahol az NLR és a szisztémás immun-gyulladásos index (SII) prognosztikai értékét elemzem a kiújulásmentes túlélés (RFS) és a teljes túlélés (OS) vonatkozásában, metasztazektómiát követően.

Fő kutatási kérdések

1. Milyen hatással van a neutrofil/limfocita arány (NLR) a túlélési kimenetelekre primer mediasztinális csírasejtes sejtes daganatok (MGCT) esetén, és milyen különbségek mutatkoznak a szeminomás és a nem-szeminomás altípusok között?
2. Milyen prognosztikai szerepet tölt be a szisztémás immun-gyulladásos index (SII) a kizárólag rectumból származó májájtétek (RLM) esetén, és prognosztikai értéke hogyan viszonyul az NLR-hez?
3. Milyen módon jelent meg a magas NLR és SII kedvező prognosztikai tényezőként a rectumból származó májájtétekben (RLM), és ez miként áll ellentétben a colonból származó májájtétekben (CLM) betöltött prognosztikai szerepükkel?
4. Milyen bizonyítékok támasztják alá a gyulladásos biomarkerek – így különösen az NLR – klinikai döntéshozatalba történő beépítését a magas kockázatú nem-szeminomatózus MGCT és a rectumból származó májájtétek (RLM) személyre szabott kezelési stratégiáinak kialakítása során?
5. Hogyan kérdőjelezzik meg ezen vizsgálatok eredményei a gyulladásos biomarkerek daganatos prognosztikai szerepére vonatkozó hagyományos feltételezéseket, és miként hangsúlyozzák a daganattípus-specifikus prognosztikai modellek szükségességét?

Módszerek

A mediasztinális csírasejtes sejtes daganatokkal (MGCT) foglalkozó vizsgálatunk célja a neutrofil/limfocita arány (NLR) prognosztikai értékének meghatározása volt. Két évtizedet felölelő retrospektív klinikai vizsgálat során vizsgáltuk az NLR és a betegségmentes túlélés (DFS), progressziómentes túlélés (PFS) és teljes túlélés (OS) közötti összefüggést. A vizsgálatba 59 primer MGCT-ben diagnosztizált beteg került bevonásra, akiket szövettani típus alapján szeminomás (S) és nem-szeminomás (NS) csoportokba soroltunk. A betegeket tovább kategorizáltuk betegségstádium szerint (lokalizált vagy disszeminált). A beválasztási kritériumok biztosították a teljes klinikai adatok, kezelési részletek és az NLR-mérések rendelkezésre állását. Azokat a betegeket, akiknél egyéb gyulladásos vagy hematológiai kórképek álltak fenn, kizártuk a vizsgálatból. Az NLR értékét a diagnózis idején, rutinszerű teljes vérkép alapján határoztuk meg, egy előre definiált küszöbértéket alkalmazva a csoportosításhoz. A betegek standard kezelési protokollokban részesültek, beleértve a neoadjuváns BEP (bleomycin, etoposid, cisplatin) kemoterápiát, a sebészi rezekciót, illetve ezek kombinációját. A statisztikai elemzésekhez Kaplan–Meier-görbét és Cox-féle arányos kockázat modelleket alkalmaztunk az NLR és a túlélési mutatók kapcsolatának értékelésére. Alcsoport-analíziseket végeztünk a szeminomás és nem-szeminomás daganatok kimeneteleinek összehasonlítására.

A colorectalis májjáttétekkel (CRLM) kapcsolatos vizsgálatunk szintén retrospektív tanulmányként valósult meg, amelynek célja az NLR és a szisztémás immun-gyulladásos index (SII) prognosztikai értékének vizsgálata volt a kizárólag rectumból származó májjáttétek (RLM) esetében. 2001 és 2018 között a vizsgálatba 170 beteget vontunk be (103 RLM-mel és 67 colonból származó májjáttétellel [CLM]). A kutatás célja az NLR és az SII prediktív értékének összehasonlítása volt az RLM- és CLM-betegek között. A beválasztási kritériumok közé tartoztak azok a betegek, akiknél kizárólag májjáttétek igazolódtak, és akik metastasectomián estek át. A preoperatív kemoterápiás és célzott kezelési sémákat szintén rögzítettük, hogy figyelembe vegyük azok hatását a gyulladásos markerekre. Azokat a betegeket, akiknél vegyes primer daganatok vagy szisztémás gyulladásos állapotok álltak fenn, kizártuk a vizsgálatból a homogenitás biztosítása érdekében. Az NLR és az SII értékeit rutinszerű preoperatív vérvizsgálatok alapján határoztuk meg. Az NLR-t az abszolút neutrofilszám és a limfocitaszám hányadosaként számoltuk ki, míg az SII a trombocitaszámot is magában foglalta a neutrofilek és limfociták mellett. A statisztikai elemzés során a túlélési

mutatókat – beleértve a kiújulásmentes túlélést (RFS) és a teljes túlélést (OS) – multivariáns Cox-regressziós modellekkel vizsgáltuk. A hazard arányokat meghatároztuk annak érdekében, hogy értékeljük a magas és az alacsony NLR/SII prognosztikai jelentőségét. A Kaplan–Meier túlélési görbék segítségével szemléltettük az alcsoportok közötti különbségeket.

Eredmények

A mediastinalis csírasejtes daganatokkal (MGCT) foglalkozó vizsgálatunkban az emelkedett NLR szignifikánsan rosszabb túlélési kimenetellel társult, különösen a nem-szeminomás (NS) betegek esetében. Az objektív terápiás válasz (komplett vagy részleges remisszió) önálló prediktornak bizonyult az OS tekintetében, ami alátámasztja az NLR prognosztikai modellekbe való integrálásának potenciális jelentőségét.

Ezzel szemben a colorectalis májáttétekkel (CRLM) végzett vizsgálatunkban a magas NLR és SII független módon hosszabb kiújulásmentes túléléssel (RFS) és teljes túléléssel (OS) társult a rectumból származó májáttétekben (RLM) szenvedő betegeknél, ami szembemegy a korábbi CRLM-vizsgálatok alapján várható eredményekkel.

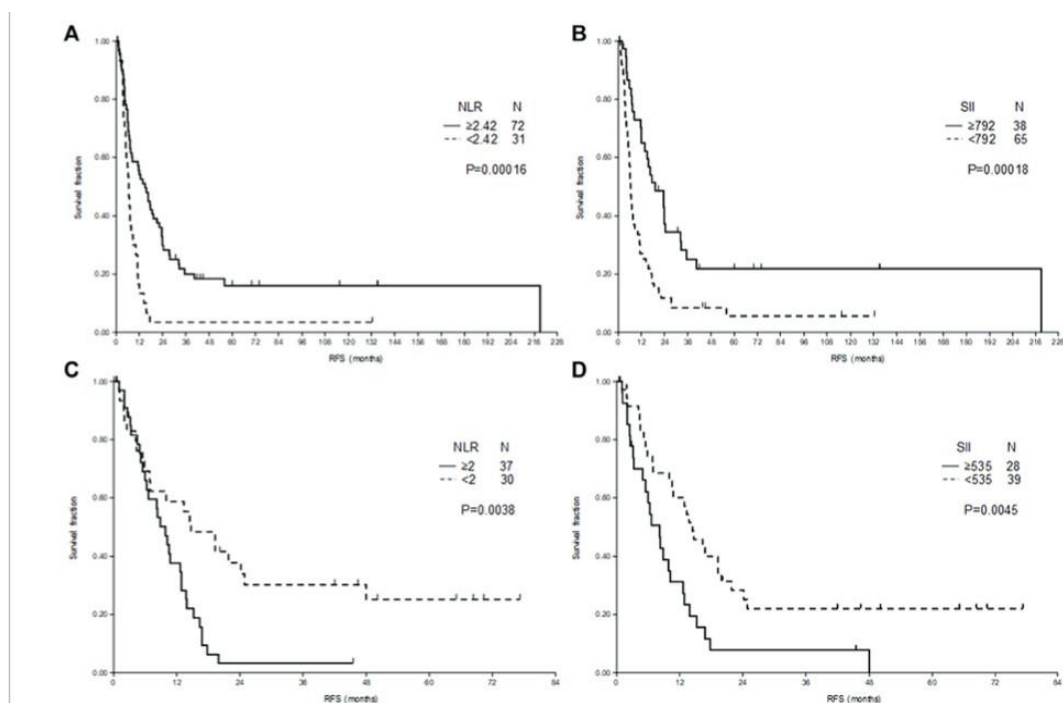
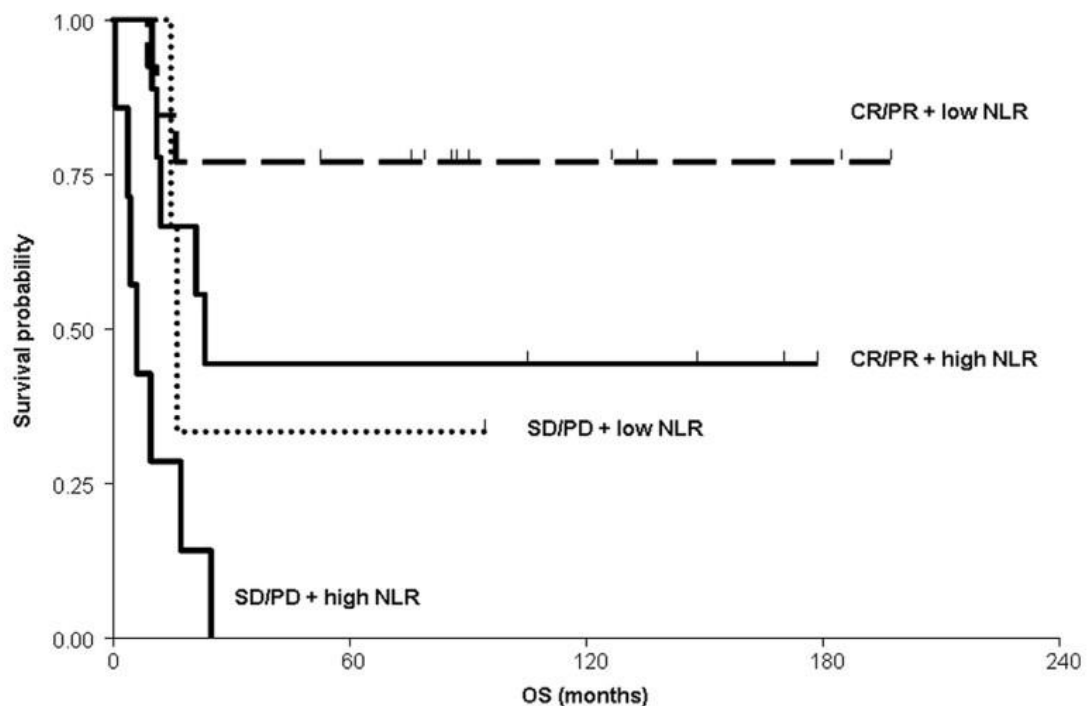
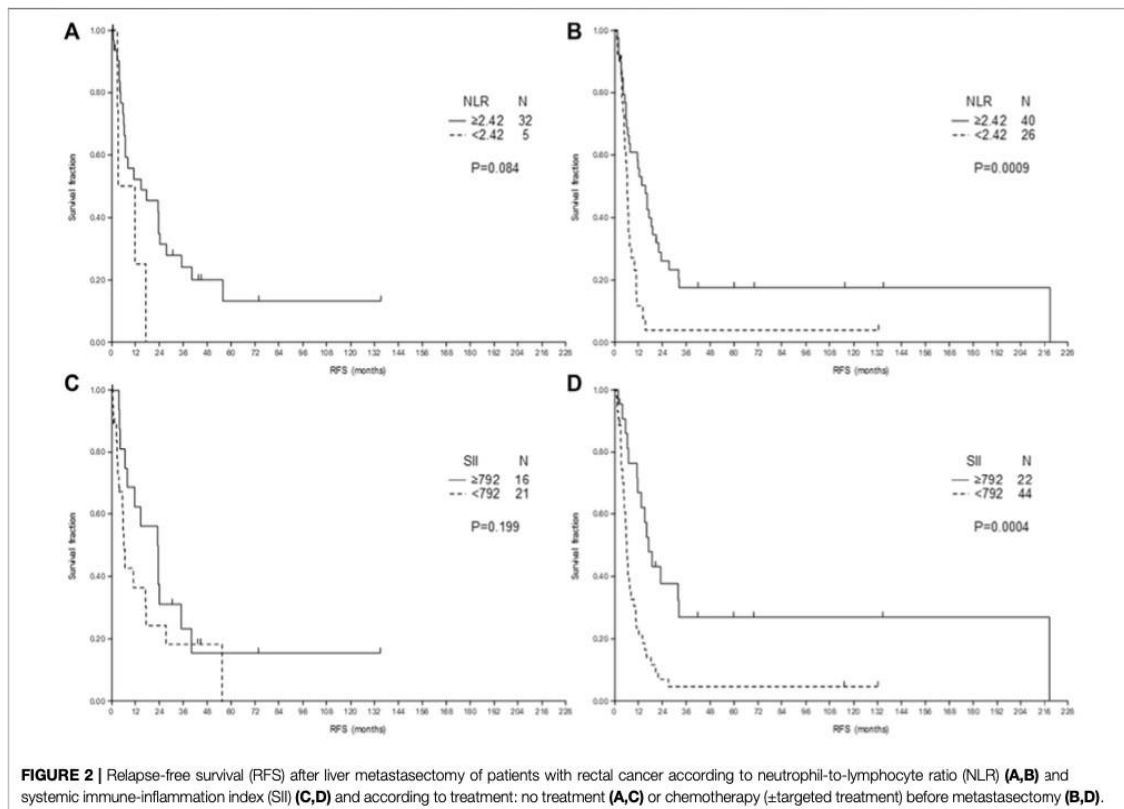


FIGURE 1 | Relapse-free survival (RFS) after liver metastasectomy of patients with rectal cancer (**A,B**) and colon cancer (**C,D**) according to neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) (**A,C**) and systemic immune-inflammation index (SII) (**B,D**).



Diszkusszió

A daganatprogressziót meghatározó mechanizmusok túlmutatnak a neutrofil/limfocita arányon (NLR). A szolid malignus tumorok mikrokörnyezete (TME) a daganatsejtek, az extracelluláris mátrix (ECM), a környező erek, a tumorhoz társuló strómális sejtek (különbéféle immunsejtek és fibroblasztok), valamint a szekretált szolubilis faktorok összetett és dinamikus kölcsönhatásából áll. Ezen interakciók a TME-ben alapvető szerepet játszanak a daganatos heterogenitás fokozásában a klonális evolúcióban és a multidrog-rezisztencia kialakulásában, amelyek végső soron tumorprogresszióhoz és metasztázishoz vezetnek.

A daganat progressziója során a tumoros sejtek megkerülik azokat a jelzéseket, amelyek a szöveti homeosztázis helyreállításáért felelősek. A TME angiogenizist okozó faktoraik kulcsszerepet töltenek be a tumor növekedésében. Ugyanakkor nagyrészt az angiogenezis mértékétől függően a tumor növekedésével a TME hipoxiás és gyulladásos állapotba kerül, amely nagymértékben az angiogenezistől függ, és elősegíti a metasztatikus terjedést. Következésképpen a TME egy összetett pro- és anti-inflammatorikus faktorokból álló hálózatként működik, melyből hiányzik a stabil homeosztatikus egyensúly.³

Régóta feltételezik, hogy a colorectalis tumorok mikrokörnyezete – és ebből fakadóan számos onkológiai szempontból jelentős jellemző – eltér más daganattípusokétól. Magyar kutatók 2015-ben publikálták eredményeiket, melyek szerint a colorectalis tumorokban az MDR1 alapaktivitása csökkent, ami megkülönbözteti mikrokörnyezetüket sok más tumorétól.⁴

Eredményeink összhangban állnak Pine és munkatársai eredményeivel. Vizsgálatukban feltételezték, hogy a colon tumoros esetekben alacsony neutrofil/limfocita arány (NLR) mellett megfigyelt hosszabb kiújulásmentes túlélés (RFS), a tumorinfiltráló limfociták (TIL-ek) jelenlétének tulajdonítható. Kimutatták, hogy alacsony NLR mellett colorectalis daganatos (CRC) betegekben – akik közül 73% colon daganattal élt – szignifikánsan magasabb TIL-szint ($p = 0,005$) volt megfigyelhető az invazív tumorhatáron, valamint szignifikánsan hosszabb betegségmentes túlélés (DFS). Feltételezhető, hogy a CD8+ TIL-ek hozzájárulnak az antitumor immunválaszhoz, amely a daganat szempontjából hosszabb RFS-t eredményez.⁵

Következtetések

A gyulladásos markerek, mint a neutrofil/limfocita arány (NLR) és a szisztémás immun-gyulladásos index (SII) prognosztikai értéke jelentősen eltér a különböző daganattípusokban. A magas kockázatú, nem-szeminomatózus mediasztinális csírasejtes daganatokban (MGCT) az emelkedett NLR rosszabb túléléssel társul, ami az agresszív biológiai viselkedést és a szisztémás gyulladást tükrözi, míg a szeminomákban a túlélési mutatók kedvezőbben alakulnak az NLR szintjétől függetlenül. A kizárólag rectumból származó májáttétekben (RLM) a magas NLR és SII meglepő módon hosszabb kiújulásmentes és teljes túléléssel korrelált, szemben az egyéb daganattípusokban – például a colonból származó májáttétekben (CLM) – megfigyelt tipikusan kedvezőtlen prognosztikai szerepükkel, ahol az alacsonyabb értékek kedvezőbb kimeneteleket jeleznek. Ez az eltérés a rectumdaganatok heterogenitását tükrözi. Eredményeink megkérdőjelezik a hagyományos feltételezéseket, és kiemelik a daganattípus-specifikus modellek jelentőségét, amelyeket a tumor mikrokörnyezetének különbségei is magyarázhatnak.

Jövőbeli kilátások

Az NLR és az SII meghatározásának egyszerűsége és költséghatékonysága vonzóvá teszi ezen biomarkereket a klinikai gyakorlat számára. Ugyanakkor a küszöbértékek standardizálása és a különböző populációkban történő validálás elengedhetetlen a szélesebb körű alkalmazhatósághoz. E kihívások megoldására a multicentrikus együttműködésen alapuló vizsgálatok nyújthatnak lehetőséget, elősegítve ezen markerek integrációját a klinikai irányelvekbe.

Továbbá, a szisztémás gyulladás és a daganatprogresszió közötti kapcsolat potenciális terápiás lehetőségekre is rávilágít. Az NLR és SII emelkedéséhez kapcsolódó gyulladásos útvonalak célzott befolyásolása javíthatja a kezelési eredményeket. Például az antiinflammatorikus szerek vagy immunmoduláló terápiák alkalmazása a hagyományos kezelésekkel kombinálva ígéretes stratégiát jelenthetnek a magas kockázatú betegek túlélésének javításában.

Hivatkozások

1. Templeton AJ, McNamara MG, Šeruga B, et al. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Solid Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2014;106(6).
2. Galdiero MR, Varricchi G, Loffredo S, Mantovani A, Marone G. Roles of neutrophils in cancer growth and progression. *Journal of Leukocyte Biology*. 2017;103(3):457-464.
3. Gómez-Valenzuela F, Escobar E, Pérez-Tomás R, Montecinos VP. The Inflammatory Profile of the Tumor Microenvironment, Orchestrated by Cyclooxygenase-2, Promotes Epithelial-Mesenchymal Transition. *Frontiers in Oncology*. 2021-June-10 2021;11.
4. Micsik T, Lőrincz A, Mersich T, et al. Decreased functional activity of multidrug resistance protein in primary colorectal cancer. *Diagnostic Pathology*. 2015/04/16 2015;10(1):26.
5. Pine JK, Morris E, Hutchins GG, et al. Systemic neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: the relationship to patient survival, tumour biology and local lymphocytic response to tumour. *Br J Cancer*. Jul 14 2015;113(2):204-211.

Megjelent közlemények

A disszertációhoz kapcsolódóan

Polk N, Budai B, Hitre E, Patócs A, Mersich T

High Neutrophil-To-Lymphocyte Ratio (NLR) and Systemic Immune-Inflammation Index (SII) Are Markers of Longer Survival After Metastasectomy of Patients With Liver-Only Metastasis of Rectal Cancer

Pathol Oncol Res 28:1610315, 2022 doi: 10.3389/pore.2022.1610315

IF: 2.8 Independent citations: 23

Géczi L, Budai B, **Polk N**, Fazekas F, Bodrogi I, Bíró K

Neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary mediastinal germ cell tumors: a retrospective analysis of >20 years single institution experience

Curr Probl Cancer 44(4):100537, 2020 doi: 10.1016/j.crrproblcancer.2020.100537

IF: 3.187 Independent citations: 4

Polk N, Bíró K, Nagyiványi K, Küronya Z, Gyergyay F, Budai B, Géczi L

Primer mediasztinális csírasejtes daganatos (MGCT) betegek adatainak elemzése

Magy Onkol 63(Suppl.1):56, 2019

Egyéb közlemények

Fekete B, Bíró K, Gyergyay F, **Polk N**, Horváth O, Géczi L, Patócs A, Budai B

Prediction of PSA response after dexamethasone switch during abiraterone acetate+prednisolone treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer patients

Cancers 16(15):2760, 2024 doi: 10.3390/cancers16152760

IF: 4.4

Mersich T, Nagy G, Mező K, Wettstein D, **Polk N**

ICG-támogatott robot májsebészeti beavatkozások

Magy Seb 77(4):126-127, 2024

Mersich T, Nagy G, Mező K, Wettstein D, **Polk N**

Initial experiences with indocyanine green-guided robotic liver surgery

Eur J Surg Oncol 50(Suppl. 2):109118, 2024

Duboczki Z, Meszaros P, **Polk N**, Mersich T

Evaluation of Virtual Anatomical 3D Models in Laparoscopic Right Hemicolectomy+ CME Procedures. A Prospective Single-Centre Trial

Eur J Surg Oncol 50(Suppl. 2):109031, 2024

Fekete L, Mező K, **Polk N**, Wettstein D, Oláh G, Sztipits T, Dubóczy Z, Mészáros P, Mersich T
Multidiszciplináris szemlélet szerepe a gyomordaganatos betegek ellátásában
Magy Seb 76(2):65, 2023

Sztipits T, Mészáros P, Dubóczy Z, Wettstein D, Oláh G, **Polk N**, Bella F, Mersich T
Komplett mesocolicus excisioval (CME) és centrális érlekötéssel (CVL) szerzett kezdeti
tapasztalataink
Magyar Sebész Társaság 65. Kongresszusa, valamint az MST Kísérletes Sebészeti Szekció
XXVIII., a Coloproctológiai Szekció, a Sebészeti Endoszkópos Szekció és a Sebészeti Onkológiai
Szekció csatlakozó kongresszusa, 2021