

A trombocitózis, mint prediktív faktor értékelése kolorektális tumorokban

Doktori értekezés

Dr. Baranyai Zsolt

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Jakab Ferenc, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Tordai Attila, DSc., laboratóriumvezető
Dr. Reiniger Lilla, Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sréter Lídia, DSc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Rosta András, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Hagymási Krisztina, Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2015

TARTALOMJEGYZÉK

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	4
2. BEVEZETÉS	6
3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS	7
3.1. A KOLOREKTÁLIS DAGANATOK KLINIKAI JELENTŐSÉGE	7
3.2. A TROMBOCITÁK FIZIOLÓGIÁS SZEREPE	10
3.3. VÉRLEMEZKE FUNKCIÓ	10
3.4. VÉRLEMEZKE-KÉPZŐDÉS	11
3.5. A VÉRLEMEZKE-KÉPZŐDÉS SZABÁLYOZÁSA	12
3.6. A TROMBOCITÓZIS OKAI	14
3.7. A TROMBOCITÁK ÉS A DAGANAT	15
3.7.1. <i>Történelmi áttekintés</i>	15
3.7.2. <i>Patomechanizmus</i>	16
3.7.3. <i>Tumor indukálta trombopoézis</i>	17
3.7.4. <i>Trombociták és áttétképződés</i>	19
3.7.5. <i>A trombociták szerepe a daganatképzésben és a tumor indukálta angiogenezisben</i>	21
3.8. A SZERVEZET IMMUNVÁLASZA ÉS A DAGANATOK	26
3.9. IMMUNOLÓGIAI ALAPÚ TUMOR PROGNOZTIKAI TESZTEK	27
3.9.1. <i>Glasgow prognosztikai pontrendszer (GPS)</i>	27
3.9.2. <i>Neutrofil-limfocita arány (NLR)</i>	28
3.9.3. <i>Trombocita-limfocita arány (PLR)</i>	28
4. CÉLKITŰZÉSEK	29
5. MÓDSZEREK	30
5.1. BETEGEK ÉS KLINIKAI ADATOK	30
5.2. STATISZTIKAI ANALÍZIS	34
6. EREDMÉNYEK	35

6.1.	A TROMBOCITÓZIS ÉS A TROMBOCITA-LIMFOCITA ARÁNY, MINT PREDIKTÍV FAKTOR ÖSSZEHAJONLÍTÁSA	36
6.2.	PARANEOPLASZTIKUS TROMBOCITÓZIS VIZSGÁLATA KOLOREKTÁLIS TUMOROKBAN	41
6.2.1.	<i>Műtét után egy hónappal vizsgált vérlemezkeszámok</i>	41
6.2.2.	<i>Műtét után két hónappal vizsgált vérlemezkeszámok</i>	52
7.	MEGBESZÉLÉS	59
7.1	A TROMBOCITÓZIS VIZSGÁLATA KOLOREKTÁLIS TUMOROKBAN	59
7.2	A TROMBOCITÓZIS ÉS A TROMBOCITA-LIMFOCITA ARÁNY, MINT PREDIKTÍV FAKTOR ÖSSZEHAJONLÍTÁSA	65
8.	KÖVETKEZTETÉS	68
9.	ÖSSZEFOGLALÁS	72
10.	SUMMARY	73
11.	IRODALOMJEGYZÉK	74
12.	SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE	94
12.1.	A DISSZERTÁCIÓHOZ KAPCSOLÓDÓ KÖZLEMÉNYEK	94
12.2.	A DISSZERTÁCIÓTÓL FÜGGETLEN KÖZLEMÉNYEK	95
13.	KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS	99

1. RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

5-HT	5-hidroxitriptamin
ADP	adenozin-difoszfát
APC	adenomatosus polyposis coli
APO	angiopoietin
ATP	adenozin-trifoszfát
bFGF	alap fibroblaszt növekedési faktor
CEA	karcinoembrionális antigén
CI	konfidencia intervallum
CIN	kromoszómális instabilitás
CRC	kolorektális tumor
CRP	C-reaktív protein
CSS	daganatspecifikus túlélés
DFS	betegségmentes túlélés
ECGF	endotél sejt növekedési faktor
EGF	epidermális növekedési faktor
EPO	eritropoetin
FGF	fibroblaszt növekedési faktor
G-CSF	granulocita kolóniastimuláló faktor
GITR	glükokortikoid indukálta TNFR-rel kapcsolatos fehérje
GPIIb/IIIa	glikoprotein IIb/IIIa
GM-CSF	granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor
GPS	Glasgow prognosztikai pontrendszer
GITR	glükokortikoid által indukált tumor nekrozis faktor fehérje
HCC	hepatocelluláris karcinóma
HGF	hepatocita növekedési faktor
HR	relatív házárd
IBD	gyulladásos bélbetegségek
IFN-γ	γ -interferon
IL	interleukin
ILGF	inzulinszerű növekedési faktor

LIF	leukémia inhibitor faktor
mCRC	kolorektális tumorok májáttéte
MHC	major hisztokompatibilitási komplex
MSI	mikroszatellita instabilitás
MMP	mátrix metalloproteázok
NK-sejt	természetes ölösejt
NLR	neutrofil-limfocita arány
NSCLC	nem-kissejtes tüdőrák
OS	teljes túlélés
PAI-1	plazminogén-aktivátor inhibitor-1
PDGF	vérlemezke-eredetű növekedési faktor
PI3K	foszfatidil-inozitol-3-kináz
PIK3CA	foszfatidil-inozitol-4,5-bifoszfónát-3-kináz α katalitikus alegység protein
PF4	trombocita faktor 4
PLR	trombocita-limfocita arány
SCF	össejt faktor
TGF	transzformáló növekedési faktor
TGF-β1	transzformáló növekedési faktor- β 1
TSP1	trombospondin-1
TPO	trombopoietin
VEGF	vaszkuláris endotéliális növekedési faktor
VWF	von Willebrand-faktor

2. BEVEZETÉS

Ismeretes, hogy a vastag- és végbélrák a nyugati világ egyik legnagyobb „problémája”. Az Egyesült Államokban az összes daganat 15%-a. Magyarországon kiemelkedően rossz a helyzet. Az elmúlt évtizedekben a vastag- és végbéldaganatok száma többszöröződött, mind a férfiaknál, mind a nőknél ez a második leggyakoribb rosszindulatú tumoros elváltozás. Hazánkban évente mintegy nyolckilencezer új megbetegedést regisztrálnak, közel hatezer ember, azaz egy kisebb városnyi lakosság halálát okozza az, hogy nem ismerik fel időben a betegséget, és ennek következtében nem kezdik meg idejében a gyógyulás esélyét hordozó kezelést.

Örvendetes módon a nemzetközi egészségügyi szervezetek és tudományos társaságok felvették a vastag- és végbélrákot a méhnyak- és emlőrák mellett a 3. lokalizációként a szűrendő daganatok közé. A nyomon követés vagy ellenőrzés (follow-up) sorozatvizsgálatai olyan betegek sorsát határozhatják meg, akik már valamilyen (pl. sebészi) kezelésben korábban részesültek. A klinikai tüneteket megelőző jelek ilyenkor döntő fontosságúak.

A trombocitózis és a daganat kapcsolata már régóta ismeretes. Az utóbbi időben azonban egyre többen feltételezik, hogy a trombocitózis elősegíti a tumoros inváziót és a metasztázis képződést. Gyanítható, hogy szolid daganatokkal egyidejűleg jelentkező trombocitózis szerényebb túléléssel társul. Ennek a jelenségnek a lehetséges pathomechanizmusával kapcsolatban számos részletre derült már fény, azonban a trombocitózis és a daganat közötti pontos oki kapcsolat tisztázása még várat magára. A kolorektális daganatoknál is összefüggésbe hozták a preoperatív trombocitózist a rossz prognózissal.

Jelen dolgozatomban bemutatom a vastag- és végbélrák klinikai jelentőségét, a trombocitózisnak a daganatok progressziójában, áttétképződésében játszott prediktív szerepét. Kolorektális tumorokban a trombocitózis mértékét, klinikai jelentőségét és prediktív értékét vizsgáltam. Eredményeim újabb adatokkal szolgálnak a daganatok és a trombocitózis kapcsolatának megértéséhez.

3. IRODALMI ÁTTEKINTÉS

3.1. A kolorektális daganatok klinikai jelentősége

A vastag- és végbélrák (CRC) az egyik leggyakoribb daganatos megbetegedés világszerte. A lakosság kor szerinti megoszlásával korrigált, 100 000 lakosra jutó esetek száma alapján Európában a betegség incidenciája férfiak esetében 12,3%, nőknél pedig 13,1% (1). Egy 2010-ben végzett, 17 európai országot reprezentáló felmérés eredménye szerint Magyarországon a legmagasabb a megbetegedés incidenciája (1). A CRC a rendkívül kedvezőtlen hazai epidemiológiai adatok közül is kiemelkedik. A Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 2011-ben mintegy 5 400 férfinál és 4 600 nőnél diagnosztizáltak a kórképet. Így hazánkban együttesen, mindkét nemben történő előfordulása alapján a második leggyakoribb daganatos megbetegedésként kell a CRC-ra tekinteni (2). Az előfordulás emelkedő tendenciát mutat: míg 1975-ben 3025 beteg halt meg Magyarországon kolorektális rákban, 1990-ben már 4236. A megbetegedés gyakorisága a 40. életév felett rohamosan növekszik, a 60. életévig 5 évente megkétszereződik.

A kolorektális karcinogenezis háttérében veleszületett és környezeti tényezők állnak. A daganatok kialakulásával kapcsolatban ma általánosan elfogadott elmélet az ún. adenóma-karcinóma szekvencia. Ez azt a többlépcsős folyamatot jelenti, mely során az ép kolorektális nyálkahártyában a kezdeti hiperproliferációt követően jóindulatú daganat, adenóma alakul ki. Az egyre súlyosabb sejttípiát és az eredeti nyálkahártya-struktúra felbomlását mutató, fokozatosan kifejezettebb diszpláziával járó és folyamatosan növekvő adenómából in situ, majd invazív karcinóma alakul ki. Ezt a modellt az idők folyamán továbbfejlesztették, a szövettani változásokhoz jellegzetes genetikai eltéréseket társítottak (3). Az adenómaképződés első lépése általában az adenomatosus polyposis coli (APC) gén mutációja az 5. kromoszóma rövid karján (5q21), melyhez a genetikai állomány különböző részeinek metilációs eltérései társul(hat)nak. A K-ras onkogén aktivációja a már meglévő adenóma növekedését, diszplasztikus jeleinek fokozódását és a későbbi metasztatizáló képességének növekedését eredményezi, végül a p53 gén deléciója jelenti az utolsó lépést az invazív

karcinómába való átalakulásban. Míg az öröklődő vastagbélrák esetén azonosítható egy gén vagy géncsoport, amely a tumoros elfajulásért felelős, addig a sporadikus rákok esetén több, random módon szerzett szomatikus mutáció a genom destabilizációját okozva indítja el a daganatképződést. A genetikai instabilitás két formája ismert: a kromoszómarészleteket vagy akár teljes kromozómákat érintő kromozómális instabilitás (CIN) és a DNS körülhatárolt területeit érintő mikroszatellita instabilitás (MSI) (4).

A hosszabb ideje fennálló gyulladósos bélbetegségek (IBD) talaján fokozottabb kockázattal alakul ki kolorektális daganat. A karcinóma létrejöttének esélye összefüggést mutat a betegség kiterjedésével és a diagnózis óta eltelt idővel (5). A kólitisz ulcerózás betegek 5-10%-ánál, míg a Crohn-betegségben szenvedők 0,4-0,8%-ánál alakul ki CRC (6).

Epidemiológiai és experimentális adatokból ismert, hogy az öröklött génállományon, illetve a génmutációkon kívül az ezeket befolyásoló táplálkozási szokásoknak és a környezeti tényezőknek is kulcsszerepe van a kolorektális daganatok kialakulásában (7). A fizikai aktivitás csökkenti, míg a „vörös” (marha, sertés, birka) és az élelmiszeripari feldolgozáson átesett húsok, valamint az alkohol fogyasztása fokozza a kolorektális daganatok kialakulásának kockázatát (8). A teljes kalóriabevitel, az elhízás vizsgálatok szerint önmagában is független prognosztikai markernek bizonyult a CRC kialakulását illetően. A magasabb testtömeg index megduplázta a kockázatot. Az összefüggés kifejezettebb a férfiak és a kolon karcinóma relációjában (9). A táplálkozás során a szervezetbe került zsírok abnormális bélhámsejt proliferációt indíthatnak be (10). Korábbi adatok szerint magasabb rosttartalmú diéta esetén a CRC incidenciája alacsonyabb. Ezt az összefüggést annak tulajdonítják, hogy a rostok a belekben képződő karcinogén anyagokat eliminálják, és gyorsítják a táplálék áthaladását az emésztőrendszeren. Azonban több nagy betegszámú vizsgálat sem tudta igazolni a rostok protektív hatását (11). A dohányzás egyértelmű patogenetikai rizikótényezőnek bizonyult (12). A felsoroltakon kívül egyéb rizikófaktorok is szerepet játszhatnak, így az idősebb életkor, a férfi nem, a beteg anamnézisében szereplő epehólyag eltávolítás, az alkoholfogyasztás, a különböző hormonális faktorok, mint a korai menopauza, az első terhesség idősebb életkorban, illetve a nulliparitás.

A daganatok modern molekuláris biológiai alapú módszerekkel történő kutatása során nagy hangsúlyt fektetnek a betegség molekuláris hátterének felderítésére és a korai felismerést célzó módszerek kifejlesztésére. Az emberiség régi vágya, hogy olyan jelzőmolekulákat, vagyis tumormarkereket találjon a vérben, amelyek alkalmasak lehetnek a daganatos betegségek felismerésére. Az onkológiai gyakorlat számára az ideális segítséget az jelentené, ha a tumormarkerek már a betegség korai stádiumában jeleznék a daganat fennállását, tájékoztatnának a tumor növekedéséről, áttétképződéséről és a kezelés eredményességéről. A módszerek azonban jelentős korlátai vannak, amelyek részben a daganatsejtek biológiai tulajdonságaival, részben az eljárás sajátosságaival függenek össze. A módszer kevés kivételtől eltekintve rákszűrésre, a tumor korai felismerésére nem alkalmas, viszont a már felismert daganatos folyamatok követésére rendkívül hasznos és megbízható eljárás.

A kolorektális daganatok követésére a karcinoembrionális antigén (CEA) használatos, amely egy 180 kDa súlyú, komplex, intracelluláris glikoprotein (13). A CEA az embrionális fejlődés során, mint sejtfelszíni antigén képződik a hasnyálmirigyben és az emésztőtraktusban, ahonnan bekerül a vérkeringésbe. Termelődése felnőtt korban sem áll le teljesen, normális értéke 0-5 ng/ml között változhat. A CEA értéket több különböző daganat is megemelheti. A hasnyálmirigyrákok döntő többségében, a tüdőrákok, a májrákok és a vastag- és végbélrákok kétharmadában, az emlőrákok és a méhnyakrákok mintegy felében növekszik meg a szintje (14). Ugyanakkor dohányosoknál, idült gyulladásban vagy májbetegségben szenvedőknél is megemelkedhet az értéke. Panasz nélkül, önmagában a CEA emelkedése nem utal rosszindulatú megbetegedésre, azonban folyamatában jelentheti a rosszindulatú daganat kiújulását.

A kolorektális daganatok kezelésének alapja a tumor sebészi eltávolítása, azonban a kuratív reszekción átesett betegek egyharmada meghal a diagnózis felállítását követő 5 éven belül (15). Ezért fontos olyan megbízható prognosztikai mutatókat találni, melyek előre tudják jelezni a reszekción átesett CRC-s betegek túlélését.

3.2. A trombociták fiziológiás szerepe

A vérlemezkék a vér legkisebb alakos elemei, melyek a csontvelőben képződnek a megakariocitákból való lefűződés során. Sejtmagjuk nincs, méretük 2-5 μm közé tehető. Nyugvó állapotban diszkoid alakúak, azonban aktivációkor alakváltozáson mennek keresztül. Az alakváltozás során állábak (pszeudopodiumok) képződnek rajtuk, felszínük így kétszeresre növekszik. A vérlemezkék négyféle tároló granulummal rendelkeznek: α - és denz granulumokkal, lizoszómával, illetve peroxiszómával. Az α -granulumok trombocita faktor 4-et (PF4), vérlemezke eredetű növekedési faktort (PDFG), β -tromboglobulint, fibrinogént, von Willebrand-faktort (VWF) és egyéb alvadási faktor fehérjéket tartalmaznak. Az innen felszabaduló anyagok az adhézió, aggregáció, kemotaxis, gyulladás, sejtproliferáció és a koaguláció folyamataiban vesznek részt. A denz granulumok az α -granulumoknál kisebb mennyiségben vannak jelen, és adenzin-difoszfátot (ADP), adenzin-trifoszfátot (ATP), 5-hidroxitriptamint (5-HT) és kalciumot tartalmaznak. Ezek a kis molekulású anyagok a trombocita aggregáció fokozásához szükségesek, és a stabil aggregátum kialakulásában fontosak. A lizoszómák elasztázt, kollagenázt, katepszint tartalmaznak, szekréciójuk a katalázt tartalmazó peroxiszómákhoz hasonlóan hozzájárul a környező struktúrák degradációjához. A vérlemezkék granulumszekrécióját a citoskeleton, a citoplazma térbeli elrendeződését biztosító fehérjék (aktin, miozin) hálózata teszi lehetővé (16).

3.3. Vérlemezke funkció

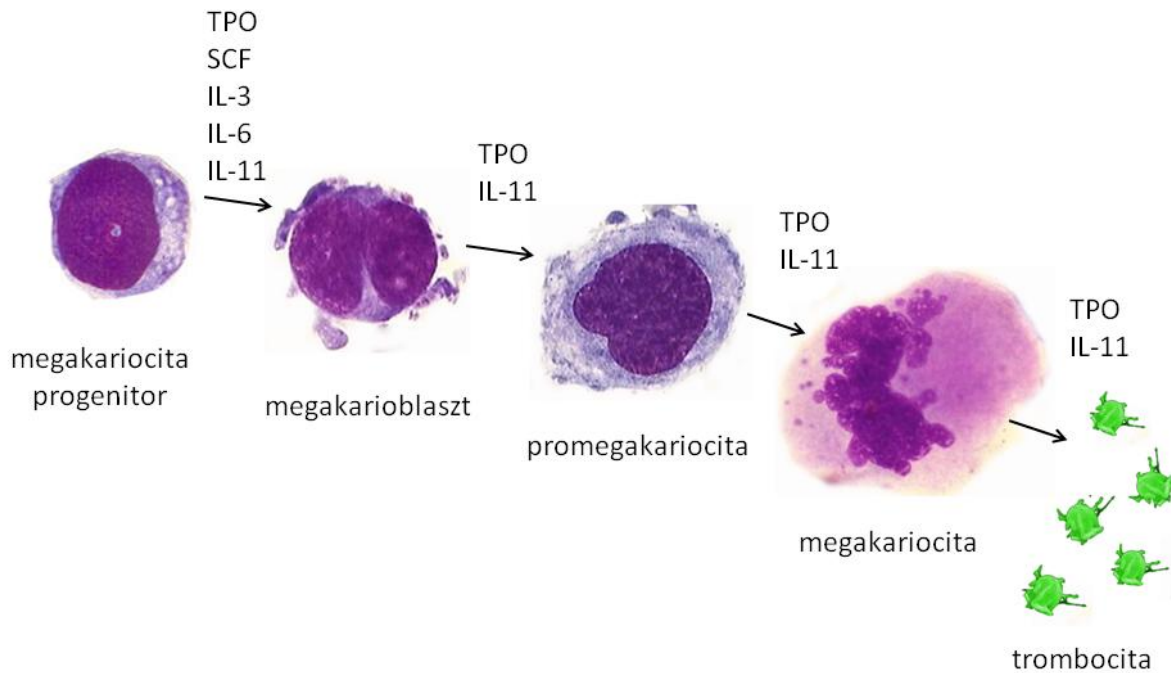
A vérlemezkék fő funkciója az érsérülésre adott válaszreakció keretében mechanikai akadályok kialakítása. Trombociták hiányában spontán vérkiáramlás léphet fel a kis ereken keresztül. Az érsérülés helyén szükség van a vérlemezkék rögzítéséhez specifikus vérlemezke-érfal (adhézió), illetve vérlemezke-vérlemezke (aggregáció) kölcsönhatásokra. A specifikus receptor-ligand kölcsönhatások a véráramlástól függenek.

3.4. Vérlemezke-képződés

A trombociták átlagos élettartama 7-10 nap. Fiziológias körülmények között naponta a keringő mennyiség 10-20%-a termelődik újra, ami egy felnőtt embernél naponta mintegy százmilliárd vérlemezke képződését jelenti. A vérlemezke képződés akár hússzorosára is nőhet olyan humorális tényező hatására, mint a rosszindulatú daganat (17).

A vér más alakos elemeihez hasonlóan a trombociták is pluripotens hematopoetikus őssejtekből alakulnak ki a differenciálódási folyamat során. A hematopoetikus őssejt igen ritka, becslések szerint 1:20 millió gyakorisággal fordul elő a csontvelő magvas sejtjei között. Az őssejtek alacsony számban megtalálhatók a perifériás vérben is, ehhez a csontvelői állományból az érfali endotélium keresztül ki kell lépniük. Ez a mobilizációs folyamat serkenthető citokinek, például granulocita kolóniastimuláló faktor (G-CSF), illetve granulocita-makrofág kolóniastimuláló faktor (GM-CSF) adásával (18).

A megakariocita fejlődési sort három sejttípus jellemzi, melyeket a sejtmag mérete, a mag/citoplazma arány, a kromatinállomány struktúrája és a citoplazma differenciáltsági foka alapján lehet megkülönböztetni. A legkorábban azonosítható prekursor a promegakarioblaszt, utána következik a megakarioblaszt, majd a promegakariocita és a megakariocita. Az érés során a megakariocita előalakok endomitózis révén megsokszorozzák DNS állományukat, a differenciálódás során így a sejtmag folyamatosan egyre tömöttebbé és lebonyozottabbá válik (19). Az endomitózis DNS-kettőződést jelent sejtmagi, illetve citoplazmatikus osztódás nélkül. Miközben a megakariociták sejtmagja eléri a végleges DNS mennyiségét, a citoplazma-állomány komplex szerveződése is lezajlik. A trombocitákra jellemző szubcelluláris organellek kialakulása és a raktározott fehérjék szintézise történik ebben az időszakban, mely során a citoplazma-állomány elnyeri végső, a vérlemezkékre jellemző összetételét. A vérlemezkék a megakariocita plazmájának feldarabolódását követően alakulnak ki. Egy megakariocitából mintegy 1000-5000 vérlemezke keletkezik (18) (1. ábra).



1. ábra. Megakariocito- és trombopoézis.

TPO: trombopoietin, SCF: őssejt faktor, IL: interleukin

A trombocita-képződés a megakariociták számára öngyilkos folyamat, mert miután a citoplazma feldarabolódik, csak egy izolált, apoptotikus sejtmag marad vissza (20).

3.5. A vérlemezke-képződés szabályozása

Számos citokinnek, mint a trombopoietinnek és a különböző interleukinoknak szerepe van a megakariocitopoézisben és a trombocita szintézisben. Sokuknak addiktív és szinergista hatása van a folyamat különböző lépéseire (1. táblázat). Míg a citokinek túlnyomórészt stimulálják a megakariocitopoézis és a trombopoézis folyamatát, addig a $\beta 1$ típusú transzformáló növekedési faktor (TGF- $\beta 1$), a trombocita faktor-4 és az IL-4 gátló hatású (21).

1. táblázat. *A megakariocitopoézist és trombopoézist stimuláló citokinek.*

Trombopoietin
IL-1 α
IL-3
IL-4
IL-6
IL-11
SCF
GM-CSF
G-CSF
Flt3-ligand

A vérlemezke képződés fő szabályozója a **trombopoietin** (TPO). A trombopoietin elnevezést a vörösvérsejt képződés fő szabályozó citokinjéhez, az eritropoetinhez hasonlóan 1958-ban Kelemen és Cserhádi (22) javasolta először. Vizsgálataik során ugyanis feltételeztek egy olyan, addig még nem ismert növekedési faktort, amely a megakariocita differenciálódás és proliferáció szabályozásáért felelős. Több, mint 30 évvel később, 1994-ben több kutatócsoportnak sikerült a fehérjét kódoló génszakaszt azonosítani, a fehérje aminosavszekvenciáját és receptorát meghatározni.

A TPO folyamatosan termelődik a májban és a vesékben. Májátültetésen átesett normál és TPO-null egereknél kimutatták, hogy a máj az összes TPO-nak több mint a felét szintetizálja (23).

A TPO a c-Mpl receptor közvetítésével megnöveli a megakariociták számát, fokozza az érési sebességüket. Hatására csökken a megakariociták apoptóziskészsége, növekszik a térfogatuk, a ploiditásuk és az intracelluláris organelleik száma. A vérlemezkék is kifejeznek TPO-t felismerő c-Mpl receptort, így képesek eltávolítani a TPO-t a keringésből. A megfelelően szabályozott c-Mpl receptor expresszió alapvető jelentőségű a TPO szabályozásában. Fiziológias körülmények között a vér és a

csontvelő TPO szintje fordítottan arányos a trombocita- és a megakariocita számmal, csontvelői aplázia miatt fellépő trombocitopéniában ezért lehet magas TPO szintet mérni. Esszenciális trombocitemiában szenvedő betegeknél a trombocita c-Mpl receptor alul expresszált, ami szintén alátámasztja azt a feltételezést, hogy a csökkent trombocita c-Mpl fehérje expresszió hozzájárul a magas trombocitaszám kialakulásához (24). Krónikus májbetegségekben is alacsonyabb plazma TPO-szint észlelhető.

Számos aktív és inaktív splice formája létezik a c-Mpl receptornak. Alternatív gén splicing eredményeként olyan receptor fehérje jöhet létre, amely alkalmatlan a sejtfelszíni expresszióra, és így funkcionálisan down-regulálttá válik a c-Mpl receptor (25).

3.6. A trombocitózis okai

A primer vagy **esszenciális trombocitémia** ritka kórkép, melyet a csontvelői megakariocitákból nagy mennyiségű vérlemezke képződés jellemez (26). Klonális betegség, a multipotens őssejt betegsége (27). Diagnosztikus kritériuma a $600 \times 10^3/\mu\text{L}$ feletti vérlemezkeszám. A kórképre jellemző, hogy a perifériás vérből vagy a csontvelőből származó hematopoetikus progenitor sejtekből szérumentes közegben is spontán megakariocita-klónok képződnek (28). A jelenség oka pontosan nem ismert. Klinikailag gyakori vénás vagy artériás érelzáródásra való fokozott hajlam észlelhető.

A szekunder vagy **reaktív trombocitózis** számos megjelenési és patológiai jellegzetessége megegyezik az esszenciális trombocitemiával, azonban a kórkép etiológiája eltér. A reaktív trombocitózist olyan állapotok okozzák, mint például a műtét, trauma, fertőzés, gyulladásos betegségek, daganatok, lépeltávolítás, kemoterápia és vérvesztés (29). Az emelkedett trombocitaszám ($450 \times 10^3/\mu\text{L}$) az esetek túlnyomó többségében (kb. 80%) reaktívnek minősíthető.

A vérlemezke-funkció általában normális. A legtöbb esetben egy hét alatt spontán megszűnik. Ellentétben az esszenciális trombocitemiával csak az esetek kis százalékában okoz trombocitózist (30). Ha a reaktív trombocitózis oka nem egyértelmű, a beteget ki kell vizsgálni mieloproliferatív rendellenesség irányába.

3.7. A trombociták és a daganat

3.7.1. Történelmi áttekintés

A rosszindulatú daganatok és a hemosztázis kapcsolatának felismerése hosszú múltra tekint vissza. Trousseau már 1865-ben leírta (31), hogy a tumoros betegek vérében olyan elváltozás van, amely gyulladás hiányában is spontán trombozusra hajlamosít. A hasnyálmirigy tumor ritka jele lehet például a ritkán előforduló migráló tromboflebitisz. 1872-ben Leopold Riess a malignus tumorokban szenvedő betegeknél jelentősen emelkedett trombocitaszámot észlelt (32). Theodor Billroth vetette fel, hogy a trombociták nemcsak a daganatok növekedésével mutatnak összefüggést, hanem az áttétképződést is befolyásolják. Billroth azt feltételezte, hogy a daganatsejtek hematogén terjedése a tumorsejteket tartalmazó trombusok révén valósul meg, és az áttétképződés a daganatot hordozó vérrög leválása és embolizációja révén alakul ki (33). Levin és Conley 1964-ben a trombocitózisban szenvedők 38%-ában valamilyen daganatot észlelt (34). 1968-ban Gasic és munkatársai kimutatták, hogy kapcsolat van a trombocitózis és a metasztázisok között. Bizonyították, hogy trombocita deplécióval korlátozni lehet az áttétképződést (35).

Az utóbbi időben elsősorban nőgyógyászati (36, 37), tüdő- (38, 39), emlő- (40), vese- (41), nyelőcső- (42), gyomor- (43) és hasnyálmirigy (44) daganatoknál igazolták, hogy az egyidejű trombocitózis szerényebb túléléssel társul. A kolorektális daganatoknál is összefüggésbe hozták a preoperatív trombocitózist a rossz prognózissal (45-49) (2. táblázat).

2. táblázat. *A trombocitózis prevalenciája szolid tumorokban*

NSCLC: nem kissejtes tüdőrák, HCC: hepatocelluláris karcinóma

Tumor	Esetszám	A trombocitózis prevalenciája	Hivatkozás
Emlő	4300	3,7%	(40)
Gyomor	369	11,4%	(50)
Méhnyak	623	9,5%	(51)
Vulva	201	15,5%	(52)
Vastagbél	198	12,1%	(47)
NSCLC	240	5,8%	(53)
HCC	1154	2,7%	(54)
Endometrium	135	14%	(55)
Vesesejtes	700	25%	(56)
Fej-nyak	270	7,2%	(57)

3.7.2. Patomechanizmus

Általánosan elfogadott nézet szerint a $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ feletti szérum vérlemezkeszám elősegíti a tumoros inváziót és a metasztázis képződést. A trombocitózis és a tumor kapcsolatának patomechanizmusa azonban még nem teljesen tisztázott, több hipotézis is felvetődött (58):

1. A magasabb trombocitaszámú betegeknél a vérlemezkek fokozzák a daganat növekedését és proangiogenetikus citokinek szekréciója révén az angiogenezist.
2. A trombociták az áttétképződésben úgy vesznek részt, hogy a keringő tumorsejteket beborítva védik ezeket a mechanikus károsodásoktól (59, 60) és a szervezet immunválaszától (61, 62).
3. A trombocitózis paraneopláziás jelenség, mivel a daganat által szekretált citokinek trombopoézist indukálnak.

Ha mind a három hipotézis igaz, akkor egy ördögi kör alakul ki. A tumor hatására megnő a vérlemezkeszám, ami fokozza a tumor növekedését, az angiogenezist és az áttétképződést. Az egész folyamat tovább emeli a vérlemezkeszámot.

3.7.3. *Tumor indukálta trombopoézis*

Az utóbbi évek biokémiai, sejtbiológiai, molekuláris genetikai vizsgálatainak eredményeként sok új ismerettel gazdagodtunk a tumor indukálta trombopoézis okának tisztázásában, de még most is sok a megválaszolatlan kérdés.

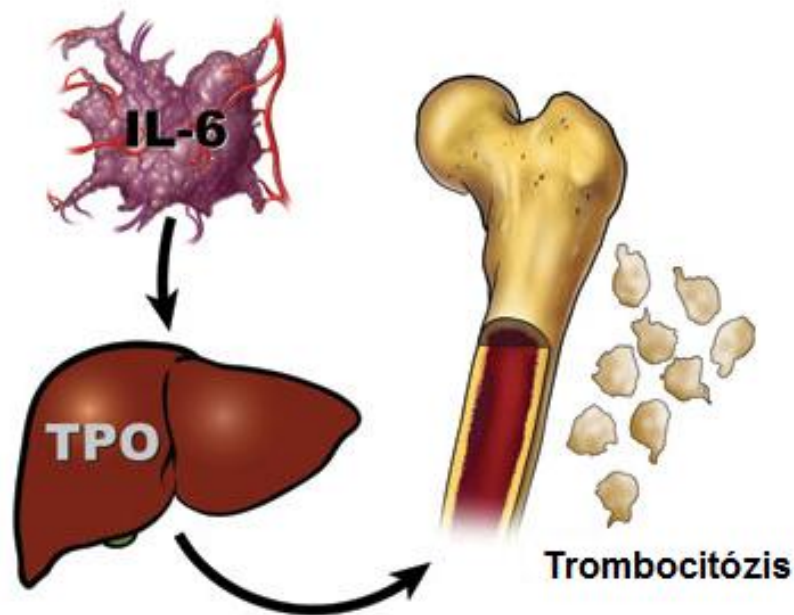
Bár a vérlemezke képződés több ponton szabályozott, mégis a legtöbbet vizsgált és a leginkább ismert szabályozó faktor a TPO. Emelkedett TPO szintet mutattak ki hepatoblasztomában (63), HCC-ben (64), petefészekrákban (65) és CRC-ben (66). A TPO-n kívül egyéb citokinek is szerepet játszanak a megakariociták növekedésében és a vérlemezkek képződésének stimulálásában. A legismertebbek az IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, leukémia inhibitor faktor (LIF), GM-CSF, FLT3 ligand és a fibroblaszt növekedési faktor (FGF)(58). Bár az IL-3 (67) és receptora (68) hozzájárul a daganat mikrovaszkularizációjához, nem ismert olyan vizsgálat, mely összefüggést talált volna az IL-3 szint és a tumor stádiuma, prognózisa és a daganatos beteg trombocitózisa között (58). Ezzel szemben az IL-1 koncentrációt kapcsolatba hozták a gasztrointesztinális, nyelőcső-, (69), emlő- (70) és vesesejtes tumorok (71) méretével, azonban az IL-1 mRNS expresszió nem korrelált a daganatos betegek trombocitaszámával (58).

Egy tanulmányban különböző szolid tumorokban trombocitózishoz társuló emelkedett plazma G-CSF és GM-CSF szintet észleltek (72).

Számos daganatban, így gasztrointesztinális (73), vesesejtes (74), prosztatacarcinómában (75), epitheliális ovárium tumorban (76), tüdőrákban (77), és Kaposi-szarkómában (78) magasabb IL-6 szintet figyeltek meg. A daganatsejtek közvetlenül is expresszálhatják az IL-6-ot (58). Emellett c-Mpl-hiányos egerekben kimutatták, hogy az IL-3, IL-6, IL-11 és a LIF csak trombopoietin jelenlétében állítja helyre a normális trombocitaszintet (79). Kaser és munkatársai egerekben azt találta, hogy az IL-6 indukálta trombocitózissal egyidejűleg a máj trombopoietin mRNS

expressziója is fokozódik, megemelve a plazma TPO szintet (80). Más vizsgálatokban kimutatták, hogy a különféle szolid tumorokban a humán rekombináns IL-6 felgyorsítja a kemoterápia utáni vérlemezkeszint helyreállítását (81, 82).

Stone és munkatársai olyan petefészekrákos betegeket vizsgált, akiknél magasabb vérlemezkeszám volt mérhető. Az általuk legfontosabbnak tartott tíz trombopoetikus citokin a TPO, IL-1 α , IL-3, IL-4, IL-6, IL-11, G-CSF, GM-CSF, SCF és a Flt3-ligand volt, melyek szintjeit mérték. A fenti citokinek közül a TPO mellett az IL-6 szint korrelált a magasabb trombocitaszámmal. Vizsgálataikkal egy paraneoplasztikus útvonal lehetőségét vetették fel: a petefészek tumor hatására megemelkedik az IL-6 szint, mely stimulálja a máj TPO termelését, ez pedig serkenti a megakariocitákat csontvelőben. A folyamat hatására trombocitózis alakul ki (83) (2. ábra).



2. ábra. Paraneoplasztikus útvonal petefészek rákban

A tumor hatására megemelkedik az IL-6 szint, mely stimulálja a máj TPO termelését, ez utóbbi pedig a csontvelőben trombocitózist okoz.

(forrás: Hale K.(2012) Research explores link between thrombocytosis and cancer. OncoLog,57: 11-12. /Visual Art 2011 – The University of Texas MD Anderson Cancer Center)

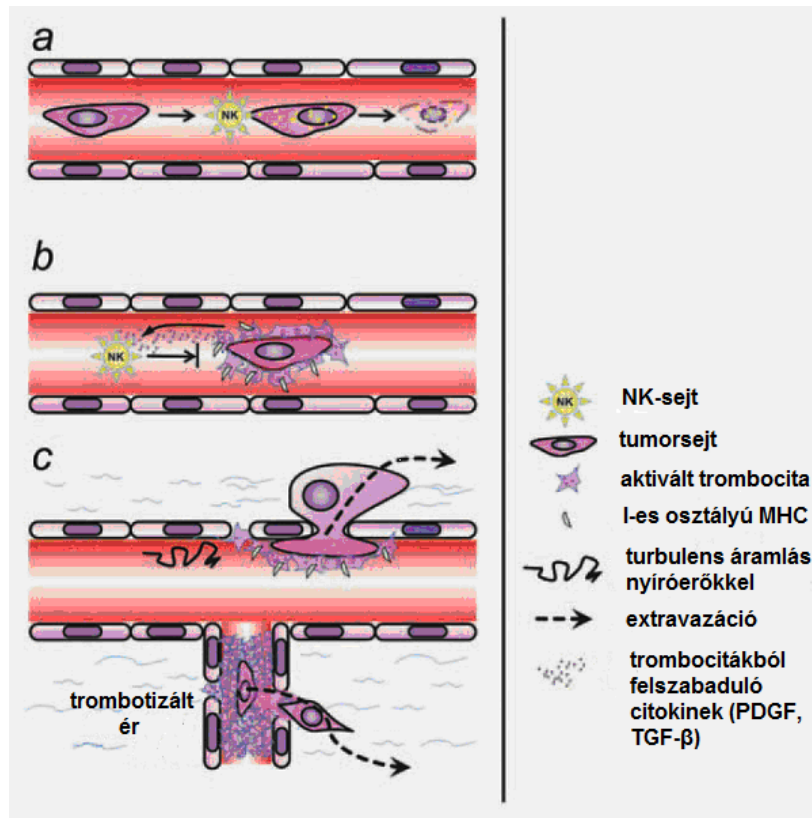
3.7.4. Trombociták és áttétképződés

Az áttétek kialakulása igen szelektív folyamat, mely során a primer tumor sejteinek szubpopulációiban olyan génelterések alakulnak ki, melyek különböző lépéseken keresztül metasztázisok kialakulásához vezetnek. A génexpresszió változásával a sejtek átalakulnak, növekednek, angiogenezist váltanak ki. Kialakul az invázió, a keringő daganatsejtek túlélnek a vérkeringést, majd megtapadnak egy távoli szervben. Az áttétes tumorsejteknek megfelelő módon adaptálódniuk kell az új mikrokörnyezethez, használniuk kell a növekedési faktorokat és a környező szövetek vérellátását. A metasztázisok tumorsejtjei újabb invázióban, angiogenezisben, majd növekedésben vesznek részt. A teljes folyamat olyan fenotípusos, transzkripcionális és genetikai változások okozta komplex jelenség, mely egy sor egymással összefüggő lépésből áll. Ezek mindegyike fontos, mert akár egyetlen lépés kiesése megzavarja a metasztatikus kaszkádot. Éppen ezért az áttétképződés nem hatékony folyamat; annak ellenére, hogy a primer tumor számos sejtet bocsát az érrendszerbe, csak a sejtek 0,01%-ából alakul ki áttéti góc (84).

A vérlemezkék a metasztázisképződés intravaszkuláris és extravazációs fázisában játszanak szerepet (60). A trombociták és a daganatsejtek áttétképző képességének kapcsolatát kísérletek bizonyítják. Összefüggést találtak a trombociták gátlása (62, 85) vagy depléciója (86, 87) és az alacsonyabb metasztázis arányok között. Trombocita depletált állatokban a trombociták infúziója helyreállította az intravénásan beadott tumorsejtek metasztázis kéességét (88).

A vérlemezkék daganatsejtekhez történő adhéziója bizonyított (89). Az adherált trombociták a felszínükön expresszálandó immunszabályozó fehérjékkel megvédik a daganatsejteket a természetes ölüsejtektől (NK-sejtek) (59, 90). Ilyen fehérje a glükokortikoid által indukált tumor nekrozis faktor fehérje (GITR). Következésképpen a GITR ligandot tartalmazó trombocita megvédheti a daganatsejtet (90). Ezen kívül a vérlemezkék nagy számban expresszálnak I-es osztályú major hisztokompatibilitási komplexet (MHC-I). Azaz, a daganatsejtekhez tapadó trombociták hamis fenotípust mutatnak, és ezzel megzavarják a daganatoson átalakult sejt immunrendszer általi felismerését (90). Vizsgálatok szerint a PDGF in vitro csökkenti az NK-sejtek

aktivitását (91). Hasonlóképpen a TGF- β hatására megszűnik az NK-sejtek citotoxicitása és az NKG2DL receptor down-regulációján keresztül a γ -interferon (IFN- γ) termelés (92) (3. ábra).



3. ábra. A tumor-trombocita interakció feltételezett mechanizmusa a metasztázisképződés intravaszkuláris fázisában

a) Az érrendszerben keringő tumorsejteknek szembe kell nézniük a gazdaszervezet immunválaszával, az NK-sejtekkel. b) Az aktivált trombociták az intravaszkulárisan keringő tumorsejtekhez tapadnak, a belőlük felszabaduló PDGF és TGF- β csökkenti az NK-sejtek aktivációját. A trombociták felszínén expresszálódó MHC-I molekulák megzavarják a daganatsejtek felismerhetőségét. c) A daganatsejteket fedő trombociták elősegítik a daganatsejtek endotélhez történő tapadását. Emellett a kis erek daganat-trombocita aggregátummal történő embolizációja gyorsítja az extravazáció folyamatát.

(forrás: Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA. (2012) Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*,130: 2747-2760.)

Az áttétképződés folyamatában a tumorsejtek extravazációjához szükség van arra, hogy az endotélsejtekhez kapcsolódjanak. Mivel a nyíróerők az adhézióval ellentétesen hatnak (93), első lépésben a keringő tumorsejteknek le kell lassulniuk. A nyíróerők okozta stressz a vérlemezkék jól ismert aktivációs tényezője, amely jelentősen növeli a daganatsejtek trombocitákhoz történő adhézióját (94). Az adhézió a vérlemezkék felszínén levő glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) és a tumorsejtek felszínén levő integrinek között jön létre (95). Kísérletek szerint az aktivált, tumorsejtekhez kapcsolódott vérlemezkék lelassulnak, ezzel elősegítik azok kötődését az endotéliumhoz (96).

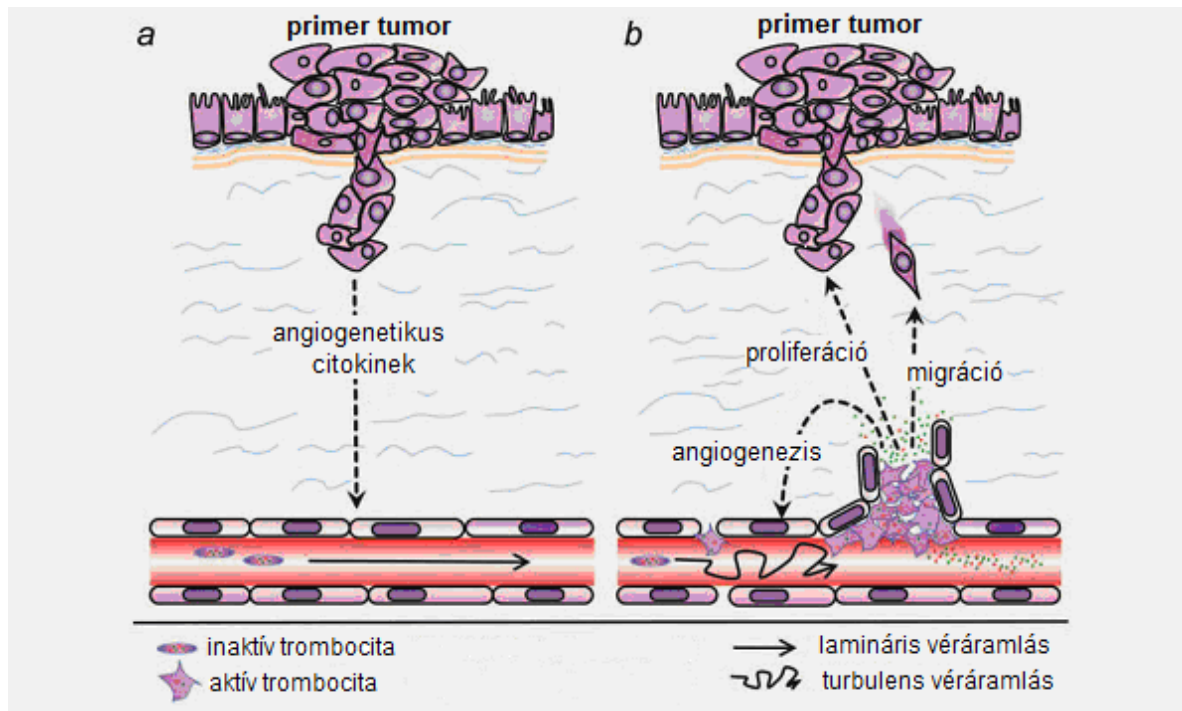
Különböző tumorokban csökkenteni tudták az áttétképződést az aktivált trombociták gátlásával. Trombocita deficiens, knockout NF-E2 (transzkripciós faktor, ami a vérlemezkék megakariocitákból való képződéséhez szükséges) egerek védve vannak a hematogén metasztázisokkal szemben (97). Ezen kívül trombocita ellenes szérum adásával létrehozott vérlemezke depléciónak csökkenti a CRC tüdő áttéteinek gyakoriságát. Trombocita adása után az áttétek újra megjelennek (88).

Számos megfigyelés és randomizált, kontrollált vizsgálat igazolta, hogy az aszpirinnek daganat ellenes, védő szerepe van CRC-ben (98, 99). Az aszpirin a vérlemezke ciklooxygenáz enzimének gátlószere, amelynek hatására csökken a vérlemezkék tromboxán A₂ termelése. A foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) jelátviteli út fontos szerepet játszik a karcinogenezisben (100). A foszfatidil-inozitol-4,5-bifoszfónát-3-kináz α katalitikus alegység protein (PIK3CA) a CRC-k 15-20%-ában jelen van (101). Az aszpirin szupprimálhatja a daganatsejt növekedést, és apoptózist indukálhat a PI3K útvonal gátlása révén (102). A legújabb eredmények alapján az aszpirin hatása eltérő a PIK3CA mutáns és a vad-típusú CRC-ben. Azon betegeknél, akiknek ilyen mutációja van, az aszpirin hatékonyan tudja javítani a túlélést (103).

3.7.5. A trombociták szerepe a daganatnövekedésben és a tumor indukálta angiogenezisben

Az angiogenezis alapvető lépés az áttétképzés folyamatában. A daganatokban keletkező erek nem mindenben felelnek meg a normális mikrokapillárisok szerkezetének, mert a pericitaborításuk gyakran hiányos, az endotélsejtek körüli bazális membrán felrostozódott lehet, ami megkönnyíti a daganatsejtek bejutását az erekbe.

Az endotélkárosodásra válaszul aktiválódott vérlemezkék az α - és denz granulomokban, valamint a lizoszómákban tárolt fehérjék százait szekretálják (104). Számos proangiogenetikus citokin mellett antiangiogenetikus citokinek is felszabadulnak ilyen módon. (4. ábra)



4. ábra. A tumorsejt-trombocita interakció feltételezett mechanizmusa

Normális állapotban az inaktív trombociták a lamináris véráramban keringenek az érrendszerben, ahol az endotélsejtek megakadályozzák a vérlemezkéket, hogy az érfalhoz kötődjenek. A daganatsejtekből felszabaduló angiogenetikus citokinek hatására a daganat érrendszere átértékelődik, ahol a fiziológiás véráramlás turbulenssé

válí. A trombocitákat egyéb faktorok mellett a szubendotéliális struktúrákkal való kapcsolatuk, illetve a megváltozott véráramlás aktiválja. Az aktivált trombocitákból felszabaduló citokinek fokozzák a daganatsejtek proliferációját, migrációját, elősegítik az angiogenezist.

(forrás: Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA.(2012) Tumor-platelet interaction in solid tumors. Int J Cancer,130: 2747-2760.)

A proangiogenetikus hatású citokinek a következők: vaszkuláris endotéliális növekedési faktor (VEGF) (105), PDGF, alap fibroblaszt növekedési faktor (bFGF) (106), endotél sejt növekedési faktor (ECGF) (107), transzformáló növekedési faktor (TGF) (108), inzulinszerű növekedési faktor (ILGF) (109), angiopoietin-1(110), szfingozin-1-foszfát (111) és mátrix metalloproteázok (MMP) (112). A vérlemezkékből felszabaduló antiangiogenetikus hatású citokinek a trombospondin-1 (113), plazminogén-aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) és az angiosztatin. Az angiogenezist gátló anyagok ellensúlyozzák a proangiogenetikus faktorok aktivitását, így a vérlemezkék mind az angiogenezis gátlására, mind pedig a stimulálására alkalmas tulajdonságokkal rendelkeznek (114) (3. táblázat).

3. táblázat. *A trombocitákban található angiogenezist szabályozó molekulák funkciója.*

VEGF	Angiogenezis agonista, a trombocitákban VEGF-A és VEGF-C formában található (115).
PDGF	A fibroblasztok és a simaizomsejtek proliferációját és migrációját indukálja (116).
FGF	Az angiogenezis agonista FGF-2 és bFGF az endotélsejtek osztódását serkenti (117).
Epidermális növekedési faktor (EGF)	Angiogenezis agonista, amely proliferációt és endotél csövecské formálódást indukál olyan sejtvonalakban, melyek megfelelő receptort expresszálnak (35, 50).
Hepatocita növekedési faktor (HGF)	Angiogenezis agonista a c-met receptor aktivációja révén, amely nagy számban expresszálódik a simaizom és endotélsejteken (118).
ILGF	Mindkét izoforma (1 és 2) angiogenezis agonista. A receptor aktiválása proangiogenetikus hatású (119).

Angiopoietin (APO)	Az APO-1 a Tie2 tirozin-kináz receptor ligandja, a kötődés proangiogenetikus hatású (120). Emlőtumoros betegeknél a trombocitákban emelkedett a szintje (121).
Trombocita foszfolipidek	Olyan molekula család, amelynek kemotaktikus, proliferációt elősegítő és csövecske formáló hatása van az endotélsejtekre (122).
CD40 ligand és trombocita aktiváló faktor	Aktiválást követően a trombocita felszínén expresszálódik. Az endotélsejtekhez kötődve proangiogenetikus hatású. Részben a trombocita-aktiváló faktoron keresztül történik a jelátvitel (61).
Mátrix metalloproteinázok	Az endopeptidázok csoportjába tartoznak, elősegítik az angiogenezissel kapcsolatos sejtmigrációt. A trombociták tartalmaznak MMP-1-t, MMP-2-t és MMP-9-t (59, 62).
Heparanáz	A glikozidos kötések hasításával feldarabolja a heparán-szulfátot. Az érújdonképződésben játszik szerepet (60).
Angiosztatin	Aktiváció során felszabaduló angiogenezis inhibitor (123).
Trombospondin-1 (TSP1)	Kis koncentrációban antiangiogenetikus hatású, nagy koncentrációban proangiogenetikus hatásokat mediálhat (88).
PF4	Antiangiogenetikus hatású: akadályozza a növekedési faktorok, pl. az FGF kötődését és működését (124).

A VEGF befolyásolja az endotélsejtek differenciálódását, proliferációját és migrációját, ezáltal szabályozza az angiogenezist (125). A VEGF számos betegség patomechanizmusában (kardiovaszkuláris megbetegedések, reumatoid arthritisz) játszik szerepet. A daganatoknál a túl nagy mennyiségben termelődő VEGF a betegség progressziójához vezet. A VEGF szintézisének legfontosabb szabályozó faktora a hipoxia: az oxigéntenzió csökkenése a VEGF szintjének gyors, reverzibilis fokozódását eredményezi (126). A szérumban a VEGF fő forrása a vérlemezkékből a véralvadás során felszabaduló VEGF (127). A vérlemezkék nem csak kibocsátják, hanem vissza is veszik, és újrahasznosítják a VEGF-t (105). Kut és munkatársai által végzett metaanalízisben a daganatos betegeknél kétszer akkora VEGF koncentrációt találtak, mint az egészséges személyekben (128). Dineen és munkatársai kimutatták, hogy

hasnyálmirigy és emlőtumor sejtvonalak invazivitását fokozni lehetett trombocita koncentráttal (129). Ezt a hatást bevacizumab adásával csökkenteni lehetett, ami a VEGF közreműködésére utal (129).

A VEGF-n kívül a vérlemezkék PDGF-t is tartalmaznak, amit több vizsgálatban összefüggésbe hoztak a daganat növekedéssel és az angiogenezissel (130, 131). Bár kísérleti körülmények között a PDGF közvetlenül (131) vagy a VEGF expresszióján (132) keresztül stimulálja a daganatnövekedést, még nem teljesen világos, hogy a vérlemezkék által szekretált PDGF-nek *in vivo* van-e szignifikáns hatása a tumor növekedésre.

Azt az elméletet, hogy a vérlemezke stimulálta angiogenezist részben membrán glikoproteinek mediálják, Trikha és munkatársainak vizsgálata támasztja alá: azt találták, hogy a vérlemezke GPIIb/IIIa gátlása negatívan befolyásolja a trombociták által stimulált endotéliális sejtproliferációt. Ezen kívül az endotéliális (és tumorsejt) integrin $\alpha\beta3$ és a vérlemezke GPIIb/IIIa együttes gátlása egerekben szignifikánsan csökkentette az angiogenezist és a melanoma növekedését (133).

A pro- és antiangiogenetikus faktorok eltérően raktározódnak a vérlemezke α -granulumainak különböző alpopulációiban, melyeket a meghatározott felszíni receptor kötődés esetén a trombocita szelektíven tud szekretálni (134). A trombocita növekedési faktorok parakrin hatása mellett bizonyítékok vannak arra is, hogy a vérlemezkéknek közvetlen szerepe is van az angiogenezis stimulációjában. Vérlemezke maradványokat és mikropartikulumokat találtak az újonnan képződő erekben, illetve az *in vitro* adatok egyértelmű dózis-válasz kapcsolatot mutattak ki a trombocitaszám és a neoangiogenezis mértéke között (135). A vérlemezkék elősegítik a csontvelő eredetű sejtek migrációját és adhézióját az angiogenezis helyére és az endotélsejt progenitorok differenciálódását érett endotélsejteké (136). Ezen kívül az aktivált trombociták szerepet játszanak a daganatok vaszkuláris homeosztázisában úgy, hogy a granulumaik kiürítése révén megelőzik a vérzés kialakulását a daganatokban (137). Ez egy különösen fontos momentum a daganat mikro környezetében, mivel a daganatos angiogenezist morfológiailag abnormális, éretlen, tágult, áteresztő erek jellemzik (138).

3.8. A szervezet immunválasza és a daganatok

Bár nyilvánvaló, hogy a daganat kialakulása genetikai alapokon nyugszik, a szervezet gyulladással való válasza fontos szerepet játszik a karcinogenezisben és a betegség progressziójában (139, 140). A tumorra adott gyulladással való válasz a szisztémás hatás révén úgy növeli a metasztázis esélyét, hogy gátlódik az apoptózis, fokozódik az angiogenezis és károsodik a DNS (141, 142).

Az immunrendszer törzsfajlásakor a legfontosabb szelekciós tényezőt a fajjal együtt fejlődő patogének jelentik, így az immunrendszer felismerő és effektor funkciói is ennek megfelelően alakultak ki. Ez nem zárja ki annak a lehetőségét, hogy az immunrendszer mechanizmusai a nem megfelelően működő, hibás, károsodott vagy malignus sejtek felismerésére és eltávolítására ne lennének képesek. A tumorigenezis során kialakult malignus sejtek rendelkeznek az immunrendszer számára felismerhető struktúrákkal. A tumorantigének felismeréséért elsődlegesen a szerzett immunitáshoz tartozó CD4⁺ és CD8⁺ T-limfociták felelősek (139). Az NK-, $\gamma\delta$ - és CD8⁺ T-sejteken kifejeződő NKG2D aktiváló receptor mind a természetes, mind a szerzett immunitás sejtjein megjelenik, és elősegíti a normál és a malignus sejtek elkülönítését. Az NKG2D receptor „stresszmolekulákhoz” kötődik, amelyek nagy mennyiségben fejeződnek ki a tumorsejteken (143).

A tumor képes kialakítani maga körül egy gyulladással való mikrokozmoszt (139), melynek mechanizmusa igen összetett. Az egyik lehetséges hipotézis, hogy a hipoxia és a tumor nekrozis váltja ki a gyulladással való folyamatot (144). Az emelkedett gyulladással való válasz szerény túléléssel társul a tumorokban. Az emelkedett C-reaktív proteint prognosztikai mutatóknak találták CRC-ben (145), gasztro-özofageális (146), hasnyálmirigy (147), vese- (148), húgyhólyag (149) és nem kissejtes tüdőrákban (150).

Az immunrendszer és a tumorszövet között azonban számos dinamikus kölcsönhatás van, mely során a szelekciós környezetben osztódó tumorsejtek új variánsai kikerülhetnek az immunrendszer kontrollja alól. Az egyensúlyi helyzet felborul, szabad utat engedve a malignus sejtek osztódásának (151).

A dendritikus sejtek nem megfelelő differenciálódása és aktiválódása a tumorok immunológiai menekülésének egyik fontos előidézője lehet, ami szorosan összefügg a T-sejtek nem megfelelő működésével is. Különböző daganattípusokban igazolták, hogy

a gyorsan növekvő daganatokban csak kevés, éretlen dendritikus sejt mutatható ki, melyek nem képesek hatékony T-sejt aktivációra. A tumorokban a dendritikus sejtek differenciációja is gátolt, aminek eredményeként nagy számban mutathatók ki a differenciáció korai stádiumaiban lévő CD33⁺ éretlen mieloid sejtek (152).

A tumorsejtek eltávolításában a leghatékonyabb effektor sejtek a CD8⁺ T-limfociták. A daganatsejtek gyakori menekülési módja az endogén tumorantigéneket bemutató MHC-I molekulák sejt felszíni kifejeződésének gátlása. Az emberi tumorok 30-50%-ában megfigyelhető az MHC-I molekulák legalább egy allotípusának csökkent megjelenése. Az MHC-I molekulák csökkent sejt felszíni expressziója segít a tumoroknak „megszökniük” a CD8⁺ T-limfociták elől (153).

A TGF- β elősegítheti a tumorok növekedését, és immunszuppresszív hatással is rendelkezik. Ez utóbbi a képességgel függ össze, hogy gátolja az epitel-, endotél- és hematopoetikus sejtek osztódását. A tumorok gyakran rezisztenssé válnak a TGF- β -val szemben, ugyanakkor nagy mennyiségben termelik a citokint, ami olyan mikrokörnyezetet eredményez, ami kedvez a tumor növekedésének és a metasztázisok kialakulásának (154).

3.9. Immunológiai alapú tumor prognosztikai tesztek

3.9.1. Glasgow prognosztikai pontrendszer (GPS)

A pontrendszer azon a megfigyelésen alapul, hogy a szisztémás gyulladásos válaszra utaló C-reaktív protein (CRP) szintje számos tumorban fordítottan arányos módon változik az albumin szinttel. Ha emelkedik a C-reaktív protein, csökken a szérumban az albumin szint. Amennyiben a beteg CRP szintje emelkedett (>10 mg/l), valamint az albumin szintje csökkent (<35 g/l), akkor a GPS értéke 2, ha csak az egyik rendellenes, akkor 1, ha mindkét érték normál, akkor a GPS 0. Ennek a pontrendszernek a prognosztikus értékét CRC-ben, emlő-, gyomor-, vese-, hasnyálmirigy és nem kissejtes tüdőrákban igazolták (155, 156).

3.9.2. *Neutrofil-limfocita arány (NLR)*

Többen beszámoltak arról is, hogy a neutrofilek ténylegesen elősegíthetik a daganatnövekedést és a metasztázis képződést, illetve gátolhatják a limfocita aktivitást, és ezzel csökkenthetik a daganatellenes immunválaszt. Ezen megfigyelések alapján felmerül, hogy a daganatos betegek perifériás vérében lévő NLR összefügghet a daganat növekedésével. Neal és munkatársai a magasabb szérum neutrofil szám esetén rosszabb prognózist észleltek CRC-ben (157). Az NLR-t, mint önálló prognosztikai faktort nem kissejtes tüdőrákban (158), CRC-ben (159), hepatocelluláris tumorokban (160), epevezeték karcinómában (161) és petefészekrákban (162) írták le.

3.9.3. *Trombocita-limfocita arány (PLR)*

Számos, a különböző daganattípusokkal foglalkozó vizsgálat alapján a gyulladáskeltő mediátorok, mint pl. az IL-1, IL-3, IL-6 stimulálják a megakariocitákat. Ez alapján a daganatos betegekben a trombocitózis és a rosszabb klinikai kimenetel közötti összefüggés azzal is magyarázható lehet, hogy a trombocitaszám emelkedés a tumor okozta szisztémás gyulladás mértékét tükrözi. A daganatokhoz társuló limfopéniának is megvan a magyarázata: a szisztémás gyulladás számos gátló immunológiai mediátor (IL-10, TGF- β) felszabadulásával jár, amelyek immunszuppresszív hatásúak csökkent limfocita funkcióval. Ezen elméleti megfontolások alapján képezték a PLR-t.

4. CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásaim során a kolorektális tumoroknál és a kolorektális tumorok májajttéteinél (mCRC) vizsgáltam a vérlemezkeszám emelkedés prediktív szerepét a daganat progresszió és áttétképződés vonatkozásában (I.), primer tumor jelenlétének függvényében tanulmányoztam a daganatokhoz társuló trombocitózist (II.), illetve egyéb olyan tényezőt kerestem, amely befolyásolja a vérlemezkeszám emelkedés mértékét (III.).

Retrospektív vizsgálatok keretében a következő, konkrét kérdésekre kerestem választ:

- I. A trombocitózis tumorra vonatkozó prediktív szerepével kapcsolatban:
 - A műtét előtti trombocitózis hasznos prediktív faktor-e különböző stádiumú kolorektális tumorokban és a kolorektális tumorok májajttéteiben?
 - A műtét előtti trombocita/limfocita arány megbízhatóbb prognosztikai faktor-e kolorektális tumorokban és a kolorektális tumorok májajttéteiben, mint a trombocitaszám?
 - A trombocita/limfocita arány milyen összefüggésben van a kolorektális tumoros és kolorektális tumorok májajttéteiben szenvedő betegek teljes (OS) és betegségmentes túlélésével (DFS)?

- II. A primer tumor jelenlétének függvényében vizsgált trombocitózis vonatkozásában:
 - Változik-e a vérlemezkeszám a primer kolorektális tumor eltávolítását követően?
 - A posztoperatív trombocitaszám milyen tendenciát mutat az idő múlásával?
 - A műtét utáni trombocitaszám is prediktív-e a daganatos progresszió és az áttétképződés vonatkozásában?

- III. Egyéb tényezők, melyek befolyásolják a tumorhoz társult trombocitózist:
 - Befolyásolja-e a tumorhoz társult trombocitózis mértékét, annak prediktív értékét a nem, a tumor mérete, a távoli áttét jelenléte, a stádium, illetve a lokalizáció?

5. MÓDSZEREK

5.1. *Betegek és klinikai adatok*

Vizsgálatomban retrospektív módon az Uzsoki utcai Kórház Sebészeti Osztályán 2001 és 2011 között operált, különféle stádiumú primer kolorektális tumoros és kolorektális tumor májáttéteiben szenvedő beteg klinikai adatait elemeztem (4. táblázat).

4. táblázat. *Vizsgált klinikai adatok*

Demográfia	Onkológia
életkor	neoadjuváns kezelés
nem	adjuváns kezelés
Sebészet	Laboratórium
kórtörténet	trombocitaszám
anatómiai lokalizáció	neutrofil sejtszám
műtét időpontja	limfocita sejtszám
műtét neve	hgb, htc, vvt
transzfúzió	fehérvérsejtszám
szövődmény	Bi, γ -GGT, GOT, GPT, ALP
Patológia	Statisztika
szövettan	recidíva
tumorméret	progresszió
TNM	teljes túlélés
Grade	betegségmentes túlélés
Dukes	halál oka
Astler-Coller	
stádium	

Az mCRC csoportba tartozó betegek teljesen függetlenek voltak a CRC-csoportba tartozó betegektől. A beválogatási kritérium a sikeres (R0) reszekció volt. Az mCRC csoportban nem tettem különbséget a metasztázisok száma és mérete között. A kizárás kritériumai a következők voltak: a kolorektális traktuson kívül szinkron egyéb tumor, gyulladós betegségek (anasztomózis elégtelenség, pneumónia, sebgyulladás, tályog, epehólyag gyulladás, branül gyulladás, endokarditisz, húgyúti fertőzés, Crohn-betegség, colitis ulcerosa), tromboembóliás szövődmények (mélyvénás trombózis, tüdőembólia, szívinfarktus), nem kuratív reszekció (R1, R2 reszekció) és szteroid terápia. Összességében 31 beteg került kizárássra, így 336 különféle stádiumú CRC és 118 mCRC beteg klinikai adatait dolgoztam fel.

Demográfiai, sebészeti, patológiai és laboratóriumi adatokat gyűjtöttem. Rögzítettem a betegek életkorát a műtét időpontjában és a nemét. Áttekintettem a betegek családi anamnézisének, egyéni kórtörténetét és gyógyszerelését.

Meghatároztam a vastag- és végbél tumorok pontos anatómiai lokalizációját, melyet a könnyebb statisztikai feldolgozás érdekében jobb (coecum, colon ascendens, flexura hepatica, colon transversum), bal (flexura lienalis, colon descendens, colon sigmoideum) kolonfélre és rektum csoportokra osztottam fel. Az összes vizsgált betegnek adenokarcinómája volt, a szövettani altípusokat is kigyűjtöttem.

A vizsgált adatok közé tartozott az adenokarcinómák WHO klasszifikációja (G1 – jól differenciált, G2 – közepesen differenciált, G3 – rosszul differenciált), a Dukes (A: a daganat a bélfalra lokalizált, B: betör a környező zsírszövetbe, de a nyirokcsomók negatívak, C: a nyirokcsomókban áttét van), és az Astler – Coller (A: csak a mucosa érintett, B1: muscularis propria érintett, B2: muscularis réteg infiltrált, eléri serosát, C1: a tumor a serosán nem tör át és a regionális nyirokcsomó érintettek, C2: a tumor áttöri a serosát és a regionális nyirokcsomó érintettek, D: távoli metasztázis) stádiumbeosztások.

A kolorektális tumorokat TNM szerint is osztályoztam. A dolgozatban a továbbiakban a patológiai TNM szerinti stádiumbeosztás szerepel (0 stádium = Tis, N0, M0, IA stádium = T1, N0, M0, IB stádium = T2, N0, M0, II. stádium = T3, N0, M0, III. stádium = bármely T, N1-3, M0 vagy T4, N0, M0, IV. stádium = bármely T, bármely N, M1). A tumorok méreteit a patológiai lelet alapján két dimenzióban rögzítettem. Vizsgáltam a CEA szint változásait, azonban kevés ilyen adat állt a rendelkezésemre.

A kolorektális tumorok májmetasztázisainál a patológia leletek alapján vizsgáltam az áttétek méretét. CT – volumetria vizsgálat egyetlen betegnél sem történt. A műtéti megoldás mellett rögzítettem az ép reszekciós sík meglétét, a perioperatív időszakban szükségessé váló transfúziós igényt. A patológiai leletek között elsősorban a KRAS mutációs státus érdekelt volna, azonban a vizsgált időszakban ilyen vizsgálatok csak minimális számban történtek.

Mindkét betegcsoportban feljegyeztem a műtéti megoldások típusait és a műtéttel kapcsolatos szövődeményeket.

Kigyűjtöttem a neoadjuváns (rektum daganatok) és adjuváns sugár- és kemoterápiás kezeléseket, azonban a kezelési sémák, adagolási technikák olyan variációt mutattak, hogy ezt statisztikailag nem lehetett elemezni. Ennek ellenére elmondható, hogy a betegek alapvetően 5-fluorouracil és folinsav kezelésben részesültek.

Az utánkövetés a vizsgálat végéig tartott. A szükséges adatokat az onkológiai és sebészeti kontrollok leleteiből nyertem. Kigyűjtöttem a helyi daganat kiújulásokat, illetve a később jelentkező áttéteket. A daganatos progresszió megítélésénél a WHO kritériumokat használtam:

- teljes (komplett) remisszió: minden daganatos jelenség eltűnik (a reziduális eltérések kivételével)
- részleges (parciális) remisszió: kétdimenziós mérés: $\geq 50\%$ -kal csökken a daganat mérete. Közben nem jelenik meg új lézió, és egyetlen ismert lézió sem progrediál.
- stabil betegség, azaz változatlan állapot: kétdimenziós mérés: $< 50\%$ -kal csökken vagy $< 25\%$ -kal növekszik a daganat mérete. Közben nem jelenik meg új lézió, és egyetlen ismert lézió sem progrediál.
- progresszív betegség: kétdimenziós mérés: $< 25\%$ -kal növekszik a daganat átmérője, és/vagy új lézió jelenik meg, vagy bármely ismert lézió progrediál.

A teljes túlélés (OS) a műtét időpontjától a tumor okozta halálozásig terjedt. A betegségmentes túlélést (DFS) pedig a sebészeti beavatkozás időpontjától a relapszus időpontjáig számoltam. Mindkét esetben az értékeket hónapokban határoztam meg.

A laborvizsgálati lelet alapján a vérlemezke- és limfocitaszámok mellett kigyűjtöttem a véralvadási és májfunkciós paramétereket is.

Kutatásom első felében a trombocitózis és a trombocita-limfocita arány prediktív szerepét vizsgáltam.

A preoperatív rutinszerűen vett, a műtéti időhöz legközelebb eső vérmintákból származó eredményeket vizsgáltam. A trombocitaszám normál tartományának felső határa, a $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ szint feletti értékeket tekintettem trombocitózisnak. A betegeket két csoportba osztottam; az elsőben a betegek vérlemezke száma $400 \times 10^3/\mu\text{L}$ felett, a másodikban ez alatt volt. A PLR-t a trombocitaszám és az abszolút limfocitaszám hányadosaként számoltam ki. A $\text{PLR}=300$ értéknél (trombocitaszám per mm^3 / limfocita szám per mm^3) osztottam a betegeket két kockázati csoportba, mivel ez maximalizálta a prediktív értéket. Ez az érték különbözik az irodalomban más daganatoknál használt értéktől.

Kutatásom második felében arra kerestem választ, hogy a primer tumor eltávolítása hogyan befolyásolja a trombocitózis prediktív értékét.

Ugyanazokat a kizárási kritériumokat (a kolorektális tumoron kívüli szinkron tumor, gyulladós betegségek, nem-kuratív reszekció és szteroid terápia) alkalmaztam, mint a kutatás első felében. Újabb beteget nem kellett kizárnom, így a betegszám, a klinikopatológiai adatok megegyeztek a kutatás első felében vizsgált betegcsoportéval.

A CRC miatt operált betegeknél a műtét után egy hónappal ($30 \pm 5,7$ nap) vizsgáltam a trombocitaszámot. Az adott intézményben a műtétek után egy hónappal sebészi kontroll részeként, illetve az adjuváns terápia előtti állapotfelmérés érdekében rutinszerű laborvizsgálat történik. A műtéteket követő több labor kontroll közül az egy hónapost azért választottam, mert ez elég távolinak tűnt a fiziológiás sebészi sebgyógyulással járó speciális gyulladós folyamatok zavaró hatásától, illetve ez idő alatt még senkinek sem kezdődött el az adjuváns onkológiai kezelése.

A posztoperatív trombocitózis tendenciáját is meg szerettem volna vizsgálni, ezért a vizsgálatot kiterjesztettem a kolorektális tumorok miatt operált betegek műtét

utáni második hónapjára is. A 336 betegből 141 betegnél kezdődött el a kemoterápiás kezelés. Mivel az irodalmi adatok alapján a fehérvérsejtek, vérlemezkék citosztatikus terápia utáni nadírja két hét (163), ezért csak olyan beteget vontam be a kutatásba, akinél a vérvétel legalább két héttel az esetleges kemoterápiás kezelés után történt.

A fenti kritériumok miatt 95 beteg került kizárára. A tovább vizsgált 241 páciens közül 115 részesült kemoterápiában. A vizsgált betegek közül egyetlen páciensnél sem észleltem jelentősebb ($3,0 \times 10^9/l$ értéknél alacsonyabb) leukopéniát.

5.2. *Statisztikai analízis*

Minden statisztikai analízishez R 2.15.0 verzió, valamint a „beeswarm”, „survplot”, „survival” és „stats” számítógépes programcsomagokat alkalmaztam. Ha máshogy nem jelöltem, Wilcoxon rank próbával történt a két csoport közötti statisztikai vizsgálat. Több mint két csoport összehasonlításához Kruskal-Wallis rank próbát használtam. A pre- és posztoperatív trombocitaszám összehasonlítására páros, ún. Wilcoxon signed rank tesztet alkalmaztam.

Túlélés elemzése

A túlélési görbéket Kaplan-Meier módszerrel, a relatív házardot (HR) 95%-os konfidencia intervallummal (CI) a Cox-féle arányos házard regressziós elemzéssel kaptam. A p értékeket log-rank próbával számoltam. A trombocitaszám és a különböző klinikai paraméterek közötti kapcsolatot egy- és többváltozós Cox-féle regressziós számítással tumor stádiumra, differenciáltsági fokra, nemre, lokalizációra (kolon, rektum), és anémiára (vörösvérsejtszám $< 3.9 \times 10^6 / \mu L$) igazítva, valamint a betegek életkorára rétegezve (>65 év vs. ≤ 65 év) vizsgáltam.

Etikai engedély

A vizsgálatokat az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottság (ETT TUKEB) 5022/2013/EKU (39.2014) engedélye alapján végeztem.

6. EREDMÉNYEK

A 336 fős CRC csoportban a férfiak és a nők megoszlása közel hasonló volt. A medián életkor 67 év volt. Ebbe a csoportba az egyes stádiumokból véletlenszerűen hasonló arányszámú beteg (I. stádium: 22%, II. stádium: 29%, III. stádium: 30%, IV. stádium: 19%) lett beválogatva. Az átlag teljes túlélés 29 hónap volt. Az mCRC csoportban a férfiak 2/3-os többségben voltak (80/118 beteg), az átlag életkor 61 év volt. Ebben a betegcsoportban 25 hónap volt a medián teljes túlélés (5. táblázat).

5. táblázat. Klinikopatológiai adatok I. Azon betegek, akiknél a műtét előtt és a műtét után egy hónappal vizsgáltam a trombocitaszámot.

	Primer kolorektális tumor (n)	I. stádium	II. stádium	III. stádium	IV. stádium	Kolorektális tumor májajttéte (n)
Esetszám (%)	336	74 (22)	97 (29)	102 (30)	63 (19)	118
Férfi/nő	180/156	40/34	52/45	55/47	33/30	80/38
Átlag életkor	67	68	66	70	63	61
Tumor elhelyezkedése						
<i>Coecum</i>	52	4	15	19	14	
<i>Colon ascendens</i>	22	4	10	5	3	
<i>Flexura hepatica</i>	18	2	8	4	4	
<i>Colon transversum</i>	14	3	4	3	4	
<i>Flexura lienalis</i>	14	3	4	5	2	
<i>Colon descendens</i>	2	0	1	0	1	
<i>Colon sigmoideum</i>	99	17	27	37	18	
<i>Rectum</i>	115	41	28	29	17	
Átlag teljes túlélés (OS) (hónap) *	29	33	32	28	19	25
Meghalt (n)	107	8	18	31	50	107
Daganat kiújulás (n)	38	5	11	16	6	
Metasztázis később (n)	89	8	15	34	32	48

*Az utánkövetés a vizsgálat végéig tartott

A betegek családi anamnézisében és egyedi kórtörténetében nem találtam halmozottan előforduló daganatos kórképet. Egyetlen beteg sem részesült a műtét előtt trombocita aggregáció gátló kezelésben (a műtetek miatt ezek időben felfüggesztésre kerültek).

Emellett egyetlen betegnek sem volt az operációt megelőzően anémiája (vörösvérsejtszám: $<3,9$ T/l, hematokrit: $<0,36$ l/l). A véralvadást mutató laborleletek között nem találtam statisztikailag a tumor és a trombocitózis kapcsolatával összefüggésbe hozható eltérést. A vizsgálat 2001-ben kezdődött, mely magyarázat lehet arra, hogy a tumormarker vizsgálatok miért álltak csak elvértve rendelkezésemre.

A 115 rektum tumoros beteg közül 57 részesült neoadjuváns kemoirradiációban. A kezelések minimum hat héttel a műtétek előtt befejeződtek. A kezelt betegek közül 43 páciens 5-fluorouracilt kapott kemoterápiás szerként. Vizsgálatom szerint a műtét előtti 5-fluorouracil kezelés nem befolyásolja a trombocitózis prediktív szerepét, azonban a kis esetszámból messzemenő következtetést nem lehet levonni.

Kigyűjtöttem a betegek teljes adjuváns onkológiai kezelését, azonban a különféle kombinációk, eltérő szériaszámok a statisztikai feldolgozást nem tették lehetővé.

Csak kevés májtumor miatt operált betegnél került rögzítésre az intraoperatív vérvesztés mértéke. A rendelkezésre álló adatokat statisztikailag nem tudtam feldolgozni. Viszont mindössze hat beteg kapott a műtét során vagy a műtétet követő kórházi tartózkodása alatt vérátömlesztést. Trombocita szuszpenzióban senki nem részesült.

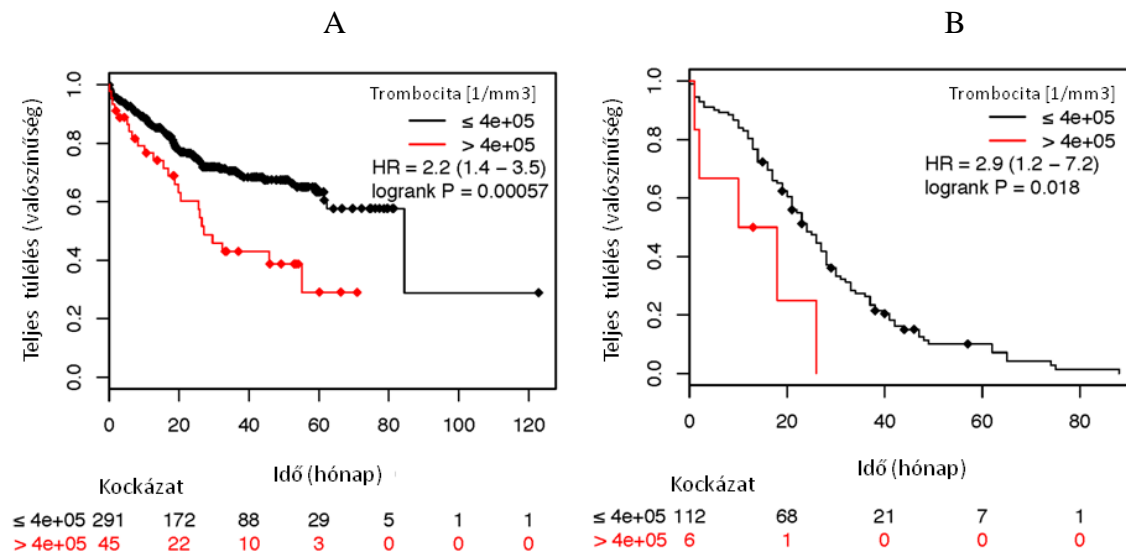
Minden beteg a műtét után min. három hétig kis molekulásúlyú heparin kezelésben részesült.

A továbbiakban az értekezés alapját képező trombocitózis és trombocita-limfocita arány, mint prediktív faktor összehasonlítását, illetve a kolorektális tumorokban a paraneoplasztikus trombocitózis vizsgálatának tanulmányozását két külön alfejezetben ismertetem (6.1, 6.2).

6.1. A trombocitózis és a trombocita-limfocita arány, mint prediktív faktor összehasonlítása

Ha a trombocitaszám függvényében kolorektális tumorok és a kolorektális tumorok májmetasztázisainak teljes túlélését Kaplan-Meier szerint elemeztem, mind a két csoportban azt találtam, hogy a teljes túlélés szignifikánsan rövidebb volt azoknál a

betegeknél (HR= 2,2, $p < 0,001$ és HR = 2,9, $p = 0,018$), akiknek emelkedett volt a vérlemezkeszáma (5. ábra).



5. ábra. CRC (A) és az mCRC (B) kohorsz teljes túlélésének elemzésének grafikonjai.

A többváltozós elemzés azt mutatta, hogy az emelkedett vérlemezkeszám független prognosztikai tényező a CRC (HR = 1,7, $p = 0,035$) és az mCRC daganat-specifikus túlélés tekintetében (HR = 3,1, $p = 0,017$) még abban az esetben is, ha tumor stádiumra, differenciáltsági fokra, lokalizációra, a betegek nemére vagy életkorára igazítottam az analízist (6-7. táblázat).

A reaktív trombocitózis jelenségének kizárása érdekében vizsgáltam a betegek alacsonyabb vörösvérsejtszámát. Számításaim alapján a trombocitózis prediktív értéke független volt az anémiától.

6. táblázat. A primer kolorektális tumoros betegadatok többváltozós elemzésének eredményei. Műtét előtt észlelt trombocitaszámok.

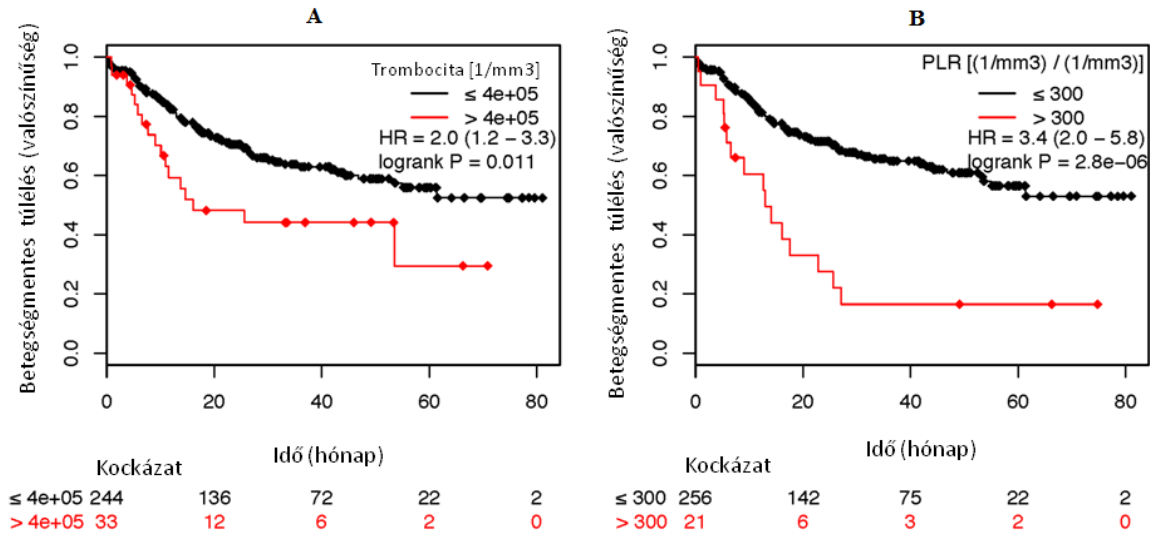
ULN: normál érték felső határa

Változó	Esetszám (%)	HR	Egyváltozó 95% CI	P(< z)	Trombocitaszám (medián)	Többváltozó (trombocitaszámra) HR	Többváltozó (trombocitaszámra) 95% CI	P(< z)	PLR (medián)	HR	Többváltozó (PLR-re) 95% CI	P(< z)
Primer kolorektális tumor												
Nem												
Férfi	154 (45,8)	0,886	0,6019-1,303	0,537	267000				129			
Nő	182 (54,2)								134,1			
Kor (évek)												
> 65	191 (56,8)	1,016	0,6907-1,493	0,937	272000				126,7			
≤ 65	145 (43,2)				302000				136,2			
Tumor lokalizáció												
Jobb kolonféli	107 (31,8)				321000				150,4			
Bal kolonféli	111 (33,0)	0,942	0,6059-1,4643	0,7903	282000	1,08	0,6726-1,748	0,7395	133,9	0,9708	0,6011-1,568	0,90342
Rektum	118 (35,1)	0,525	0,3185-0,8665	0,0117	260000	0,85	0,4900-1,483	0,5725	125,9	0,7139	0,4162-1,224	0,22075
Szövetteni differenciáltság (G)												
G1-íj differenciált	50 (14,2)				279000				123,4			
G2-közepesen differenciált	221 (65,8)	1,347	0,7105-2,551	0,362	282000	0,9	0,4599-1,776	0,7691	132,9	0,9028	0,4592-1,775	0,76678
G3-rosszul differenciált	65 (19,3)	2,423	1,2050-4,873	0,013	302000	1,19	0,5583-2,522	0,5565	148,8	1,0031	0,4635-2,171	0,99367
Tumor méret (T)												
T1-2	112 (33,3)				261000				126,1			
T3-4	224 (66,7)	3,601	2,083-6,224	0,00000446	298000				141,2			
Nyirokcsomó áttét (N)												
Positív	179 (53,3)				289000				135,4			
Negatív	157 (46,7)	3,494	2,28-5,356	9,33E-09	276000				130,3			
Metasztázis (M)												
Positív	287 (85,4)				310000				144,5			
Negatív	58 (14,6)	6,008	4,05-8,911	<2e-16	277500				129,8			
Stádium												
I.	74 (22)				249000				115,5			
II.	97 (28,9)	1,653	0,713-3,832	0,2414	298000	1,64	0,6852-3,946	0,2654	146,7	1,6165	0,6754-3,869	0,28075
III.	102 (30,4)	3,277	1,504-7,140	0,00283	286500	3,1	1,3881-6,943	0,0058	126,3	3,0343	1,3577-6,781	0,00683
IV.	63 (18,8)	12,43	5,858-26,367	5,15E-11	311000	12,7	5,7057-28,207	4,62E-10	145,9	11,6642	5,2251-26,038	2,03E-09
Trombocitaszám [1/mm ³]												
> ULN (400000)	45 (13,4)	2,188	1,386-3,455	0,000777	467000	1,72	1,0393-2,836	0,0348	237,2			
≤ ULN (400000)	291 (86,6)				271000				125,8			
PLR érték [1/mm ³]/[1/mm ³]												
> 300	30 (8,9)	3,823	2,383-6,133	2,7E-08	402500				360,7	2,4083	1,4124-4,106	0,00125
≤ 300	306 (91,1)				275500				127,2			
Limfociták [%]												
> ULN (40)	4 (1,2)	0,74	0,1031-5,304	0,764	271500				63,39			
≤ ULN (40)	332 (98,8)				285000				132,7			

7. táblázat. Kolorektális tumor májattétében szenvedő betegek adatainak többváltozós elemzésének eredményei. Műtét előtt vizsgált trombocitaszámok.

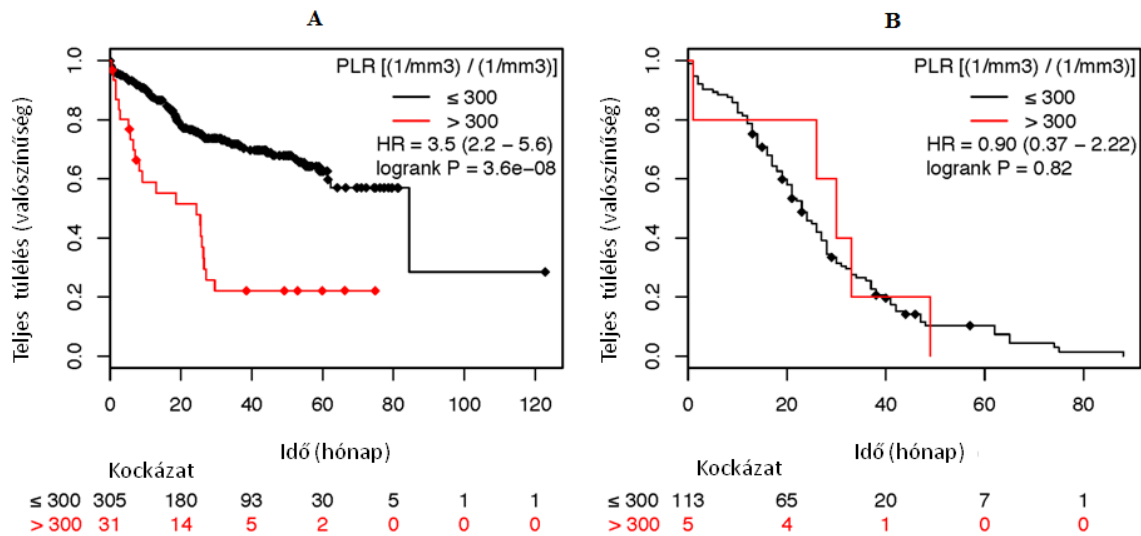
Változó	Esztétim (%)	HR	Egyváltozós 95% CI	P< z	Trombocitaszám (medián)	HR	Többváltozós (trombocitaszámra) 95% CI	P< z	PLR (medián)	HR	Többváltozós (PLR-ra) 95% CI	P< z
Kolorektális tumorok májattétei												
Nem												
Férfi	80 (67,8)	1,092	0,7178-1,661	0,681	209000	1,06	0,6979-1,623	0,772	104,7	1,072	0,7025-1,636	0,747
Nő	38 (32,2)				266500				113,1			
Kor (évek)												
> 65	33 (28,0)	0,866	0,5656-1,315	0,506	243000	0,82	0,5295-1,266	0,368	112,8	0,8683	0,5651-1,334	0,519
≤ 65	85 (72,0)				220000				100,3			
Trombocitaszám [1/mm ³]												
> ULN (400000)	6 (5,1)	2,887	1,153-7,229	0,0235	435500	3,13	1,2258-7,971	0,017	199,9			
≤ ULN (400000)	112 (94,9)				218500				100,8			
PLR érték [1/mm ³ /1/mm ³]												
> 300	5 (4,2)	0,902	0,3663-2,221	0,823	385000				328,5	0,8884	0,3592-2,197	0,798
≤ 300	113 (95,8)				219000				101,3			
Linfociták [%]												
> ULN (40)	5 (4,2)	1,411	0,5715-3,481	0,455	210000				49,76			
≤ ULN (40)	112 (95,8)	1,411	0,5715-3,481	0,455	223000				107,8			

Az elemzés azt is kimutatta, hogy a DFS szignifikánsan rövidebb volt azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett volt a trombocitaszám (HR = 2,0, p = 0,011) (6. ábra).



6. ábra. A CRC kohorsz betegségmentes túlélésének elemzése trombocitaszám (A) és PLR (B) szerint

A trombocita-limfocita arány vizsgálatokor egyváltozós elemzéssel a PLR-t prognosztikus tényezőnek találtam a CRC csoportban (HR = 3,5, p < 0,001), azonban ez az mCRC csoportban nem igazolódott (HR = 0,9, p = 0,82). Ugyanakkor többváltozós vizsgálattal a PLR-nek egyik csoportban sem volt prognosztikai értéke (HR = 0,92, p < 0,001 és HR = 0,89, p = 0,789) (6-7. táblázat, 7. ábra).

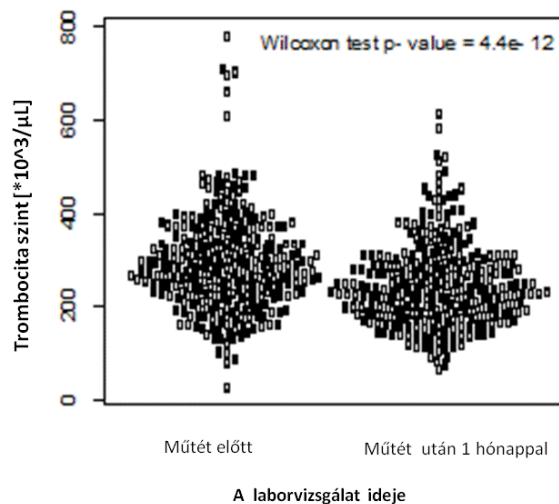


7. ábra. A PLR teljes túlélés analízise a CRC (A) és az mCRC (B) kohorszban

6.2. Paraneoplasztikus trombocitózis vizsgálata kolorektális tumorokban

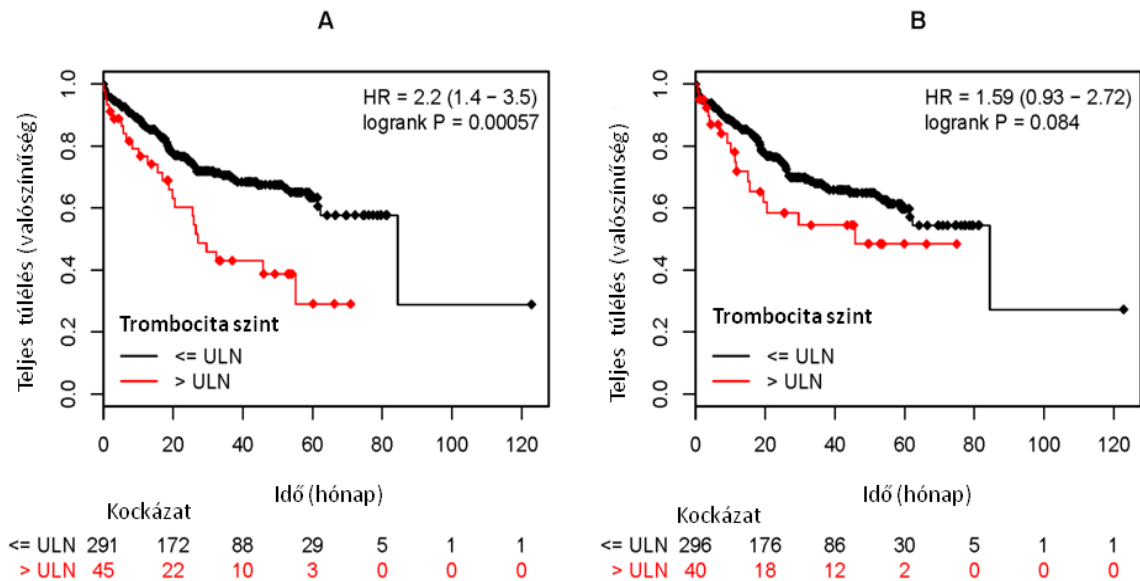
6.2.1. Műtét után egy hónappal vizsgált vérlemezkeszámok

Egy hónappal a műtét után vizsgált trombocitaszámoknál is alacsonyabb értékeket észleltem a primer tumor eltávolítása után a műtét előtti szintekhez képest (8. ábra).



8. ábra. A műtét előtt és a műtét után egy hónappal vizsgált trombocitaszámok értékeinek grafikonja

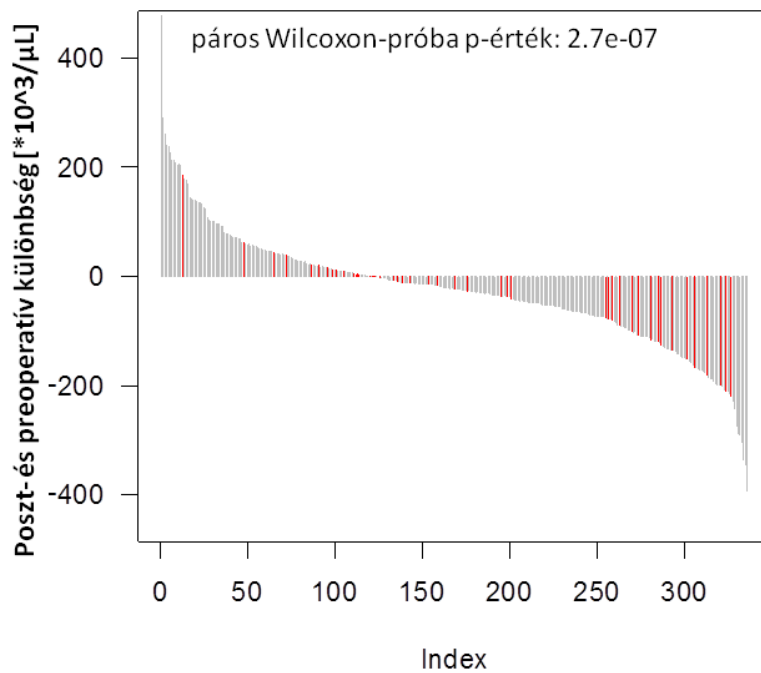
A kolorektális tumoroknál a trombocitaszámot a műtét után egy hónappal vizsgálva az ULN alatti és feletti csoportban a medián teljes túlélés 84,4 és 27,2 hónap, az átlagos követési idő pedig 35,2 és 46 hónap volt (9. ábra). Negyvenöt betegnél lehetett trombocitózist észlelni a műtét előtt: ezeknek a betegeknek a többihez viszonyítva szignifikánsan rosszabb volt a prognózisa (9A ábra).



9. ábra. A teljes túlélés és a trombocitaszám közötti összefüggés

A – preoperatív trombocitaszám, B – posztoperatív trombocitaszám.

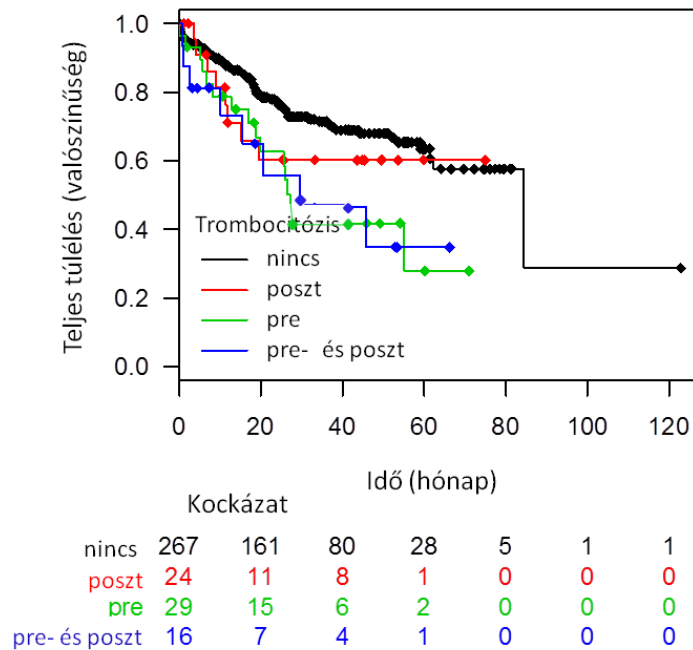
A preoperatív vérlemezkeszintekhez képest a legtöbb betegnél jelentősen csökkent a trombocitaszám a műtétet követően (10. ábra, piros színnel jelölve).



10. ábra. *Waterfall plot* vizsgálat a pre- és posztoperatív vérlemezkeszám közötti különbség kimutatására CRC-ben. A posztoperatív trombocitózisos betegek pirossal vannak jelölve.

Közülük 29 betegnek volt preoperatív trombocitózisa, majd normál vérlemezkeszáma a műtétet követően. Azonban ezeknél a betegeknél a preoperatív trombocitózisról a posztoperatív normál vérlemezkeszámra történő váltás nem eredményezett jobb túlélést (11. ábra).

24 betegnél, akiknek preoperatív normál trombocitaszáma volt, a műtét után egy hónappal trombocitózis alakult ki. Ezeknek a betegeknél is hasonlóan kedvezőtlen volt a prognózisuk, mint a preoperatív trombocitózisos betegeknél (11. ábra).



11. ábra. A betegek teljes túlélése a pre- és/vagy posztoperatív trombotocitózis alapján.

Pre: preoperatív trombotocitózis, poszt: posztoperatív trombotocitózis.

Emiatt a növekedés miatt alig változott a pre- és posztoperatív trombotocitózisos betegek száma (40 vs. 45), ezért fontosnak tűnt a posztoperatív trombotocitózis prediktív értékének vizsgálata. A medián teljes túlélés 84,4 és 45,8 hónap volt az ULN alatti és feletti csoportban, az átlagos követési idő pedig 36,5 és 44,8 hónap volt (9B ábra).

Egyváltozós elemzéssel az 1 hónapos posztoperatív trombotocitózis önmagában majdnem szignifikáns prediktora volt a betegek teljes túlélésének (9B ábra).

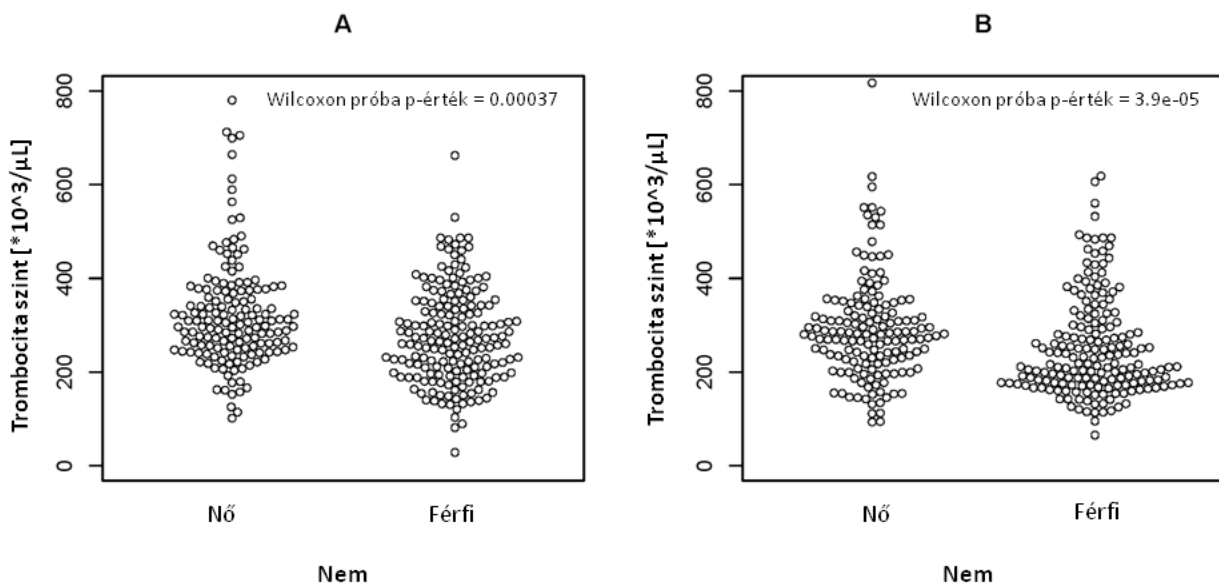
Többváltozós vizsgálattal (8. táblázat), lokalizációra, stádiumra, nemre, a daganat méretére és életkorra (> 65 év vs. ≤ 65 év) igazítva a posztoperatív trombotocitózis szignifikáns, független prognosztikai tényező volt (HR = 2,369, logrank P = 0,00476). A preoperatív trombotocitózis azonos többtényezős vizsgálattal szintén prediktívnek bizonyult (HR = 1,878, logrank P = 0,018).

8. táblázat. A betegadatok többváltozós elemzése. 1 hónappal a műtét után észlelt trombocitaszámok.

Változó	Esetszám (%)	Egyváltozó			Preoperatív trombocitaszám (medián)	Többváltozó			Postoperatív trombocitaszám (medián)	Többváltozó		
		HR	95% CI	P		HR	95% CI	P		HR	95% CI	P
Preoperatív trombocitaszám [10 ⁹ / μ l]												
>400	45 (13.4)	2.188	1.386-3.455	0.000777	467000	1.807	1.105-2.957	0.0184				
≤400	291 (86.6)				271000							
Postoperatív trombocitaszám [10 ⁹ / μ l]												
>400	40 (11.9)	1.593	0.935-2.716	0.087					480500	1.966	1.116-3.462	0.0193
≤400	296 (88.1)								239500			
Nem												
Férfi	182 (54.2)	0.886	0.602-1.303	0.537	267000				216500			
Nő	154 (45.8)				303000				280500			
Kor (évek)												
>65	191 (56.8)	1.016	0.691-1.493	0.937	272000				241000			
≤65	145 (43.2)				302000				276000			
Tumor lokalizáció												
Kolon	218 (64.9)	1.848	1.177-2.9	0.00762	298000	1.205	0.781-2.252	0.4497	262000	1.420	0.888-2.269	0.143
Rektum	118 (35.1)				260000				240000			
Tumor átmérő [cm]												
>5	113 (33.6)	1.125	0.755-1.677	0.564	322000	1.093	0.584-1.994	0.6747	268000	1.078	0.710-1.638	0.724
≤5	223 (66.4)				264000				248000			
Stádium												
I.	74 (22.0)				249000				230500			
II.	97 (28.9)	1.653	0.713-3.832	0.24140	298000	1.515	0.644-5.289	0.352	272000	1.516	0.632-3.634	0.352
III.	102 (30.4)	3.0277	1.504-7.140	0.00283	280500	3.031	1.381-9.879	0.00654	244500	2.910	1.310-6.461	0.00869
IV.	63 (18.7)	12.428	5.858-26.367	5.15E-11	311000	12.590	4.412-30.592	3.06E-10	269000	13.538	6.171-29.698	8.03E-11
Preoperatív vörösvérsejt[szám [10 ⁹ / μ l]												
<3.9	54 (16.1)	1.41	0.87-2.28	0.16	312000	1.227	0.74-2.04	0.43				
≥3.9	282 (83.9)				283500							
Postoperatív vörösvérsejt[szám [10 ⁹ / μ l]												
<3.9	20 (6.0)	0.49	0.18-1.34	0.16					271500	0.82	0.29-2.30	0.71
≥3.9	316 (94.0)								250000			

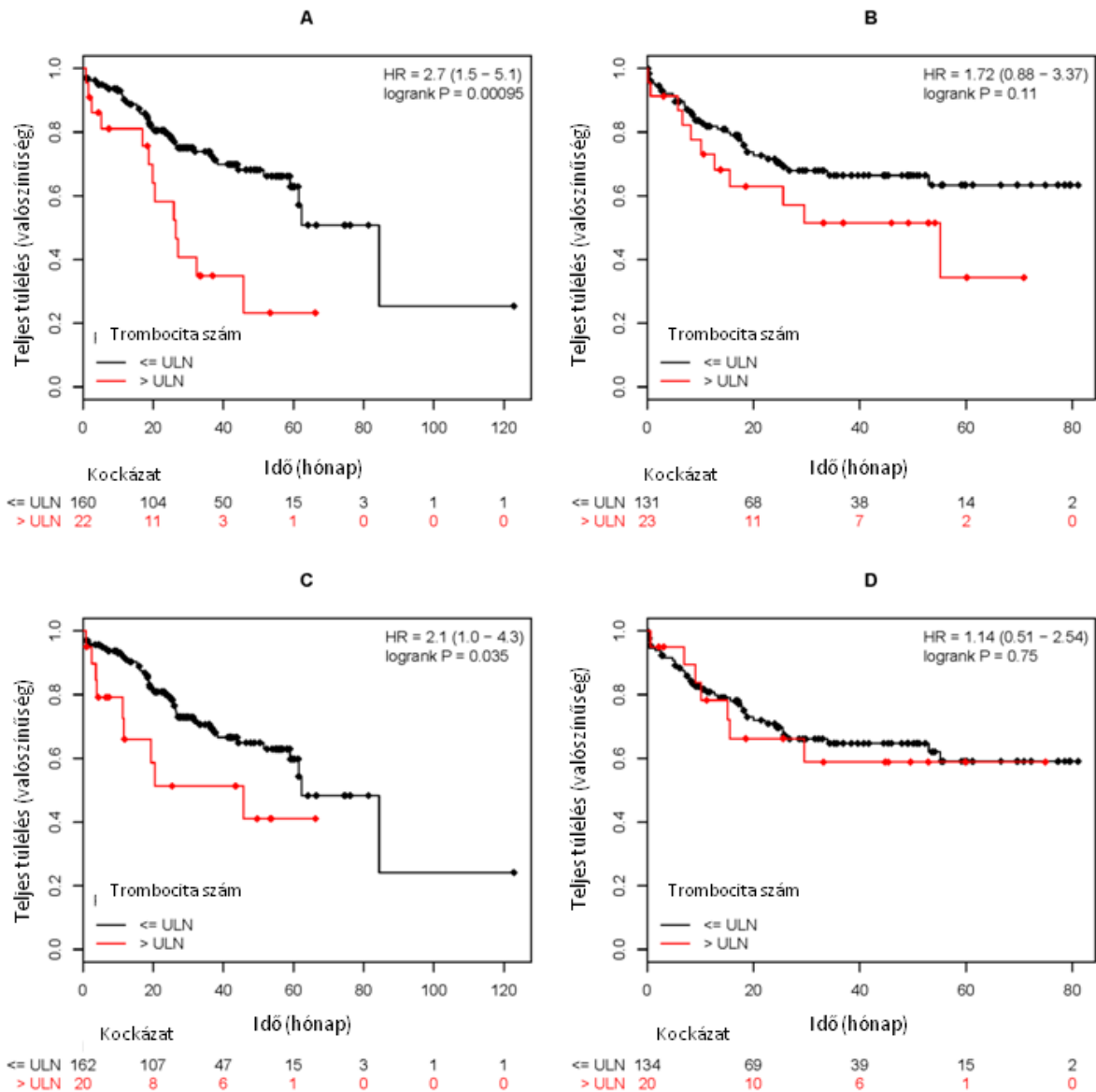
Végül kombináltam a két eltérést, és kiszámoltam a HR-t azon betegekre, akiknek pre- és/vagy posztoperatív trombocitózisa volt. Bármely időpontban vizsgált trombocitózis (pre- vagy posztoperatív) esetében a HR=1,97 (1,30-2,99), a p=0,0014 volt, és mindkét paraméter többváltozós vizsgálattal is prediktívnek bizonyult (HR=1,91 (1,23-2,97), p=0,0038). Mindez arra utal, hogy a posztoperatív trombocitaszám többlet információt adhat a teljes túlélés előrejelzése szempontjából a műtét előtti vérlemezkeszámhoz képest.

Ha nemek szerint vizsgáltam a magasabb vérlemezkeszámokat, mind a pre-, mind a posztoperatív trombocitózisnál nagyobb relatív házardot találtam férfiaknál, mint nőknél. A különbség azonban nem volt statisztikailag szignifikáns (log-valószínűségi teszt a két nem és a trombocitózis közötti kapcsolat vizsgálatára, p=0,35 és p=0,26). Ennek részben az lehet az oka, hogy nőknél általában magasabb a trombocitaszám (12. ábra), ami befolyásolhatja a vérlemezkek prediktív értékét (13. ábra).



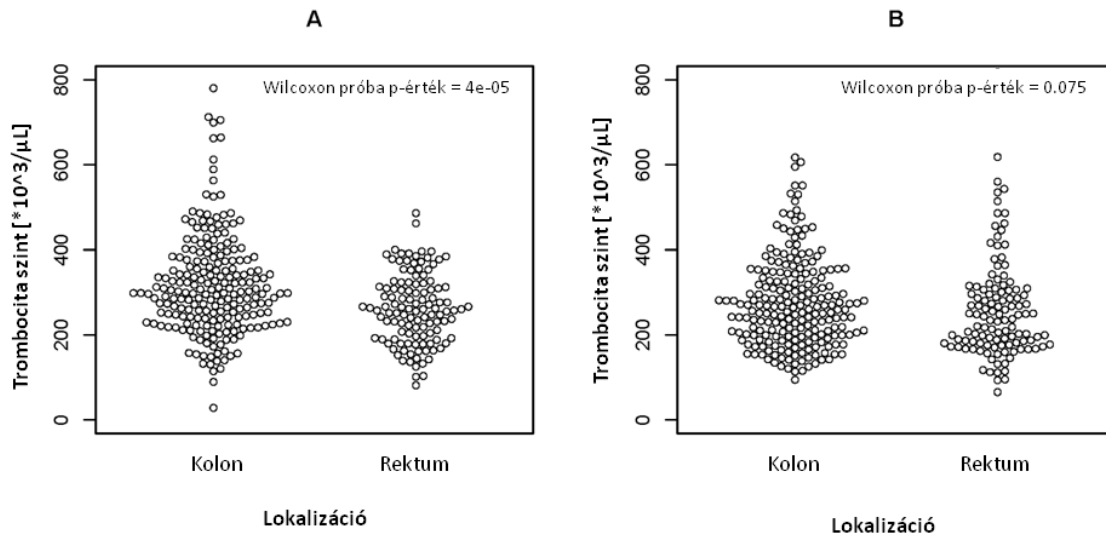
12. ábra. A mért trombocitaszámok összehasonlítása a két nem között.

A-preoperatív, B-posztoperatív grafikon. A nőknél magasabb értékeket találtam.



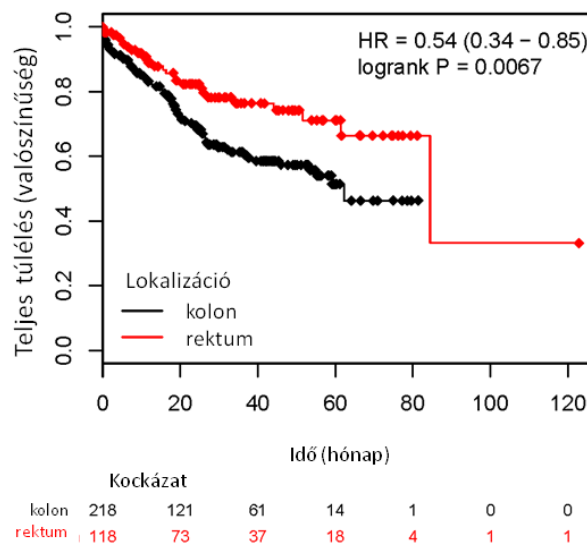
13. ábra. A preoperatív (A, B) és posztoperatív (C, D) trombocitaszám és a túlélés közötti összefüggések férfiaknál (A, C) és nőknél (B, D).

Megvizsgáltam a daganat lokalizációjának szerepét a trombocitózis és a túlélés szempontjából. A kolonból kialakuló daganatok esetében szignifikánsan magasabb preoperatív trombocitaszámot észleltem, mint a rektumból kiinduló daganatokban ($p < 0,001$, 14A ábra). Érdekes módon ilyen különbséget nem lehetett megfigyelni a posztoperatív trombocitaszám esetén (14B ábra). Ennek megfelelően a rektum tumorban szenvedő betegeknek, szemben a kolon tumoros betegekkel, jobb volt a teljes túlélési idő aránya (HR = 0,6, logrank P = 0,037, 15. ábra).



14. ábra. A daganatok lokalizációja és a túlélés közötti kapcsolat analízise.

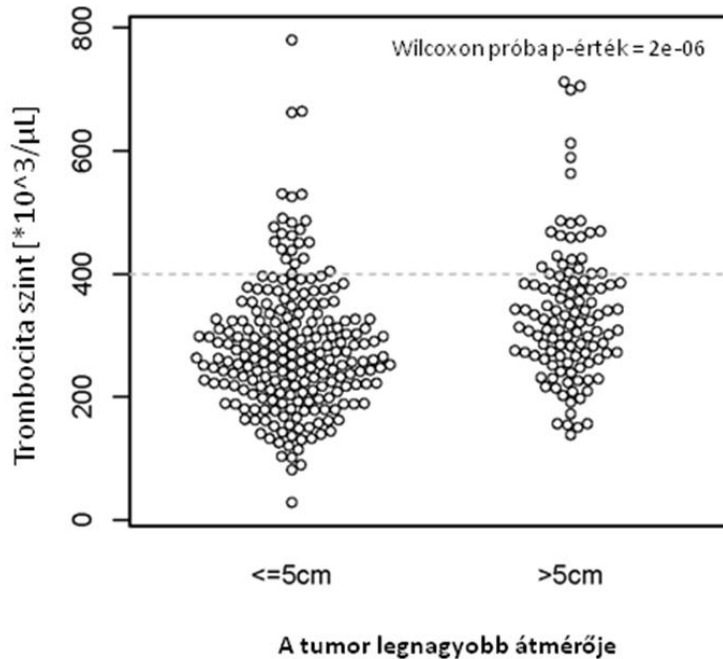
A műtét előtti trombocitaszámok szignifikánsan magasabbak voltak a kolon tumorokban, mint a rektum tumorokban (A). Ez a különbség a posztoperatív trombocitaszámoknál nem volt észlelhető (B).



15. ábra. A rektum és kolon tumoros betegek teljes túlélése közötti különbség.

Vizsgáltam a daganat mérete és a trombocitózis kapcsolatát is. A daganatok méretét, mely a tumorok legnagyobb kiterjedését jelentette a könnyebb statisztikai feldolgozás

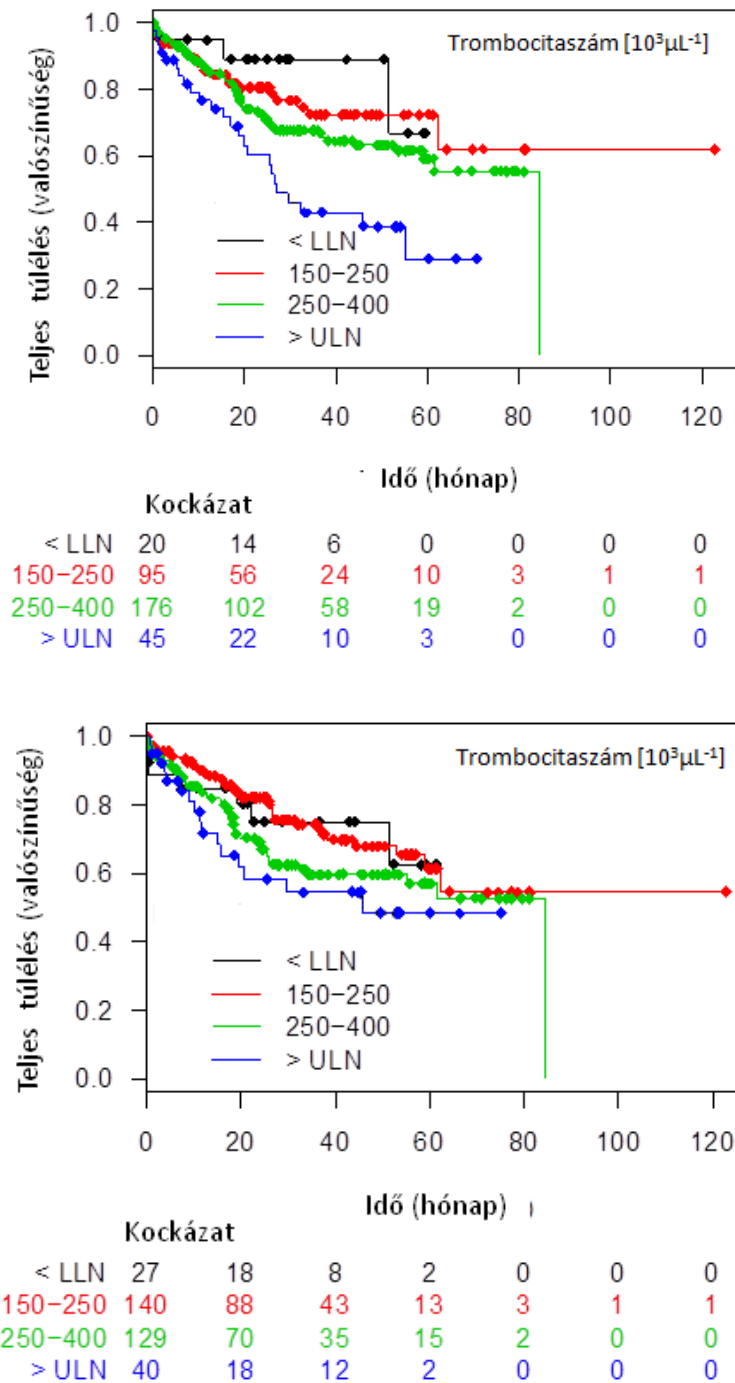
érdekében, 5 cm alatti és feletti csoportba osztottam. Eredményeim alapján a tumor mérete összefüggésben van a preoperatív trombocitaszámmal (16. ábra).



16. ábra. A tumorok legnagyobb átmérője és trombocita szintek közötti kapcsolat analízise.

Ez alátámasztja azt a megfigyelést, hogy a daganat nagysága magasabb vérelemzések számát indukál. A tumor mérete azonban nem tartalmazott elég információt, hogy jó prognosztikai marker lehessen.

A trombocitaszám, a tumorprogresszió és az áttétképződés okozati kapcsolatát figyelembe véve megvizsgáltam, hogy a normál tartomány alsó részébe ($<250 \times 10^3/\mu\text{L}$) eső trombocitaszám jobb prognózissal jár-e. Bár két független kohorszban ilyen irányú trend volt megfigyelhető, az alacsony trombocitaszám nem bizonyult szignifikáns, független prognosztikai tényezőnek a jobb kimenetel tekintetében. Megvizsgáltam az alsó normál tartomány és a normál tartomány többi részének relatív házárdját: egyváltozós elemzéssel azt találtam, hogy az alsó tartományban a $\text{HR}=0,70$ (0,44-1,12) és a $p=0,134$ volt.



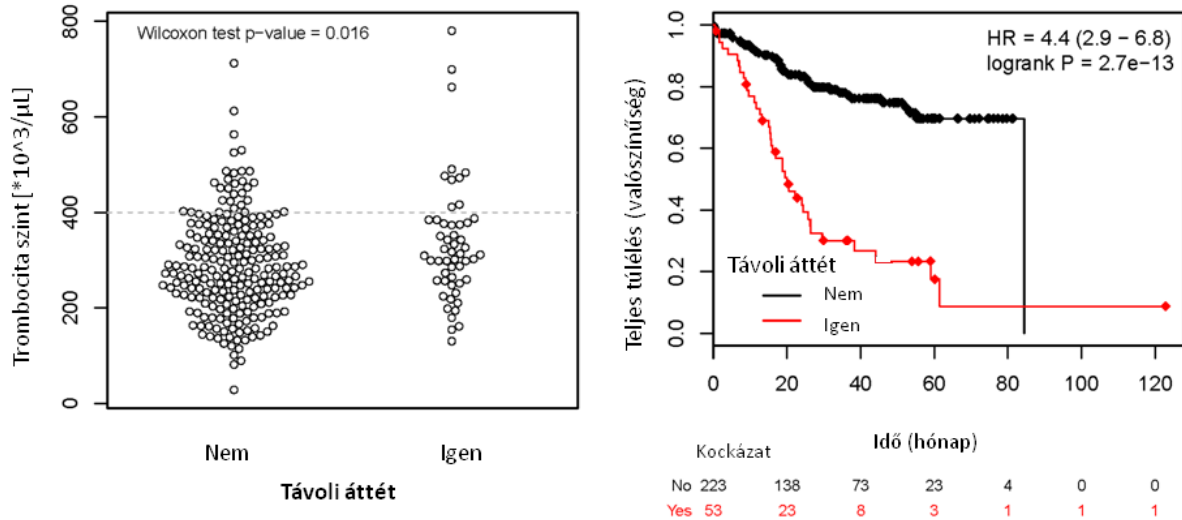
17. ábra. A betegek teljes túlélése trombocitaszám szerint.

LLN - a normálérték alsó határa ($150 \times 10^3 \mu\text{L}$), ULN - normál tartomány felső határa ($400 \times 10^3 \mu\text{L}$)

Ha az elemzést a tumor stádiumára, differenciáltsági fokára, lokalizációra igazítottam, továbbá nemre és életkorra korrigáltam, a HR 0,85 (0,51-1,41) és a p érték 0,54 lett, ami

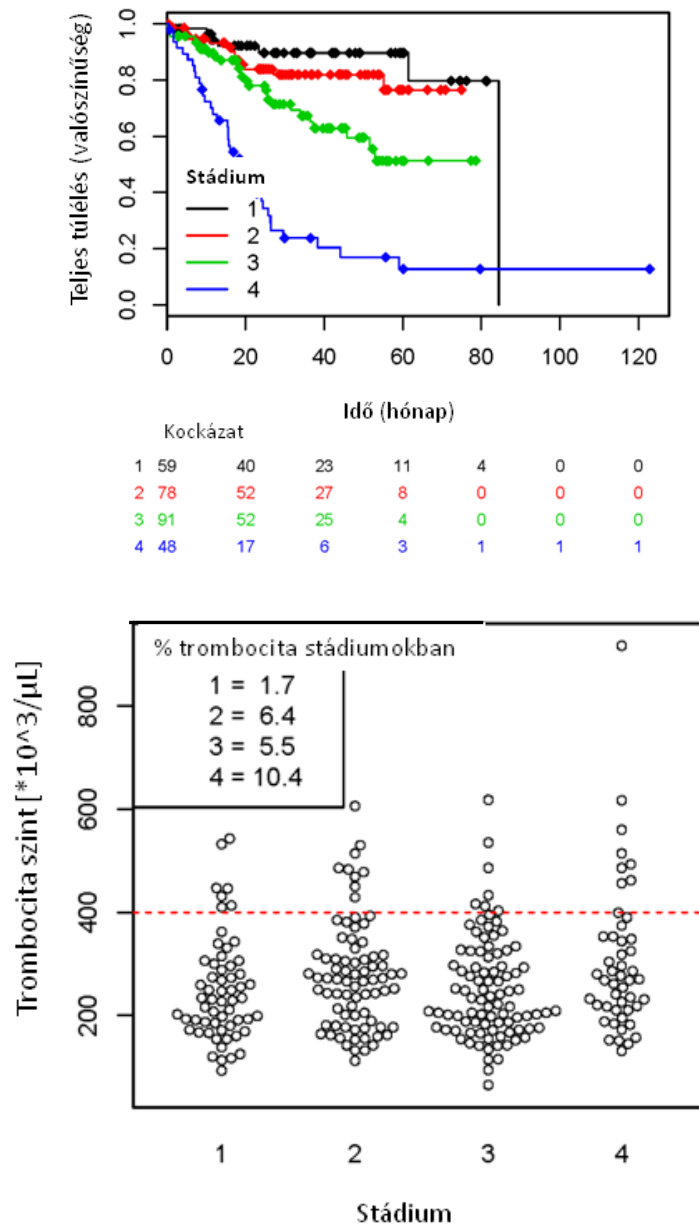
arra utal, hogy az alsó tartományba eső betegek jobb túlélése valószínűleg a stádium függvénye is volt (17. ábra).

A távoli áttétek jelenlétekor a vártnak megfelelően rosszabb túlélést észleltem (18. ábra).



18. ábra. A távoli áttétek és a trombocitaszám kapcsolatának analízise.

Vizsgáltam azt is, hogy van-e különbség az egyes stádiumok és a trombocitózis, mint a túlélés prediktív faktora között (19. ábra).



19. ábra. A teljes túlélés és a trombocitaszámok megoszlása a stádiumok függvényében

Nem találtam különbséget a stádiumok között.

6.2.2. Műtét után két hónappal vizsgált vérlemezkeszámok

A férfiak és nők száma hasonló volt (140 és 101), ami lehetővé tette, hogy a két csoportot összehasonlítsam. Az átlagéletkor 66 év volt. A betegek eloszlása egyenletes

volt az egyes stádiumokban (I. stádium: 19%, II. stádium: 27%, III. stádium: 35%, IV. stádium: 19%), bár az I. és IV. stádiumba tartozó betegek kicsit alulreprezentáltak voltak (9. táblázat).

9. táblázat. *Klinikopatológiai adatok 2.* Azon betegek, akiknél a műtét után két hónappal vizsgáltam a trombocitaszámot.

	Primer kolorektális tumor (n)	I. stádium	II. stádium	III. stádium	IV. stádium
Ésetszám (%)	241	46 (19)	64 (27)	84 (35)	47 (19)
Férfi/nő	140/101	28/18	39/25	46/38	27/20
Átlag életkor	66	68	65	69	61
Tumor elhelyezkedése					
<i>Coecum</i>	38	1	11	17	9
<i>Colon ascendens</i>	12	2	5	3	2
<i>Flexura hepatica</i>	13	2	4	4	3
<i>Colon transversum</i>	8	2	1	2	3
<i>Flexura lienalis</i>	11	2	3	5	1
<i>Colon descendens</i>	2	0	1	0	1
<i>Colon sigmoideum</i>	69	8	17	31	13
<i>Rectum</i>	88	29	22	22	15
Átlag teljes túlélés (OS) (hónap) *	33	39	37	31	23
Meghalt (n)	34	1	7	14	12
Daganat kiújulás (n)	37	6	11	16	4
Metasztázis később (n)	77	7	13	31	26

*Az utánkövetés a vizsgálat végéig tartott

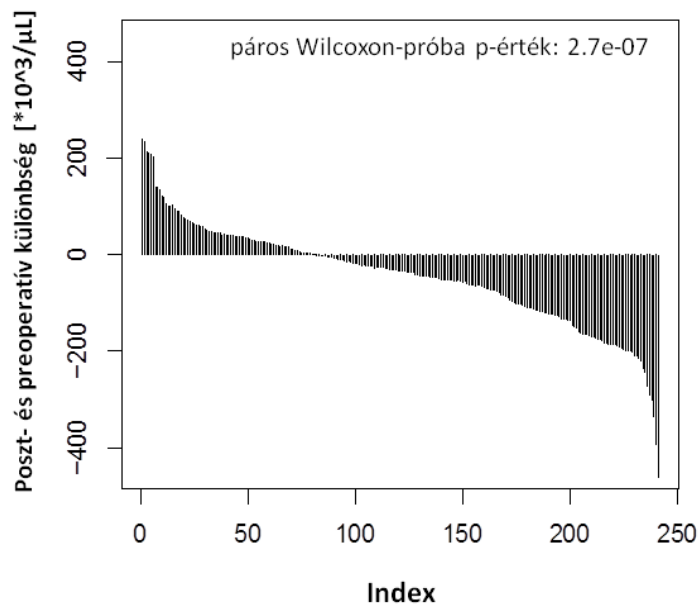
A preoperatív trombocitaszámot vizsgálva a medián túlélés a normál trombocitaszámú csoportban 85, míg a trombocitózis csoportban 27 hónap volt 42, illetve 50 hónapos átlagos utánkövetéssel. A posztoperatív trombocitaszám esetén a medián túlélés az ULN alatti csoportban 85, míg az ULN feletti csoportban 20 hónap volt 37, illetve 45 hónapos átlagos utánkövetéssel.

10. táblázat. A betegadatok többváltozós elemzésének eredményei.

Változó	Esetszám (%)	Egyváltozó			Preoperatív tromboticizáció (medián)	Többváltozó			Postoperatív tromboticizáció (medián)	Többváltozó				
		HR	95% CI	P		HR	95% CI	P		HR	95% CI	P		
Preoperatív tromboticizáció [10 ⁶ / μ L]														
>400	37 (12.8)	2.2224	1.333-3.706	0.00221	451000	1.7515	1.0087-3.041	0.04652						
≤400	251 (87.2)				231000									
Postoperatív tromboticizáció [10 ⁶ / μ L]														
>400	21 (7.3)	3.291	1.784-6.073	0.000138					460000	2.3773	1.2136-4.657	0.01159		
≤400	267 (92.7)								268000					
Nem														
Férfi	161 (55.9)	0.997	0.5465-1.538	0.989	268000				218000					
Nő	127 (44.1)				298000				267000					
Kor (évek)														
>65	156 (54.2)	0.7498	0.487-1.154	0.191	271500	0.9434	0.6069-1.466	0.79571	223500	0.9907	0.6360-1.543	0.96718		
≤65	132 (45.8)				302500				258000					
Tumor lokalizáció														
Kolon	182 (63.2)	1.635	1.01-2.645	0.0453	298000	1.2198	0.7266-2.048	0.45222	238000	1.4168	0.8590-2.337	0.17233		
Rektum	106 (36.8)				262500				237500					
Tumor átmérő [cm]														
>5	97 (33.7)	1.188	0.7645-1.845	0.444	321000	1.0445	0.6599-1.653	0.8525	256000	0.9757	0.6165-1.544	0.9163		
≤5	191 (66.3)				264000				231000					
Stádium														
I.	63 (21.9)				247000				218000					
II.	85 (29.5)	2.306	0.8376-6.35	0.10588	298000	2.0129	0.7089-5.715	0.00477	248000	2.0899	0.7401-5.902	0.16402		
III.	90 (31.2)	4.414	1.6963-11.49	0.00234	283000	4.0799	1.5367-10.832	0.0058	228000	4.1256	1.5585-10.921	0.00433		
IV.	50 (17.4)	16.071	6.2971-41.02	6.28E-09	310000	13.8359	5.3015-36.109	7.97E-08	269000	9.636	4.158-22.331	1.27E-07		

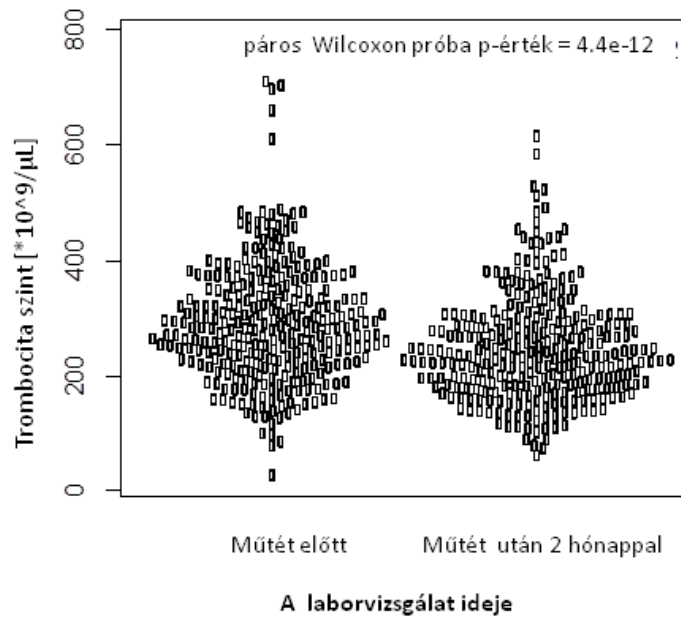
Többváltozós vizsgálattal (10. táblázat), mely során az analízis lokalizációra, stádiumra, életkorra, daganat méretére lett igazítva, megmaradt a posztoperatív trombocitaszám szignifikáns, független prognosztikai értéke.

A betegek pre- és posztoperatív trombocitaszáma között ebben a betegcsoportban is különbséget találtam (20. ábra).

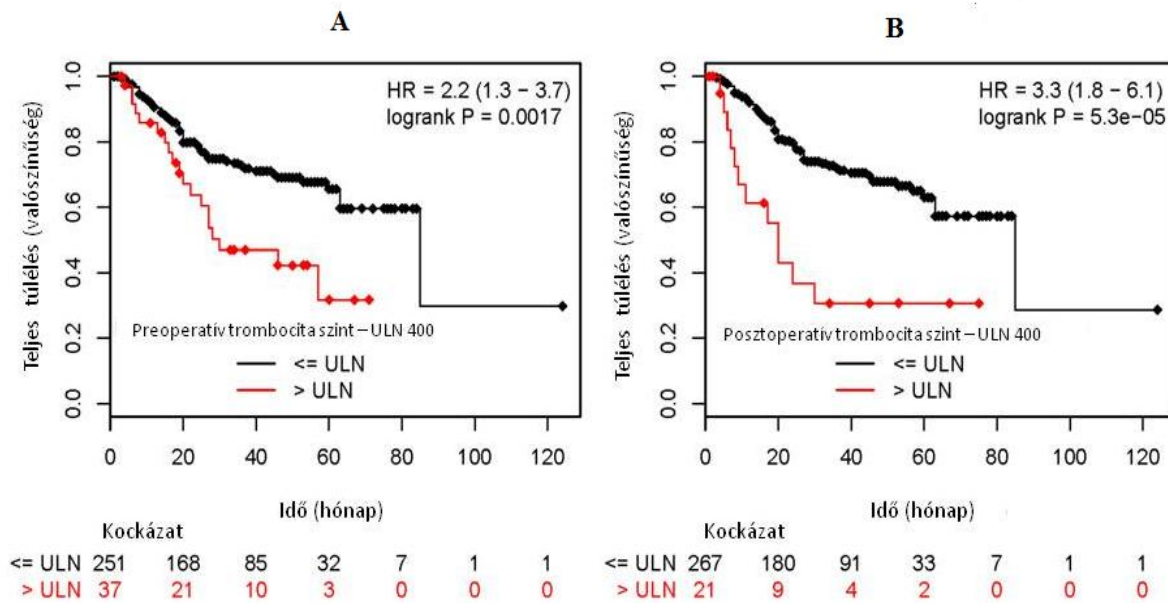


20. ábra. CRC-s betegek pre- és két hónapos posztoperatív trombocitaszámának a különbsége.

A két hónappal a műtét után vizsgált trombocitaszámoknál is esést észleltem a primer tumor eltávolítása után a műtét előtti szintekhez képest (21, 22. ábra).



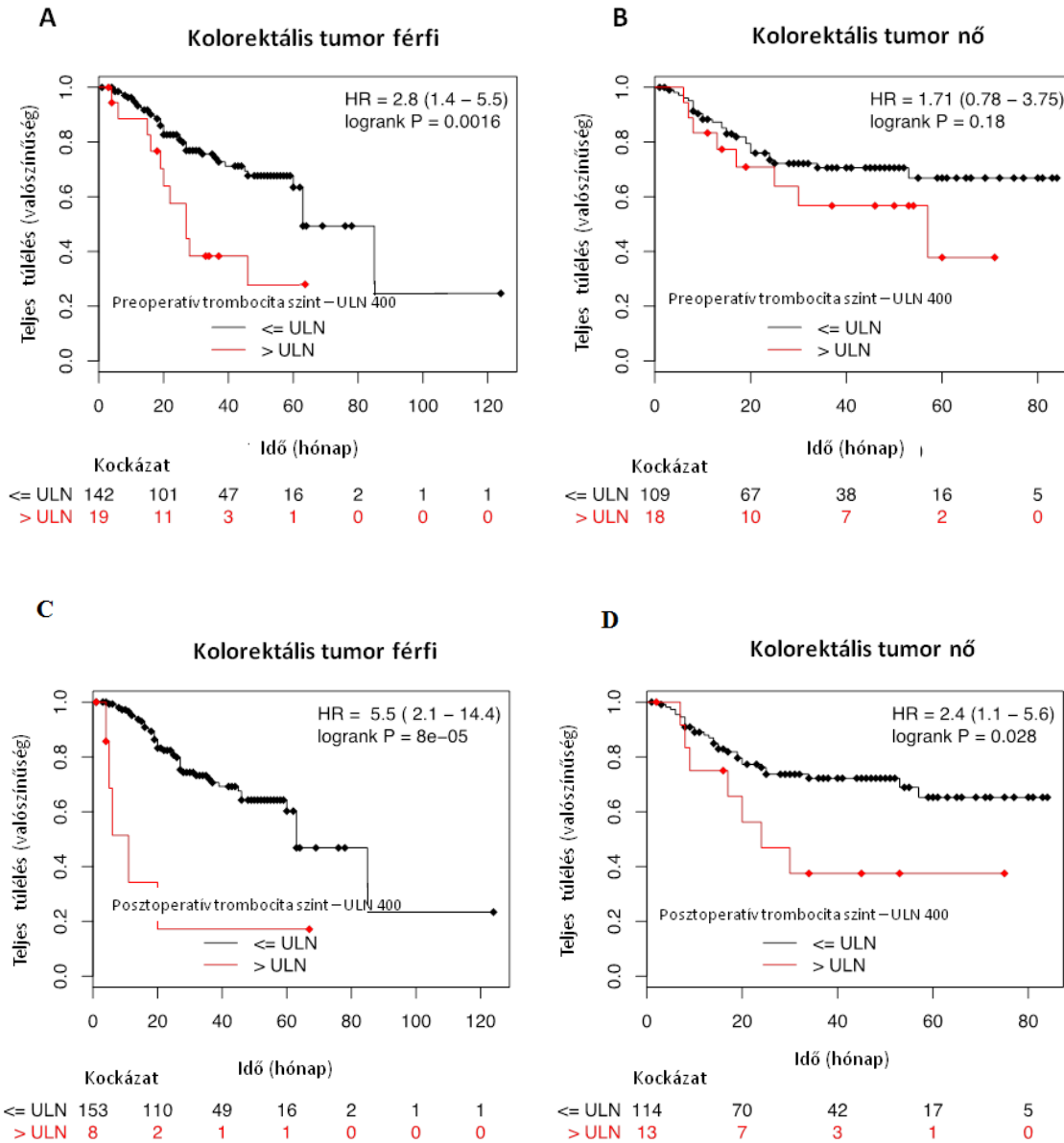
21. ábra. A műtét előtt és a műtét után két hónappal vizsgált trombocitaszámok értékeinek grafikonja.



22. ábra. A teljes túlélés és a trombocitaszám közötti összefüggés

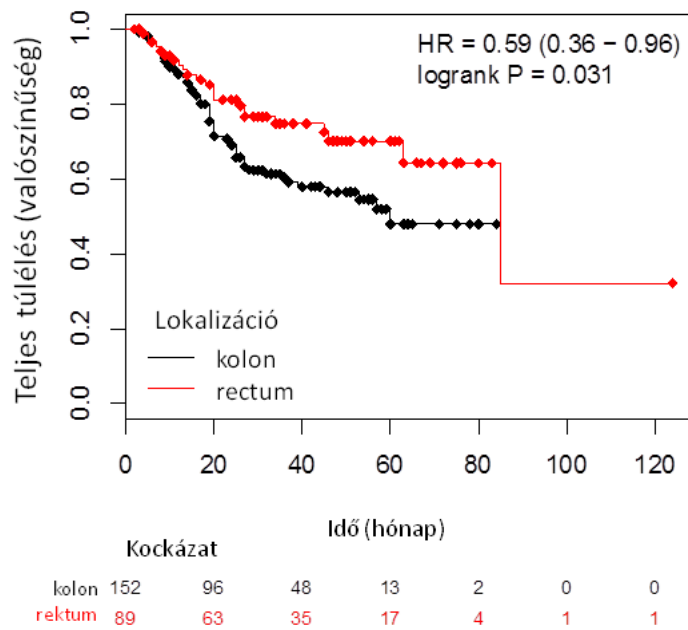
A – preoperatív trombocitaszám, B – posztoperatív trombocitaszám.

A Kaplan-Meier görbék alapján két hónappal a műtét után vizsgált vérlemezkeszámoknál is eltérés volt a két nem között a trombociták prediktív szerepét illetően. Ebben az időszakban mind a pre-, mind a posztoperatív trombocitaszám a túlélés jobb előrejelzőjének bizonyult férfiaknál, mint nőknél (23. ábra).



23. ábra. A preoperatív (A, B) és a posztoperatív (C, D) trombocitaszám és a túlélés közötti összefüggések férfiaknál (A, C) és nőknél (B, D).

A műtét után két hónappal is megvizsgáltam a daganat lokalizációjának szerepét a túlélésre. Akárcsak egy hónappal, itt is igazolódott, hogy a kolonból kialakuló daganatok esetében szignifikánsan magasabb a preoperatív trombocitaszám, mint a rektumból kiinduló daganatokban (24. ábra). A kolon daganatoknak ennek megfelelően rosszabb volt a teljes túlélése, mint a rektum tumoroknak.



24. ábra. *Különbség a rektum és kolon tumoros betegek teljes túlélése között.*

7. MEGBESZÉLÉS

7.1 *A trombocitózis vizsgálata kolorektális tumorokban*

A kolorektális daganatban szenvedő betegek műtét utáni követésére általában a carcinoembrionális antigént (CEA) használják. A preoperatív laboratóriumi vizsgálat részeként végzett teljes vérképelemzés, mint prognosztikai faktor a közelmúltban került az érdeklődés középpontjába. Egyes tanulmányok szerint a trombocitózis rossz túléléssel társult vese- (164), nőgyógyászati (165) és tüdő- (39) daganatoknál. A kolorektális daganatoknál is összefüggésbe hozták a preoperatív trombocitózist a rossz prognózissal (45-49), azonban az ez irányú közlemények nem egységesek. Nyasavajjala és mtsai szerint a preoperatív trombocitózis nem prognosztikai tényező a CRC túlélésére vonatkozóan, függetlenül a patológiai stádiumoktól. Eredményeik szerint a korábban kimutatott összefüggés a trombocitózis és a rossz túlélés között a kis esetszámoknak a következménye (166). Sasaki és munkatársai különböző stádiumú CRC-s betegek trombocitózisát vizsgálva DFS vonatkozásában az emelkedett trombocitaszámot csak a II. stádium esetében találták prediktívnek (48).

Céлом annak vizsgálata volt, hogy a trombocitózis jól használható prediktív tényező-e a kolorektális tumorokban. A mélyrehatóbb analízis érdekében az összes CRC-s stádiumot és a kolorektális tumorok májjáttéiteit is elemeztem. Eredményeim alapján a trombocitózis úgy a CRC-s csoportban, mint az mCRC-s csoportban szignifikánsan rövidebb teljes és betegségmentes túléléssel társul. A trombocitózis prediktív ereje akkor is megmaradt, ha az elemzés stádiumra lett igazítva.

Az eredmények részletes értékelése előtt meg kellett arról győződnöm, hogy nem reaktív trombocitózis jelenségével állok-e szemben, ugyanis a klinikai gyakorlatban észlelt trombocitózis leggyakoribb oka reaktív (másodlagos). Griesshammer 732 trombocitózisos ($\geq 500 \times 10^3/\mu\text{L}$) sebészeti beteg közül 643-nál (88%) reaktívnak véleményezte a vérlemezkeszám emelkedését. A leggyakoribb kiváltó oknak a kiterjedt szövetkárosodásokkal járó műtéteket, a fertőzést, a tumort és a krónikus gyulladást találta (167). Egy másik tanulmány szerint 280 trombocitózist ($\geq 1000 \times 10^3/\mu\text{L}$) mutató beteg 82%-ánál (231 beteg) reaktív volt az eltérés, 4%-nál (11 beteg) bizonytalan eredetű és csak 14%-nál (38 beteg) volt mieloproliferatív (168). A

reaktív trombocitózis háttérében emelkedett TPO, IL-6 szint vagy egyéb citokin, gyulladásos eredetű katekolaminok, tumor vagy stressz állhat (169).

A reaktív trombocitózist tumorokban a malignus betegségek okozta vérszegénységgel, következményes vashiánnyal hozták összefüggésbe. A vashiány ismert oka a reaktív trombocitózisnak (170). A megnövekedett vérlemezkeszámnak általában nincs klinikai tünete. Ennek ellenére a magasabb vérlemezkeszám a malignus kórképek ismert tromboembóliás kockázati tényezője (171).

Állatkísérlet alapján a tartós vérszegénység néhány héten belül trombocitózist okoz (172). A vérlemezkeszám emelkedés a hemopoetikus növekedési faktoroktól, különösen a TPO-tól független volt. Magát a mechanizmust, ami emeli a trombocitaszámot nem sikerült azonosítani. Az emelkedett vérlemezkeszám származhat fokozott termelésből, de származhat a lépből való megnövekedett felszabadulásból vagy a trombociták megnövekedett túléléséből.

Az irodalomban jelenleg vita folyik arról, hogy az eritropoetin (EPO) közvetlenül serkenti-e a vérlemezke termelést. Az ismert, hogy in vivo (173) és a megakariocita proliferációt serkentő citokineken (174) keresztül in vitro emeli a trombocitaszámot. Azonban az EPO önmagában csak nagyon kis mértékben fokozza a megakariociták működését (175), az érett megakariociták elvesztik az EPO receptorukat (176). Ezen kívül az emelkedett EPO szint rosszul korrelál a magasabb vérlemezkeszámmal (177). A vashiány indukálta trombocitózis megoldódik vas adására, még akkor is, ha a beteg eritropoézist serkentő készítményt kap (178). Valójában számos szerző azt feltételezi, hogy az EPO-indukálta trombocitózist inkább a funkcionális vashiány okozza, mint az EPO megakariopoézisre kifejtett közvetlen hatása (179).

Statisztikai számításaim szerint a trombocitózis prediktív értéke független volt az anémiától.

Az eredményeket befolyásolhatta volna a betegek véralvadásgátló kezelése. A vérlemezke funkciót gátló szerek jelentősége folyamatosan nő a klinikai gyakorlatban, e gyógyszereket széles körben alkalmazzák a vénás tromboembóliás megbetegedések kezelésére. Napjainkra elfogadott, hogy az aszpirin kedvező hatású az tromboembóliás szövődmények másodlagos megelőzésében.

Az aszpirin a vérlemezke ciklooxigenáz enzimének gátlószere, amelynek hatása révén csökken a vérlemezkek tromboxán A₂ termelése. Egyetlen aszpirin dózist követően a vérlemezke-funkció zavara 7-10 napig, azaz a vérlemezkek életidejéig tart.

Az aszpirin hatóanyagának, az acetil-szalicilsavnak a rákmegelőző és -kezelő hatása már az 1980-as évek vége óta kutatások tárgyát képezi, amikor is ausztrál szakértők kimutatták, hogy rendszeres szedőinél alacsonyabb a vastagbélrák kockázata. Azóta összefüggésbe hozták a nyelőcső- és a prosztaták veszélyének csökkenésével is. Rothwell és munkacsoportja egy 20 éves követéses tanulmányban igazolta, hogy a nagy dózisú aszpirin 5 éves szedése mintegy 30 százalékkal csökkentette a kolorektális rák gyakoriságát. A nagy dózisnak azonban vérzéses szövődményei lehetnek, viszont a kis adag alkalmazásának jó hatását is igazolták. Az általuk végzett vizsgálatban az átlagosan 6 évig szedett aszpirin mintegy negyedével csökkentette a vastagbélrák előfordulását a 18,3 éves medián követési idő alatt (HR: 0,76). Emellett a rák halálzásának kockázata is mintegy harmadával csökkent (HR: 0,65). Ezzel szemben az aszpirinszedés semmilyen hatást nem gyakorolt sem a végbélrák előfordulására, sem a halálzására (HR: 0,90, illetve 0,80). Ennek ellenére a szerzők szerint az aszpirin alkalmazásából fakadó előny annál nagyobb lett, minél hosszabb ideje szedte a személy a gyógyszert – nagyon tartós szedés esetén a proximális kolon rákjának gyakorisága 70 százalékkal csökkent, és kisebb lett a végbélráké is. Amikor megnézték, hogy a vastagbél mely szakaszaiban csökkent a rák gyakorisága, akkor kiderült, hogy az aszpirin kizárólag a vastagbél proximális szakaszán volt jótékony hatású (HR: 0,45), a vastagbél disztális részére és a végbélre nem hatott. Ugyanez igazolódott a vastagbélrákból eredő halálzás esetében is: a proximális vastagbélrák eredetű halálzás jelentősen csökkent (HR:0,34) aszpirin hatására (180).

Az általam vizsgált betegek közül a műtét előtti egy hónapban senki sem szedett aszpirint vagy más antikoaguláns gyógyszert.

Tumoros betegeknél fokozott (a becslések szerint 15%-os) a vénás tromboembóliás megbetegedések előfordulása. Ezt a gyakoriságot tovább fokozzák a sebészeti beavatkozások, illetve egyes gyógyszerek, legújabbán a thalidomid. Vénás tromboembólia a legnagyobb gyakorisággal a petefészek, az agy, a hasnyálmirigy és a vastagbél daganatainál fordul elő.

A vizsgált betegek közül senkinél sem alakult ki a perioperatív időszakban tromboembóliás szövödmény. A koagulációs paraméterek vizsgálatát nem tudtam elvégezni, mert csak kevés betegnél állt rendelkezésemre ilyen adat.

A rektum alsó kétharmadában jelentkező daganatban szenvedő betegek kaptak neoadjuváns kemoirradiációt. A neoadjuváns kezeléseket után általában hat héttel történtek a műtétek. A betegek többsége 5-fluorouracil kezelést kapott. Bár vannak arra utaló irodalmi adatok, hogy az 5-fluorouracil befolyásolja a trombocitaszámot (181, 182), feltételezhetően a kezelés és a műtét között eltelt hosszabb idő miatt nem észleltem különbséget a kezelt és a nem kezelt betegek között.

Nem teljesen egyértelmű, hogyan is befolyásolják a trombociták a daganat kialakulását: felmerült, hogy az általuk szekretált proangiogenikus és tumor-növekedési faktoroknak alapvető szerepük van ebben a folyamatban, mikropartikulumok felszabadulása révén az inváziós képességet fokozzák, valamint a keringő daganatsejt körül mintegy burkot képezve gátolják annak felismerhetőségét. Ez a felsorolás messze nem teljes, további vizsgálatok szükségesek, hogy a folyamat részletei ismertek legyenek. A legígéretesebb jelátvitelt a közelmúltban a petefészek rákokban írták le (83). Az elmélet szerint a petefészekrák sejtjei interleukin-6-ot szecernálnak, ami stimulálja a máj trombopoietin elválasztását. A trombopoietin hatására fokozódik a csontvelőben a trombocita termelődés, ami trombocitózist okoz. Ez a jelátviteli útvonal feltehetően nem csak a petefészekrákokban működik, mivel ugyancsak magasabb interleukin-6 szinteket írtak le gasztrointesztinális (73), vesesejtes (74), prosztata- (75) és tüdőtumorban (77), valamint Kaposi-szarkómában (78).

Az IL-6 viszont szerepet játszik a természetes immunitásban, a gyulladással kapcsolatos folyamatok egyik központi résztvevője. Szintje változhat a gyulladások mértéke szerint. Az IL-6 a mononukleáris fagociták mellett egyes endotélsejtek, fibroblasztok és az aktivált T-sejtek terméke. A vérben keringő IL-6 mennyiségének közel 35%-át a zsírszövet termeli, azonban nincs egyértelmű adat arról, hogy a szintje változik-e az elhízott betegekben (183).

A fentiek alapján a trombocitózis és a szolid tumorok patomechanizmusa nincs egyértelműen felderítve. Különböző hipotézisek születtek arra, hogy miért található magasabb vérlemezkeszám daganatos betegekben, azonban megnyugtató magyarázat ez idáig nem született.

Vizsgálatom egyik célja az volt, hogy választ találjak arra kérdésre, hogy a trombocitózis és tumorok között ok-okozati kapcsolat áll-e fenn.

Vizsgálataimmal azt találtam, hogy a primer tumor műtéti eltávolítása utáni trombocitaszám szignifikánsan csökken a műtét előttihez képest. Tehát a daganat eltávolítása után azonnal esik a vérlemezkeszám. Ezzel indirekt módon bebizonyítottam, hogy a primer tumor és a trombocitaszám között ok-okozati kapcsolat van.

A megakariopoezist fokozhatja a gyulladás (ezért zártam ki az összes gyulladással rendelkező beteget a vizsgálatból). Úgy gondolom, hogy egy hónappal a műtét után már a sebgyógyulásokhoz szükséges fiziológiás gyulladások lecsengenek, de önkritikusan el kell mondanom, hogy ezt alátámasztó irodalmi adatot nem találtam.

Annak ellenére, hogy a műtétet követően esik a trombocitaszám, a daganatos túlélést előrejelző képessége megmaradt. Sőt, a posztoperatív trombocitózis erősebb prediktív faktornak bizonyult, mint a preoperatív. Az alacsonyabb műtét utáni vérlemezkeszámok prediktív hatása tartós lehet, hiszen az operáció utáni első hónap mellett a második hónapban is ezt az eredményt kaptam.

Mikor nemek alapján vizsgáltam a betegcsoportot, mind a pre-, mind a posztoperatív trombocitózis esetén nagyobb relatív házárdot találtam férfiaknál, mint nőknél. Ennek részben az lehet az oka, hogy nőknél általában magasabb trombocitaszámot észleltem, ami befolyásolhatja a vérlemezkek prediktív értékét.

Megfigyelések szerint a pubertás után a nőknél magasabb a vérlemezkeszám (184). Ezt részben összefüggésbe hozzák a menstruáló nők alacsonyabb vas szintjével. A kialakuló mérsékelt vashiány köztudottan serkenti a trombocita termelést (185). A két nem közötti trombocitaszám különbség azonban idős korban is fennáll, ami a hormonális tényezők szerepére utalhat. Egereken végzett in vitro és in vivo vizsgálatok eredményei alapján összefüggést mutattak ki az ösztrogén és a vérlemezke képződés között (186), humán vizsgálati eredmények azonban nem állnak rendelkezésre. Az ösztrogén alapú hormonterápiák, így az orális fogamzásgátlók és a hormonpótló kezelések 2-6-szorosára növelik a trombózis kockázatát (187). Az ösztrogénterápia, különösen a nagy dózisú kezelés hatására emelkedik a II., a VII., a VIII., a IX. és a X. véralvadási faktor fehérjék plazmaszintje, ugyanakkor csökken az antitrombin és a

plazminogénaktivátor érfalak vonatkozásában mérhető koncentrációja. A nagy dózisú ösztrogénterápiában és a teljes dózisú ösztrogént tartalmazó fogamzásgátló kezelésben részesülő nőknél nagy gyakorisággal fordul elő posztoperatív vénás trombózis. Gangat és mtsai orális fogamzásgátlókat szedő esszenciális trombocitóriában szenvedő nőknél a trombózis rizikójának fokozódását észlelték (188).

Tehát annak az eredményemnek a hátterében, mely szerint CRC-ben a nőknél mind a pre-, mind az 1 és 2 hónapos posztoperatív trombocitózisnak rosszabb a túlélést előrejelző képessége, a két nem közötti eltérő vérlemezkeszámok állhatnak. A posztmenopauza után a nőknél észlelt magasabb trombocitaszámok felvethetik a hormonális tényezők szerepét a tumor indukálta trombopoezis folyamatában.

Megvizsgáltam a daganat lokalizációjának szerepét a trombocitózis és a túlélés szempontjából. A kolonból kialakuló daganatok esetében szignifikánsan magasabb preoperatív trombocitaszámot észleltem, mint a rektumból kiinduló daganatokban. A rektum tumorban szenvedő betegeknek jobb volt a teljes túlélési idő aránya is, szemben a kohorsz többi betegével.

Mivel a vastagbél és a végbél anatómiailag kapcsolódik, ezért a daganatos betegségeiket lényegében ugyanannak a kórképnek tekintik. Azonban a két bélszakasz eltérően reagál a különféle kezelésekre, a végbélrákoknál sokkal nagyobb arányban jelentkezik lokális recidíva (189). A kolon és a rektum közötti különbség részben eltérő embrionális eredetük, részben különböző karcinogenetikus mechanizmusaik, és részben a rákjaik eltérő molekuláris és genetikai tulajdonságai miatt áll fenn. Az epigenetikus és genetikai eltérés a vastagbél és a végbél tumorok között sokrétű. A két anatómiai lokalizációban különbséget találtak az mRNS és a miRNS expressziója között (190). Kolon rákokban a BRAF, CTNNB1, PIK3R1 és SRC mutációk gyakoribbak, míg végbélrákoknál az APC, ERBB2, STK11 és TP53 mutációi fordulnak elő nagyobb arányban (191). Ezek az eredmények arra utalnak, hogy a két lokalizációban különböző mechanizmusok állnak a daganat kialakulásának hátterében.

Saját eredményeim alapján a kolorektális tumorokat a trombocitózis, mint prediktív faktor vonatkozásában sem lehet egységesen tekinteni.

A daganat mérete és a műtét előtti trombocitaszám között is összefüggést találtam, ami indirekt módon szintén utalhat a primer tumor oki szerepére a

trombocitózis vonatkozásában. Azonban a tumor mérete nem tartalmaz elég információt, hogy jó prognosztikai marker lehessen.

Összefoglalva a preoperatív trombocitózist olyan hasznos mutatóként kell értékelni, mely felhasználható a CRC-s és az mCRC-s betegek posztoperatív prognózisának becslésében. Feltételezhető, hogy a trombocitaszint független előrejelzője lehet az OS-nek és a DFS-nek. A műtét előtti trombocitaszám tumor markerekkel (CEA, CA199, CA 724, és CA 125) kombinálva egyszerű és költséghatékony, így praktikus prognosztikai mutatója lehet a CRC-nek.

A daganatos kórképekben észlelhető trombocitózisra azonban nem csak prognosztikai faktorként lehet tekinteni. A trombociták gátlásával (62) vagy depléciójával (61) elért csökkent tumor metasztatizációra állatkísérleti bizonyítékok már rendelkezésre állnak. Trombocita deplécióban lévő állatokban a trombociták infúziója helyreállította az intravénásan beadott tumorsejtek áttétképző képességét (88). Bár ezeknek az összefüggéseknek a funkcionális magyarázata még várat magára, előfordulhat, hogy a trombocitózis terápiás célponttá válik a daganatok elleni küzdelemben. Ez azonban jelenleg még részemről nem más, csak egy hipotézis.

7.2 A trombocitózis és a trombocita-limfocita arány, mint prediktív faktor összehasonlítása

Az utóbbi években számos jelentős lépés történt a tumorok kezelésével kapcsolatban, azonban a daganatos betegek sebészeti, onkológiai vagy palliatív kezelése jelenleg is kihívást jelent. A daganatok kórjósolata döntően és alapvetően a tumor stádiumán alapul. Erőteljes törekvés van a TNM stádiumok finomításával kapcsolatban.

Az elmúlt évtizedekben egyre nyilvánvalóbbá vált, hogy számos daganatos kórképben a tumor okozta gyulladás kulcsfontosságú meghatározója a betegség progressziójának és a túlélésnek (140). A daganat által kiváltott gyulladásos válasz a proinflammatorikus citokinek jelenlétével függ össze, amely leukocitózist, a neutrofil granulociták számának emelkedését és egyéb mediátorok felszabadulását idézi elő. A citokinek hatására stimulálódik a fagocitózis, károsodik a sejtek DNS-e, gátlódik az apoptózis, a daganat környezetében angiogenezis indukálódik. Végül e folyamatok

összessége a daganat növekedését, fejlődését és metasztázisképződést eredményez (192).

A szervezet immunológiai válaszát figyelembe véve több tumor prognosztikai teszt készült. A közelmúltban egyre többen hangsúlyozzák a neutrofil/limfocita arány, a C-reaktív protein és a szérum albumin szint jelentőségét a tumor prognózis előrejelzésére (193). Valamennyi érték könnyen mérhető laboratóriumi paraméter.

A CRP és a szérum albumin arányán alapuló módosított Glasgow prognosztikai pontszám validált, megbízható prognosztikai mérőszám (194).

A neutrofil granulociták funkciója az, hogy megvédje a szervezetet a kórokozóktól, segítse a sebgyógyulást. A behatoló kórokozók gyulladáshoz vezetnek, melyek aktiválják a neutrofileket. A neutrofil granulociták bekebelezik és citotoxikus anyagok segítségével megsemmisítik a mikroorganizmusokat. Az aktivált neutrofilek proteázokat bocsátanak az extracelluláris térbe, mely által károsítják a gazdaszervezetet. Emellett citokineket, kemokineket termelnek, melyek megváltoztatják a szervezet immunválaszát.

Többen beszámoltak arról is, hogy a neutrofilek ténylegesen elősegíthetik a daganatnövekedést és a metasztázis képződést, illetve gátolhatják a limfocita aktivitást, és ezzel csökkenthetik a daganatellenes immunválaszt. Ezen megfigyelések alapján alkották meg a neutrofil/limfocita arányt. Az NLR prognosztikai értékét többféle tumorban kimutatták (195, 196).

Az utóbbi időben egyre többen vizsgálják a trombocita/limfocita arány prognosztikai értékét (197). Az irodalomban néhány cikk található (197, 198), amelyben a preoperatív PLR-nek prediktív ereje van a túlélés előrejelzésében bizonyos daganatok esetén. Petefészek és hasnyálmirigy daganatban vizsgálták a szerepét, és főleg NLR-rel hasonlították össze, melyről számos szerző állította, hogy a daganat hosszú távú viselkedését előrejelzi (197-199). Található összehasonlítás Glasgow prognosztikai pontszámmal is. Wang és munkatársai a C-reaktív protein és az albumin kombinációját hasonlították össze az NLR-rel és a PLR-rel 324 gyomorrákos beteg túlélésénél. Megállapították, hogy kizárólag a Glasgow prognosztikai pontszám volt prediktív a DFS és az OS vonatkozásában, az NLR és a PLR nem (200).

Vizsgálatunk célja az volt, hogy megállapítsuk a trombocitózis és a PLR relatív értékét a CRC prognózisa tekintetében. A vizsgálat kiterjesztéseként a májajtatásban

szenvető betegek adatait összevettük a lokalizált CRC-s betegek adataival. Bár a PLR egyváltozós elemzése szignifikáns különbségeket mutatott a CRC csoportban (azonban az mCRC csoportban nem), a többváltozós elemzés nem igazolta a PLR statisztikailag szignifikáns prognosztikus értékét egyik csoportban sem. Fontos azonban megjegyezni, hogy az mCRC csoportban a trombocitózisos betegek száma alacsony volt, ami csökkenti az eredmények bizonyosságát az mCRC-re vonatkozóan.

Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy a PLR nem mutat semmilyen előnyt a vérlemezkeszámhoz képest a betegek túlélését tekintve a CRC és az mCRC diagnózisának felállítását követően.

8. KÖVETKEZTETÉSEK

Következőkben pontokba szedve foglalom össze dolgozatom új megállapításait.

A trombocitózis és a trombocita-limfocita arány, mint prediktív faktorok összehasonlításának eredményeit az alábbiakban foglalom össze:

I. A preoperatív trombocitaszám jól használható prognosztikai faktor CRC-ben és mCRC-ben. Ezeknél a tumoroknál a vérlemezkeszám az OS és a DFS független prognosztikai markere.

A vérlemezkeszám a műtét előtti rutin laboratóriumi vizsgálat része, olcsó, könnyen hozzáférhető. Korábban számos szerző igazolta prediktív szerepét különféle szolid tumoros beteg túlélésében és áttétképződési hajlamában. Vastag- és végbél tumorokban is igazolták már a tumoros kimenetelt előrejelző képességét, azonban én nagy esetszámú, különféle stádiumú betegnél igazoltam ezt. A vérlemezkeszámok prognosztikai képességét a kolorektális daganatok máj metasztázisaiban is meghatároztam, így eredményeim a legalacsonyabb stádiumtól a távoli áttéig ölelte fel a kórképet.

II. A PLR nem mutat semmilyen előnyt a vérlemezkeszámhoz képest a betegek túlélését tekintve a CRC és az mCRC diagnózisának felállítását követően.

Az emelkedett trombocita/limfocita arányt összefüggésbe hozták a különféle daganatok szerény prognózisával. Céлом annak vizsgálata volt, hogy a műtét előtti PLR megbízhatóbb prognosztikai faktor-e kolorektális tumorokban és a kolorektális tumorok májáttéteiben, mint a trombocitaszám? Azonban a többváltozós vizsgálattal a PLR-nek egyik csoportban sem volt prognosztikai értéke, így eredményeim alapján CRC-ben és mCRC-ben a PLR-nek nincs semmilyen előnye a trombocitózishoz képest a túlélés vonatkozásában.

Kolorektális tumorokban a paraneoplasztikus trombocitózis vizsgálata során megállapítottam:

I. A primer tumor műtéti eltávolítása előtti trombocitaszám a műtét után szignifikánsan csökken.

Ismert tény, hogy a trombocitózis a különféle szolid tumorokban szerényebb prognózissal jár. A magasabb vérlemezkeszám és a daganat kapcsolatának patomechanizmusa azonban még nem tisztázott, több hipotézis is felvetődött. Vizsgálatom arra irányult, hogy fennáll-e ok-okozati kapcsolat a primer tumor és a trombocitózis között. A kérdés tisztázása nagyon fontos, ugyanis ha ez az ok-okozati összefüggés fennáll, akkor a trombocitózis csökkentésével remélhetőleg lassíthatjuk az áttétképződést, és javíthatjuk a tumoros betegek életkilátásait. Azzal, hogy tumor eltávolításával szignifikánsan esik a trombocitaszám, indirekt módon igazoltam, hogy a vérlemezkeszám és a daganat között ok-okozati kapcsolat van.

II. A posztoperatív trombocitaszám csökkenés mind a műtét utáni első, mind a második hónapban kimutatható.

A műtét előtti értékhez képest a posztoperatív időszakban észlelt vérlemezkeszám esés nem pillanatnyi. Tartós trombocitaszám változásról a vizsgálatom rövidsége miatt nem tudok beszámolni, azonban mind az első, mind a második műtét utáni hónapban csökken a vérlemezkeszám a preoperatív szintekhez képest.

III. Mind a műtét utáni első, mind a második hónapban prediktív a trombocitózis a CRC-s betegek túlélése vonatkozásában.

Bár a preoperatív szintekhez képest esik a posztoperatív vérlemezkeszám, a trombocitózis a túlélés vonatkozásában prediktív marad. A műtét előtti és utáni trombocitózist összehasonlítva az utóbbi prediktív értéke még nagyobbnak bizonyult. Mindez arra utal, hogy a posztoperatív trombocitaszám többlet információt adhat a teljes túlélés előrejelzése szempontjából. A jelenség okára egyelőre nem találtam magyarázatot, ez egy újabb vizsgálat témája lehet.

IV. CRC-ben a nőknél mind a pre-, mind a posztoperatív trombocitózisnak rosszabb volt a túlélést előrejelző képessége a férfiakkal szemben.

Ismert tény, hogy a nőknél általában magasabb vérlemezkeszámokat lehet mérni, mint a férfiaknál. A háttérben fertilis korban a menstruáció okozta rendszeres vashiány okozta reaktív trombopoezis állhat. Azonban a menopauza után is magasabb a nők átlagos vérlemezkeszáma, mint a férfiaké, amit méréseimmel én is igazoltam. Az eredmények felvetik a trombocitózis és a női nemi hormonok kapcsolatát, ami újabb vizsgálat témája lehet.

V. A kolonból kiinduló daganatok esetében szignifikánsan magasabb preoperatív trombocitaszámok észlelhetők, mint a rektum tumorok esetében.

A kolorektális tumorokat a klinikai köztudat egységes kórképként tartja számon, azonban a daganatok viselkedése, terápiákra való reagálása eltérő. Molekuláris genetikai szinten egyértelmű, hogy mivel a két anatómiai lokalizációban számos mutációban különbséget találtak, a kolon és a rektum tumorokat külön kell választanunk. Vizsgálatomban a kolonból kiinduló daganatok esetében szignifikánsan magasabb preoperatív trombocitaszámot észleltem, mint a rektumból kiinduló daganatokban. A rektum tumorban szenvedő betegeknek jobb volt a teljes túlélési idő aránya is, szemben a kohorsz többi betegével. A megfigyelés trombocitózis vonatkozásában is mutatja az eltérő lokalizációk eltérő viselkedését. Eredményem felveti, hogy más tumorok, más lokalizációk esetén is eltérő trombocitaszámok lehetnek. Ennek vizsgálata is érdekes további kutatási téma lehet.

VI. A daganat mérete, ami a tumor legnagyobb kiterjedését jelentette, összefüggésben van a preoperatív trombocitaszámmal. A tumor mérete azonban nem tartalmazott elég információt, hogy jó prognosztikai marker lehessen.

Kutatásomban eredetileg a trombocitózis és a tumorok közötti kapcsolat patomechanizmusának felderítését tűztem ki célul. Úgy gondolom, hogy fontos

megállapításokat tettem, de a patomechanizmus megfejtéséhez nem jutottam közelebb. A legfontosabb eredményemnek azonban azt tartom, hogy a vizsgálataim újabb kutatási irányvonalaknak adhatják meg az alapot.

9. ÖSSZEFOGLALÁS

Kutatásom során kolorektális tumorban, valamint kolorektális tumor májajátékában szenvedő betegeknél hasonlítottam össze a preoperatív trombocitaszám és a trombocita-limfocita arány prediktív értékét. Retrospektív módon különféle stádiumú betegek rutin laboratóriumi leleteiből vett értékeket vizsgáltam. Az eredményeket hosszú távú követési adatokkal együtt analizáltam. Azt találtam, hogy a preoperatív trombocitaszám jól használható prognosztikai faktor CRC-ben és mCRC-ben. Ezeknél a tumoroknál a vérlemezkeszám az OS és a DFS független prognosztikai markere. A PLR azonban nem mutat semmilyen előnyt a vérlemezkeszámhoz képest a betegek túlélését tekintve a CRC és az mCRC diagnózisának felállítását követően. A szolid tumorok és a trombocitózis kapcsolatának vizsgálata az utóbbi időben került a kutatások célkeresztjébe. Több hipotézis született a trombocitózis paraneoplasztikus kialakulásának mechanizmusára, azonban a primer tumor és a trombocitózis közötti oki kapcsolatot még nem vizsgálták. Kutatásommal igazoltam, hogy a primer kolorektális tumornak oki szerepe van a trombocitózis kialakításában, hiszen a daganat eltávolításával csökkent a műtét utáni trombocitaszám. A műtét után 1 és 2 hónappal vizsgált trombocitózis ugyanolyan jó prediktív faktor a túlélés vonatkozásában, mint a műtét előtti. Igazoltam, hogy a primer tumor esetében a trombocitózis mértéke függ a nemtől. A férfiakhoz képest a nőknél rosszabb mind a műtét előtti, mind a műtét utáni trombocitózis túlélést előrejelző képessége kolorektális tumorokban. Az eredmények felvetik a trombocitózis és a női nemi hormonok kapcsolatát. Eltérést találtam a kolorektális tumorok lokalizációja alapján. A kolonból kiinduló daganatoknál magasabb műtét előtti vérlemezkeszámok észlelhetők, mint a rektum tumoroknál. A különböző elhelyezkedésű daganatok génexpressziós és mutációs profiljainak és az emelkedett trombocitaszámoknak esetleges összefüggéseit jövőbeli kutatások deríthetik ki. Reményeim szerint eredményeim új megközelítést hoznak a vastag- és végbéldaganatok és a trombocitózis kapcsolatának megértésében. Ezekben a tumorokban pontosítani tudtam a trombocitózis, mint prediktív faktor jelentőségét. Vizsgálataim olyan további kutatásoknak adhatják meg az alapjait, melyek során új terápiás célpontot lehet azonosítani.

10. SUMMARY

In this study the predictive value of preoperative platelet count and platelet-lymphocyte ratio (PLR) were compared in patients with CRC and colorectal liver metastasis (mCRC). Standard laboratory findings were evaluated retrospectively in patients with different stages of the disease. I analyzed the findings along with long-term follow-up data. I found that preoperative platelet count is a good prognostic marker both in CRC and mCRC. Platelet count is the independent prognostic factor for overall survival (OS) and disease-free survival (DFS) in these tumors. However, PLR does not show any benefit over the platelet count regarding the patients' survival following the diagnosis of CRC and mCRC. The correlation between solid tumors and thrombocytosis has been evaluated more intensively in recent years. Several hypotheses were proposed for the mechanism of the paraneoplastic development of thrombocytosis, however, no causal relationship has been examined so far between the primary tumor and thrombocytosis. I could confirm with my evaluations that primary colorectal cancer has causal role in the development of thrombocytosis, as the postoperative platelet count dropped after the tumor was removed. Thrombocytosis evaluated 1 and 2 months postoperatively are as good predictive factors for survival as the preoperative value. I have also shown that thrombocytosis depends on the gender in case of the primary tumor. In colorectal cancer the predictive power of both the preoperative and the postoperative thrombocytosis is worse in women than in men. This finding suggests that there is a relationship between thrombocytosis and female sex hormones. I found a difference regarding the localization of the colorectal cancer. Higher preoperative platelet count could be observed in colon-derived tumors than in rectal tumors. The possible correlation of the gene expression and mutation profile of tumors with different localization and the elevated platelet count may be elucidated by further studies. I hope that my findings will bring a new perspective in our understanding of the relationship of colorectal cancer and thrombocytosis. The importance of thrombocytosis as predictive factor could be refined in these tumor types. My work may serve as basis for further studies that can identify a new therapeutic target.

11. IRODALOMJEGYZÉK

1. Kanavos P, Schurer W.(2010) The dynamics of colorectal cancer management in 17 countries. *Eur J Health Econ*,10 Suppl 1: S115-129.
2. Tompa A.(2011) Daganatos betegségek előfordulása, a hazai és nemzetközi helyzet ismertetése. *Magy Tud*,11: 1333-1345.
3. Fearon ER, Vogelstein B.(1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*,61: 759-767.
4. Soreide K, Nedrebo BS, Knapp JC, Glomsaker TB, Soreide JA, Korner H.(2009) Evolving molecular classification by genomic and proteomic biomarkers in colorectal cancer: potential implications for the surgical oncologist. *Surg Oncol*,18: 31-50.
5. Kewenter J, Ahlman H, Hulten L.(1978) Cancer risk in extensive ulcerative colitis. *Ann Surg*,188: 824-828.
6. Karlinger K, Gyorke T, Mako E, Mester A, Tarjan Z.(2000) The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*,35: 154-167.
7. Kemp Z, Thirlwell C, Sieber O, Silver A, Tomlinson I.(2004) An update on the genetics of colorectal cancer. *Hum Mol Genet*,13 Spec No 2: R177-185.
8. Key TJ, Fraser GE, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, McPherson K.(1999) Mortality in vegetarians and nonvegetarians: detailed findings from a collaborative analysis of 5 prospective studies. *Am J Clin Nutr*,70: 516S-524S.
9. Singh PN, Fraser GE.(1998) Dietary risk factors for colon cancer in a low-risk population. *Am J Epidemiol*,148: 761-774.
10. Howe GR, Aronson KJ, Benito E, Castelleto R, Cornee J, Duffy S, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA, Kune S, Lee HP, Lee M, Miller AB, Peters RK, Potter JD, Riboli E, Slattery ML, Trichopoulos D, Tuyns A, Tzonou A, Watson LF, Whittemore AS, Shu Z. (1997) The relationship between dietary fat intake and risk of colorectal cancer: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *Cancer Causes Control*,8: 215-228.

11. Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillen-Rodriguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, Reid ME, Ritenbaugh C, Vargas PA, Bhattacharyya AB, Earnest DL, Sampliner RE.(2000) Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. *N Engl J Med*,342: 1156-1162.
12. Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney J, Willett WC.(1994) A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in U.S. men. *J Natl Cancer Inst*,86: 183-191.
13. Accolla RS, Carrel S, Mach JP.(1980) Monoclonal antibodies specific for carcinoembryonic antigen and produced by two hybrid cell lines. *Proc Natl Acad Sci U S A*,77: 563-566.
14. Kahlenberg MS, Sullivan JM, Witmer DD, Petrelli NJ.(2003) Molecular prognostics in colorectal cancer. *Surg Oncol*,12: 173-186.
15. McArdle CS, Hole DJ.(2002) Outcome following surgery for colorectal cancer: analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. *Br J Cancer*,86: 331-335.
16. Radley JM, Haller CJ.(1982) The demarcation membrane system of the megakaryocyte: a misnomer? *Blood*,60: 213-219.
17. Kaushansky K.(2009) Determinants of platelet number and regulation of thrombopoiesis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 147-152.
18. Batár P. A thrombocyták szerepe a haemostasisban. In: Boda Z (ed. *Thrombosis és vérzékenység. Medicina*,Budapest 2006: 25-27.
19. Italiano JE, Jr., Shivdasani RA.(2003) Megakaryocytes and beyond: the birth of platelets. *J Thromb Haemost*,1: 1174-1182.
20. Schulze H, Shivdasani RA.(2005) Mechanisms of thrombopoiesis. *J Thromb Haemost*,3: 1717-1724.
21. Battinelli EM, Hartwig JH, Italiano JE, Jr.(2007) Delivering new insight into the biology of megakaryopoiesis and thrombopoiesis. *Curr Opin Hematol*,14: 419-426.
22. Kelemen E, Cserhati I, Tanos B.(1958) Demonstration and some properties of human thrombopoietin in thrombocythaemic sera. *Acta Haematol*,20: 350-355.

23. Qian S, Fu F, Li W, Chen Q, de Sauvage FJ.(1998) Primary role of the liver in thrombopoietin production shown by tissue-specific knockout. *Blood*,92: 2189-2191.
24. Moliterno AR, Hankins WD, Spivak JL.(1998) Impaired expression of the thrombopoietin receptor by platelets from patients with polycythemia vera. *N Engl J Med*,338: 572-580.
25. Kaushansky K.(2006) Lineage-specific hematopoietic growth factors. *N Engl J Med*,354: 2034-2045.
26. Zhan H, Spivak JL.(2009) The diagnosis and management of polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis in the JAK2 V617F era. *Clin Adv Hematol Oncol*,7: 334-342.
27. Tsukamoto N, Morita K, Maehara T, Okamoto K, Sakai H, Karasawa M, Naruse T, Omine M.(1994) Clonality in chronic myeloproliferative disorders defined by X-chromosome linked probes: demonstration of heterogeneity in lineage involvement. *Br J Haematol*,86: 253-258.
28. Komatsu N, Suda T, Sakata Y, Eguchi M, Kaji K, Saito M, Miura Y.(1986) Megakaryocytopoiesis in vitro of patients with essential thrombocythaemia: effect of plasma and serum on megakaryocytic colony formation. *Br J Haematol*,64: 241-252.
29. Hellmann A.(2008) Myeloproliferative syndromes: diagnosis and therapeutic options. *Pol Arch Med Wewn*,118: 756-760.
30. Saha SA.(2011) Thrombocytosis in patients with polycystic ovary syndrome: reactive or culpable? *South Med J*,104: 252-253.
31. Trousseau A.(1865) Phlegmasia alba dolens. In *Clinique médicale de l'Hotel-Dieu de Paris*, ed 2 Paris, Beliere, 2: 654.
32. Riess L.(1872) Zur pathologischen Anatomie des Blutes. *Arch Anat Physiol Wissensch Med*,39: 237-249.
33. Billroth T.(1878) *Lectures on Surgical Pathology and Therapeutics: A Handbook for Students and Practitioners* London: The New Sydenham Society.
34. Levin J, Conley CL.(1964) Thrombocytosis Associated with Malignant Disease. *Arch Intern Med*,114: 497-500.

35. Gasic GJ, Gasic TB, Stewart CC.(1968) Antimetastatic effects associated with platelet reduction. *Proc Natl Acad Sci U S A*,61: 46-52.
36. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD, Karlan BY.(2004) The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*,92: 211-214.
37. Soonthornthum T, Suraseraneewong V, Kengsakol K, Wijathum K, Kasemsan P, Prommatt S.(2007) Thrombocytosis in advanced epithelial ovarian cancer. *J Med Assoc Thai*,90: 1495-1500.
38. Pedersen LM, Milman N.(1996) Prognostic significance of thrombocytosis in patients with primary lung cancer. *Eur Respir J*,9: 1826-1830.
39. Aoe K, Hiraki A, Ueoka H, Kiura K, Tabata M, Tanaka M, Tanimoto M.(2004) Thrombocytosis as a useful prognostic indicator in patients with lung cancer. *Respiration*,71: 170-173.
40. Taucher S, Salat A, Gnant M, Kwasny W, Mlineritsch B, Menzel RC, Schmid M, Smola MG, Stierer M, Tausch C, Galid A, Steger G, Jakesz R.(2003) Impact of pretreatment thrombocytosis on survival in primary breast cancer. *Thromb Haemost*,89: 1098-1106.
41. Wosnitzer M, Polland A, Hai Q, Hruby G, McKiernan J.(2011) Role of preoperative platelet level in clinical and pathological outcomes after surgery for renal cortical malignancies. *BJU Int*,108: 73-79.
42. Feng JF, Huang Y, Lu WS, Chen QX.(2013) Preoperative platelet count in esophageal squamous cell carcinoma: is it a prognostic factor? *Langenbecks Arch Surg*.
43. Heras P, Hatzopoulos A, Kritikos N, Kritikos K.(2010) Platelet count and tumor progression in gastric cancer patients. *Scand J Gastroenterol*,45: 1005-1006.
44. Brown KM, Domin C, Aranha GV, Yong S, Shoup M.(2005) Increased preoperative platelet count is associated with decreased survival after resection for adenocarcinoma of the pancreas. *Am J Surg*,189: 278-282.
45. Monreal M, Fernandez-Llamazares J, Pinol M, Julian JF, Broggi M, Escola D, Abad A.(1998) Platelet count and survival in patients with colorectal cancer--a preliminary study. *Thromb Haemost*,79: 916-918.

46. Qiu MZ, Yuan ZY, Luo HY, Ruan DY, Wang ZQ, Wang FH, Li YH, Xu RH.(2010) Impact of pretreatment hematologic profile on survival of colorectal cancer patients. *Tumour Biol*,31: 255-260.
47. Kandemir EG, Mayadagli A, Karagoz B, Bilgi O, Turken O, Yaylaci M.(2005) Prognostic significance of thrombocytosis in node-negative colon cancer. *J Int Med Res*,33: 228-235.
48. Sasaki K, Kawai K, Tsuno NH, Sunami E, Kitayama J.(2012) Impact of preoperative thrombocytosis on the survival of patients with primary colorectal cancer. *World J Surg*,36: 192-200.
49. Lin MS, Huang JX, Zhu J, Shen HZ.(2012) Elevation of platelet count in patients with colorectal cancer predicts tendency to metastases and poor prognosis. *Hepatogastroenterology*,59: 1687-1690.
50. Ikeda M, Furukawa H, Imamura H, Shimizu J, Ishida H, Masutani S, Tatsuta M, Satomi T.(2002) Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with gastric cancer. *Ann Surg Oncol*,9: 287-291.
51. Hernandez E, Heller PB, Whitney C, Diana K, Delgado G.(1994) Thrombocytosis in surgically treated stage IB squamous cell cervical carcinoma (A Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol*,55: 328-332.
52. Lavie O, Comerci G, Daras V, Bolger BS, Lopes A, Monaghan JM.(1999) Thrombocytosis in women with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*,72: 82-86.
53. Tomita M, Shimizu T, Hara M, Ayabe T, Onitsuka T.(2009) Preoperative leukocytosis, anemia and thrombocytosis are associated with poor survival in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*,29: 2687-2690.
54. Hwang SJ, Luo JC, Li CP, Chu CW, Wu JC, Lai CR, Chiang JH, Chau GY, Lui WY, Lee CC, Chang FY, Lee SD.(2004) Thrombocytosis: a paraneoplastic syndrome in patients with hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol*,10: 2472-2477.
55. Gucer F, Moser F, Tamussino K, Reich O, Haas J, Arikan G, Petru E, Winter R.(1998) Thrombocytosis as a prognostic factor in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*,70: 210-214.

56. Suppiah R, Shaheen PE, Elson P, Misbah SA, Wood L, Motzer RJ, Negrier S, Andresen SW, Bukowski RM.(2006) Thrombocytosis as a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*,107: 1793-1800.
57. Chen MH, Chang PM, Chen PM, Tzeng CH, Chu PY, Chang SY, Yang MH.(2009) Prognostic significance of a pretreatment hematologic profile in patients with head and neck cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*,135: 1783-1790.
58. Buergy D, Wenz F, Groden C, Brockmann MA.(2012) Tumor-platelet interaction in solid tumors. *Int J Cancer*,130: 2747-2760.
59. Erpenbeck L, Schon MP.(2010) Deadly allies: the fatal interplay between platelets and metastasizing cancer cells. *Blood*,115: 3427-3436.
60. Gay LJ, Felding-Habermann B.(2011) Contribution of platelets to tumour metastasis. *Nat Rev Cancer*,11: 123-134.
61. Nieswandt B, Hafner M, Echtenacher B, Mannel DN.(1999) Lysis of tumor cells by natural killer cells in mice is impeded by platelets. *Cancer Res*,59: 1295-1300.
62. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV, La Jeunesse CM, Flick MJ, Kombrinck KW, Jirouskova M, Degen JL.(2005) Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells. *Blood*,105: 178-185.
63. Yamaguchi H, Ishii E, Hayashida Y, Hirata Y, Sakai R, Miyazaki S.(1996) Mechanism of thrombocytosis in hepatoblastoma: a case report. *Pediatr Hematol Oncol*,13: 539-544.
64. Shimada Y, Kato T, Ogami K, Horie K, Kokubo A, Kudo Y, Maeda E, Sohma Y, Akahori H, Kawamura K.(1995) Production of thrombopoietin (TPO) by rat hepatocytes and hepatoma cell lines. *Exp Hematol*,23: 1388-1396.
65. Furuhashi M, Miyabe Y, Oda H.(1999) A case of thrombopoietin-producing ovarian carcinoma confirmed by immunohistochemistry. *Gynecol Oncol*,74: 278-281.
66. Dymicka-Piekarska V, Kemonia H.(2008) Thrombopoietin and reticulated platelets as thrombopoietic markers in colorectal cancer. *Thromb Res*,122: 141-143.

67. Dentelli P, Rosso A, Calvi C, Ghiringhello B, Garbarino G, Camussi G, Pegoraro L, Brizzi MF.(2004) IL-3 affects endothelial cell-mediated smooth muscle cell recruitment by increasing TGF beta activity: potential role in tumor vessel stabilization. *Oncogene*,23: 1681-1692.
68. Dentelli P, Rosso A, Garbarino G, Calvi C, Lombard E, Di Stefano P, Defilippi P, Pegoraro L, Brizzi MF.(2005) The interaction between KDR and interleukin-3 receptor (IL-3R) beta common modulates tumor neovascularization. *Oncogene*,24: 6394-6405.
69. Deans DA, Wigmore SJ, Gilmour H, Paterson-Brown S, Ross JA, Fearon KC.(2006) Elevated tumour interleukin-1beta is associated with systemic inflammation: A marker of reduced survival in gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*,95: 1568-1575.
70. Jin L, Yuan RQ, Fuchs A, Yao Y, Joseph A, Schwall R, Schnitt SJ, Guida A, Hastings HM, Andres J, Turkel G, Polverini PJ, Goldberg ID, Rosen EM.(1997) Expression of interleukin-1beta in human breast carcinoma. *Cancer*,80: 421-434.
71. Yoshida N, Ikemoto S, Narita K, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Kishimoto T, Nakatani T.(2002) Interleukin-6, tumour necrosis factor alpha and interleukin-1beta in patients with renal cell carcinoma. *Br J Cancer*,86: 1396-1400.
72. Suzuki A, Takahashi T, Nakamura K, Tsuyuoka R, Okuno Y, Enomoto T, Fukumoto M, Imura H.(1992) Thrombocytosis in patients with tumors producing colony-stimulating factor. *Blood*,80: 2052-2059.
73. De Vita F, Romano C, Orditura M, Galizia G, Martinelli E, Lieto E, Catalano G.(2001) Interleukin-6 serum level correlates with survival in advanced gastrointestinal cancer patients but is not an independent prognostic indicator. *J Interferon Cytokine Res*,21: 45-52.
74. Paule B, Belot J, Rudant C, Coulombel C, Abbou CC.(2000) The importance of IL-6 protein expression in primary human renal cell carcinoma: an immunohistochemical study. *J Clin Pathol*,53: 388-390.

75. Nakashima J, Tachibana M, Horiguchi Y, Oya M, Ohigashi T, Asakura H, Murai M.(2000) Serum interleukin 6 as a prognostic factor in patients with prostate cancer. *Clin Cancer Res*,6: 2702-2706.
76. Plante M, Rubin SC, Wong GY, Federici MG, Finstad CL, Gastl GA.(1994) Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer*,73: 1882-1888.
77. Takeuchi E, Ito M, Mori M, Yamaguchi T, Nakagawa M, Yokota S, Nishikawa H, Sakuma-Mochizuki J, Hayashi S, Ogura T.(1996) Lung cancer producing interleukin-6. *Intern Med*,35: 212-214.
78. Corbeil J, Evans LA, Vasak E, Cooper DA, Penny R.(1991) Culture and properties of cells derived from Kaposi sarcoma. *J Immunol*,146: 2972-2976.
79. Gainsford T, Roberts AW, Kimura S, Metcalf D, Dranoff G, Mulligan RC, Begley CG, Robb L, Alexander WS.(1998) Cytokine production and function in c-mpl-deficient mice: no physiologic role for interleukin-3 in residual megakaryocyte and platelet production. *Blood*,91: 2745-2752.
80. Kaser A, Brandacher G, Steurer W, Kaser S, Offner FA, Zoller H, Theurl I, Widder W, Molnar C, Ludwiczek O, Atkins MB, Mier JW, Tilg H.(2001) Interleukin-6 stimulates thrombopoiesis through thrombopoietin: role in inflammatory thrombocytosis. *Blood*,98: 2720-2725.
81. D'Hondt V, Humblet Y, Guillaume T, Baatout S, Chatelain C, Berliere M, Longueville J, Feyens AM, de Greve J, Van Oosterom A.(1995) Thrombopoietic effects and toxicity of interleukin-6 in patients with ovarian cancer before and after chemotherapy: a multicentric placebo-controlled, randomized phase Ib study. *Blood*,85: 2347-2353.
82. van Gameren MM, Willemse PH, Mulder NH, Limburg PC, Groen HJ, Vellenga E, de Vries EG.(1994) Effects of recombinant human interleukin-6 in cancer patients: a phase I-II study. *Blood*,84: 1434-1441.
83. Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford-Miller J, Rupairmoole R, Armaiz-Pena GN, Pecot CV, Coward J, Deavers MT, Vasquez HG, Urbauer D, Landen CN, Hu W, Gershenson H, Matsuo K, Shahzad MM, King ER, Tekedereli I, Ozpolat B, Ahn EH, Bond VK, Wang R, Drew AF, Gushiken F, Lamkin D, Collins K, DeGeest K, Lutgendorf SK, Chiu W,

- Lopez-Berestein G, Afshar-Kharghan V, Sood AK.(2012) Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med*,366: 610-618.
84. Liotta LA.(1992) Cancer cell invasion and metastasis. *Sci Am*,266: 54-59, 62-53.
85. Tzanakakis GN, Agarwal KC, Vezeridis MP.(1993) Prevention of human pancreatic cancer cell-induced hepatic metastasis in nude mice by dipyridamole and its analog RA-233. *Cancer*,71: 2466-2471.
86. Stoelcker B, Hafner M, Orosz P, Nieswandt B, Mannel DN.(1995) Role of adhesion molecules and platelets in TNF-induced adhesion of tumor cells to endothelial cells: implications for experimental metastasis. *J Inflamm*,46: 155-167.
87. Mahalingam M, Ugen KE, Kao KJ, Klein PA.(1988) Functional role of platelets in experimental metastasis studied with cloned murine fibrosarcoma cell variants. *Cancer Res*,48: 1460-1464.
88. Karpatkin S, Pearlstein E, Ambrogio C, Collier BS.(1988) Role of adhesive proteins in platelet tumor interaction in vitro and metastasis formation in vivo. *J Clin Invest*,81: 1012-1019.
89. Jurasz P, Alonso-Escolano D, Radomski MW.(2004) Platelet--cancer interactions: mechanisms and pharmacology of tumour cell-induced platelet aggregation. *Br J Pharmacol*,143: 819-826.
90. Placke T, Kopp HG, Salih HR.(2011) Modulation of natural killer cell anti-tumor reactivity by platelets. *J Innate Immun*,3: 374-382.
91. Gersuk GM, Westermarck B, Mohabeer AJ, Challita PM, Pattamakom S, Pattengale PK.(1991) Inhibition of human natural killer cell activity by platelet-derived growth factor (PDGF). III. Membrane binding studies and differential biological effect of recombinant PDGF isoforms. *Scand J Immunol*,33: 521-532.
92. Kopp HG, Placke T, Salih HR.(2009) Platelet-derived transforming growth factor-beta down-regulates NKG2D thereby inhibiting natural killer cell antitumor reactivity. *Cancer Res*,69: 7775-7783.

93. Kamat SG, Turner NA, Konstantopoulos K, Hellums JD, McIntire LV, Kleiman NS, Moake JL.(1997) Effects of Integrelin on platelet function in flow models of arterial thrombosis. *J Cardiovasc Pharmacol*,29: 156-163.
94. Dardik R, Kaufmann Y, Savion N, Rosenberg N, Shenkman B, Varon D.(1997) Platelets mediate tumor cell adhesion to the subendothelium under flow conditions: involvement of platelet GPIIb-IIIa and tumor cell alpha(v) integrins. *Int J Cancer*,70: 201-207.
95. Felding-Habermann B, Habermann R, Saldivar E, Ruggeri ZM.(1996) Role of beta3 integrins in melanoma cell adhesion to activated platelets under flow. *J Biol Chem*,271: 5892-5900.
96. Burdick MM, Konstantopoulos K.(2004) Platelet-induced enhancement of LS174T colon carcinoma and THP-1 monocytoid cell adhesion to vascular endothelium under flow. *Am J Physiol Cell Physiol*,287: C539-547.
97. Camerer E, Qazi AA, Duong DN, Cornelissen I, Advincula R, Coughlin SR.(2004) Platelets, protease-activated receptors, and fibrinogen in hematogenous metastasis. *Blood*,104: 397-401.
98. Algra AM, Rothwell PM.(2012) Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol*,13: 518-527.
99. Flossmann E, Rothwell PM.(2007) Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*,369: 1603-1613.
100. Samuels Y, Wang Z, Bardelli A, Silliman N, Ptak J, Szabo S, Yan H, Gazdar A, Powell SM, Riggins GJ, Willson JK, Markowitz S, Kinzler KW, Vogelstein B, Velculescu VE.(2004) High frequency of mutations of the PIK3CA gene in human cancers. *Science*,304: 554.
101. Liao X, Morikawa T, Lochhead P, Imamura Y, Kuchiba A, Yamauchi M, Nosho K, Qian ZR, Nishihara R, Meyerhardt JA, Fuchs CS, Ogino S.(2012) Prognostic role of PIK3CA mutation in colorectal cancer: cohort study and literature review. *Clin Cancer Res*,18: 2257-2268.

102. Uddin S, Ahmed M, Hussain A, Assad L, Al-Dayel F, Bavi P, Al-Kuraya KS, Munkarah A.(2010) Cyclooxygenase-2 inhibition inhibits PI3K/AKT kinase activity in epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*,126: 382-394.
103. Liao X, Lochhead P, Nishihara R, Morikawa T, Kuchiba A, Yamauchi M, Imamura Y, Qian ZR, Baba Y, Shima K, Sun R, Nosho K, Meyerhardt JA, Giovannucci E, Fuchs CS, Chan AT, Ogino S.(2012) Aspirin use, tumor PIK3CA mutation, and colorectal-cancer survival. *N Engl J Med*,367: 1596-1606.
104. Piersma SR, Broxterman HJ, Kapci M, de Haas RR, Hoekman K, Verheul HM, Jimenez CR.(2009) Proteomics of the TRAP-induced platelet releasate. *J Proteomics*,72: 91-109.
105. Wartiovaara U, Salven P, Mikkola H, Lassila R, Kaukonen J, Joukov V, Orpana A, Ristimaki A, Heikinheimo M, Joensuu H, Alitalo K, Palotie A.(1998) Peripheral blood platelets express VEGF-C and VEGF which are released during platelet activation. *Thromb Haemost*,80: 171-175.
106. Heldin CH, Westermark B, Wasteson A.(1981) Platelet-derived growth factor. Isolation by a large-scale procedure and analysis of subunit composition. *Biochem J*,193: 907-913.
107. Ben-Ezra J, Sheibani K, Hwang DL, Lev-Ran A.(1990) Megakaryocyte synthesis is the source of epidermal growth factor in human platelets. *Am J Pathol*,137: 755-759.
108. Nakamura T, Tomita Y, Hirai R, Yamaoka K, Kaji K, Ichihara A.(1985) Inhibitory effect of transforming growth factor-beta on DNA synthesis of adult rat hepatocytes in primary culture. *Biochem Biophys Res Commun*,133: 1042-1050.
109. Karey KP, Sirbasku DA.(1989) Human platelet-derived mitogens. II. Subcellular localization of insulinlike growth factor I to the alpha-granule and release in response to thrombin. *Blood*,74: 1093-1100.
110. White RR, Shan S, Rusconi CP, Shetty G, Dewhirst MW, Kontos CD, Sullenger BA.(2003) Inhibition of rat corneal angiogenesis by a nuclease-resistant RNA aptamer specific for angiopoietin-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*,100: 5028-5033.

111. Hla T.(2004) Physiological and pathological actions of sphingosine 1-phosphate. *Semin Cell Dev Biol*,15: 513-520.
112. Galt SW, Lindemann S, Allen L, Medd DJ, Falk JM, McIntyre TM, Prescott SM, Kraiss LW, Zimmerman GA, Weyrich AS.(2002) Outside-in signals delivered by matrix metalloproteinase-1 regulate platelet function. *Circ Res*,90: 1093-1099.
113. Baenziger NL, Brodie GN, Majerus PW.(1972) Isolation and properties of a thrombin-sensitive protein of human platelets. *J Biol Chem*,247: 2723-2731.
114. Folkman J, Kalluri R.(2004) Cancer without disease. *Nature*,427: 787.
115. Brill A, Elinav H, Varon D.(2004) Differential role of platelet granular mediators in angiogenesis. *Cardiovasc Res*,63: 226-235.
116. Joyce JA, Pollard JW.(2009) Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer*,9: 239-252.
117. Black K, Garrett IR, Mundy GR.(1991) Chinese hamster ovarian cells transfected with the murine interleukin-6 gene cause hypercalcemia as well as cachexia, leukocytosis and thrombocytosis in tumor-bearing nude mice. *Endocrinology*,128: 2657-2659.
118. Hilgard P.(1973) The role of blood platelets in experimental metastases. *Br J Cancer*,28: 429-435.
119. Pearlstein E, Salk PL, Yogeewaran G, Karpatkin S.(1980) Correlation between spontaneous metastatic potential, platelet-aggregating activity of cell surface extracts, and cell surface sialylation in 10 metastatic-variant derivatives of a rat renal sarcoma cell line. *Proc Natl Acad Sci U S A*,77: 4336-4339.
120. Karpatkin S, Pearlstein E, Salk PL, Yogeewaran G.(1981) Role of platelets in tumor cell metastases. *Ann N Y Acad Sci*,370: 101-118.
121. Radomski MW, Jenkins DC, Holmes L, Moncada S.(1991) Human colorectal adenocarcinoma cells: differential nitric oxide synthesis determines their ability to aggregate platelets. *Cancer Res*,51: 6073-6078.
122. Bakewell SJ, Nestor P, Prasad S, Tomasson MH, Dowland N, Mehrotra M, Scarborough R, Kanter J, Abe K, Phillips D, Weilbaeher KN.(2003) Platelet and osteoclast beta3 integrins are critical for bone metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*,100: 14205-14210.

123. Jain S, Zuka M, Liu J, Russell S, Dent J, Guerrero JA, Forsyth J, Maruszak B, Gartner TK, Felding-Habermann B, Ware J.(2007) Platelet glycoprotein Ib alpha supports experimental lung metastasis. *Proc Natl Acad Sci U S A*,104: 9024-9028.
124. Sindelar WF, Tralka TS, Ketcham AS.(1975) Electron microscopic observations on formation of pulmonary metastases. *J Surg Res*,18: 137-161.
125. Sullivan LA, Brekken RA.(2010) The VEGF family in cancer and antibody-based strategies for their inhibition. *MAbs*,2: 165-175.
126. Murohara T, Horowitz JR, Silver M, Tsurumi Y, Chen D, Sullivan A, Isner JM.(1998) Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor enhances vascular permeability via nitric oxide and prostacyclin. *Circulation*,97: 99-107.
127. Gunsilius E, Petzer A, Stockhammer G, Nussbaumer W, Schumacher P, Clausen J, Gastl G.(2000) Thrombocytes are the major source for soluble vascular endothelial growth factor in peripheral blood. *Oncology*,58: 169-174.
128. Kut C, Mac Gabhann F, Popel AS.(2007) Where is VEGF in the body? A meta-analysis of VEGF distribution in cancer. *Br J Cancer*,97: 978-985.
129. Dineen SP, Roland CL, Toombs JE, Kelher M, Silliman CC, Brekken RA, Barnett CC, Jr.(2009) The acellular fraction of stored platelets promotes tumor cell invasion. *J Surg Res*,153: 132-137.
130. Alvarez RH, Kantarjian HM, Cortes JE.(2006) Biology of platelet-derived growth factor and its involvement in disease. *Mayo Clin Proc*,81: 1241-1257.
131. Sledge GW, Jr.(2002) Vascular endothelial growth factor in breast cancer: biologic and therapeutic aspects. *Semin Oncol*,29: 104-110.
132. Wang D, Huang HJ, Kazlauskas A, Cavenee WK.(1999) Induction of vascular endothelial growth factor expression in endothelial cells by platelet-derived growth factor through the activation of phosphatidylinositol 3-kinase. *Cancer Res*,59: 1464-1472.
133. Trikha M, Zhou Z, Timar J, Raso E, Kennel M, Emmell E, Nakada MT.(2002) Multiple roles for platelet GPIIb/IIIa and alphavbeta3 integrins in tumor growth, angiogenesis, and metastasis. *Cancer Res*,62: 2824-2833.

134. Italiano JE, Jr., Richardson JL, Patel-Hett S, Battinelli E, Zaslavsky A, Short S, Ryeom S, Folkman J, Klement GL.(2008) Angiogenesis is regulated by a novel mechanism: pro- and antiangiogenic proteins are organized into separate platelet alpha granules and differentially released. *Blood*,111: 1227-1233.
135. Rhee JS, Black M, Schubert U, Fischer S, Morgenstern E, Hammes HP, Preissner KT.(2004) The functional role of blood platelet components in angiogenesis. *Thromb Haemost*,92: 394-402.
136. Nachman RL, Rafii S.(2008) Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med*,359: 1261-1270.
137. Ho-Tin-Noe B, Goerge T, Wagner DD.(2009) Platelets: guardians of tumor vasculature. *Cancer Res*,69: 5623-5626.
138. Fukumura D, Jain RK.(2007) Tumor microvasculature and microenvironment: targets for anti-angiogenesis and normalization. *Microvasc Res*,74: 72-84.
139. Colotta F, Allavena P, Sica A, Garlanda C, Mantovani A.(2009) Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis*,30: 1073-1081.
140. Hanahan D, Weinberg RA.(2011) Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*,144: 646-674.
141. Gunter MJ, Stolzenberg-Solomon R, Cross AJ, Leitzmann MF, Weinstein S, Wood RJ, Virtamo J, Taylor PR, Albanes D, Sinha R.(2006) A prospective study of serum C-reactive protein and colorectal cancer risk in men. *Cancer Res*,66: 2483-2487.
142. Glen P, Jamieson NB, McMillan DC, Carter R, Imrie CW, McKay CJ.(2006) Evaluation of an inflammation-based prognostic score in patients with inoperable pancreatic cancer. *Pancreatology*,6: 450-453.
143. Dougan M, Dranoff G.(2009) Immune therapy for cancer. *Annu Rev Immunol*,27: 83-117.
144. Vakkila J, Lotze MT.(2004) Inflammation and necrosis promote tumour growth. *Nat Rev Immunol*,4: 641-648.
145. McMillan DC, Crozier JE, Canna K, Angerson WJ, McArdle CS.(2007) Evaluation of an inflammation-based prognostic score (GPS) in patients

- undergoing resection for colon and rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*,22: 881-886.
146. Crumley AB, McMillan DC, McKernan M, Going JJ, Shearer CJ, Stuart RC.(2006) An elevated C-reactive protein concentration, prior to surgery, predicts poor cancer-specific survival in patients undergoing resection for gastro-oesophageal cancer. *Br J Cancer*,94: 1568-1571.
 147. Jamieson NB, Glen P, McMillan DC, McKay CJ, Foulis AK, Carter R, Imrie CW.(2005) Systemic inflammatory response predicts outcome in patients undergoing resection for ductal adenocarcinoma head of pancreas. *Br J Cancer*,92: 21-23.
 148. Karakiewicz PI, Hutterer GC, Trinh QD, Jeldres C, Perrotte P, Gallina A, Tostain J, Patard JJ.(2007) C-reactive protein is an informative predictor of renal cell carcinoma-specific mortality: a European study of 313 patients. *Cancer*,110: 1241-1247.
 149. Hilmy M, Campbell R, Bartlett JM, McNicol AM, Underwood MA, McMillan DC.(2006) The relationship between the systemic inflammatory response, tumour proliferative activity, T-lymphocytic infiltration and COX-2 expression and survival in patients with transitional cell carcinoma of the urinary bladder. *Br J Cancer*,95: 1234-1238.
 150. Hara M, Matsuzaki Y, Shimuzu T, Tomita M, Ayabe T, Enomoto Y, Onitsuka T.(2007) Preoperative serum C-reactive protein level in non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*,27: 3001-3004.
 151. DeNardo DG, Andreu P, Coussens LM.(2010) Interactions between lymphocytes and myeloid cells regulate pro- versus anti-tumor immunity. *Cancer Metastasis Rev*,29: 309-316.
 152. Palucka K, Ueno H, Fay J, Banchereau J.(2011) Dendritic cells and immunity against cancer. *J Intern Med*,269: 64-73.
 153. Goc J, Germain C, Vo-Bourgais TK, Lupo A, Klein C, Knockaert S, de Chaisemartin L, Ouakrim H, Becht E, Alifano M, Validire P, Remark R, Hammond SA, Cremer I, Damotte D, Fridman WH, Sautes-Fridman C, Dieu-Nosjean MC.(2013) Dendritic cells in tumor-associated tertiary lymphoid

structures license the positive prognostic value of tumor-infiltrating CD8+ T cells. *Cancer Res.*

154. Neuzillet C, de Gramont A, Tijeras-Raballand A, de Mestier L, Cros J, Faivre S, Raymond E.(2013) Perspectives of TGF-beta inhibition in pancreatic and hepatocellular carcinomas. *Oncotarget.*
155. McMillan DC.(2008) An inflammation-based prognostic score and its role in the nutrition-based management of patients with cancer. *Proc Nutr Soc,67: 257-262.*
156. McMillan DC.(2009) Systemic inflammation, nutritional status and survival in patients with cancer. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care,12: 223-226.*
157. Neal CP, Mann CD, Sutton CD, Garcea G, Ong SL, Steward WP, Dennison AR, Berry DP.(2009) Evaluation of the prognostic value of systemic inflammation and socioeconomic deprivation in patients with resectable colorectal liver metastases. *Eur J Cancer,45: 56-64.*
158. Sarraf KM, Belcher E, Raevsky E, Nicholson AG, Goldstraw P, Lim E.(2009) Neutrophil/lymphocyte ratio and its association with survival after complete resection in non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg,137: 425-428.*
159. Kishi Y, Kopetz S, Chun YS, Palavecino M, Abdalla EK, Vauthey JN.(2009) Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts survival in patients with colorectal liver metastases treated with systemic chemotherapy. *Ann Surg Oncol,16: 614-622.*
160. Gomez D, Farid S, Malik HZ, Young AL, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR.(2008) Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg,32: 1757-1762.*
161. Gomez D, Morris-Stiff G, Toogood GJ, Lodge JP, Prasad KR.(2008) Impact of systemic inflammation on outcome following resection for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Surg Oncol,97: 513-518.*
162. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, Lee K.(2009) Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother,58: 15-23.*

163. Canellos GP, Demetri GD.(1993) Myelosuppression and "conventional" chemotherapy: what price, what benefit? *J Clin Oncol*,11: 1-2.
164. Bensalah K, Leray E, Fergelot P, Rioux-Leclercq N, Tostain J, Guille F, Patard JJ.(2006) Prognostic value of thrombocytosis in renal cell carcinoma. *J Urol*,175: 859-863.
165. Hernandez E, Lavine M, Dunton CJ, Gracely E, Parker J.(1992) Poor prognosis associated with thrombocytosis in patients with cervical cancer. *Cancer*,69: 2975-2977.
166. Nyasavajjala SM, Runau F, Datta S, Annette H, Shaw AG, Lund JN.(2010) Is there a role for pre-operative thrombocytosis in the management of colorectal cancer? *Int J Surg*,8: 436-438.
167. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T, Wennauer R, Bergmann L, Heimpel H.(1999) Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Intern Med*,245: 295-300.
168. Buss DH, Cashell AW, O'Connor ML, Richards F, 2nd, Case LD.(1994) Occurrence, etiology, and clinical significance of extreme thrombocytosis: a study of 280 cases. *Am J Med*,96: 247-253.
169. Schafer AI.(2004) Thrombocytosis. *N Engl J Med*,350: 1211-1219.
170. Kulnigg-Dabsch S, Schmid W, Howaldt S, Stein J, Mickisch O, Waldhor T, Evstatiev R, Kamali H, Volf I, Gasche C.(2013) Iron deficiency generates secondary thrombocytosis and platelet activation in IBD: the randomized, controlled thromboVIT trial. *Inflamm Bowel Dis*,19: 1609-1616.
171. Simanek R, Vormittag R, Ay C, Alguel G, Dunkler D, Schwarzinger I, Steger G, Jaeger U, Zielinski C, Pabinger I.(2010) High platelet count associated with venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). *J Thromb Haemost*,8: 114-120.
172. Evstatiev R, Bukaty A, Jimenez K, Kulnigg-Dabsch S, Surman L, Schmid W, Eferl R, Lippert K, Scheiber-Mojdehkar B, Michael Kvasnicka H, Khare V, Gasche C.(2014) Iron deficiency alters megakaryopoiesis and platelet phenotype independent of thrombopoietin. *Am J Hematol*,89: 524-529.
173. Beguin Y, Loo M, R'Zik S, Sautois B, Lejeune F, Rorive G, Fillet G.(1994) Effect of recombinant human erythropoietin on platelets in patients with

- anemia of renal failure: correlation of platelet count with erythropoietic activity and iron parameters. *Eur J Haematol*,53: 265-270.
174. Broudy VC, Lin NL, Kaushansky K.(1995) Thrombopoietin (c-mpl ligand) acts synergistically with erythropoietin, stem cell factor, and interleukin-11 to enhance murine megakaryocyte colony growth and increases megakaryocyte ploidy in vitro. *Blood*,85: 1719-1726.
175. Racke FK.(2003) EPO and TPO sequences do not explain thrombocytosis in iron deficiency anemia. *J Pediatr Hematol Oncol*,25: 919; author reply 920.
176. Klimchenko O, Mori M, Distefano A, Langlois T, Larbret F, Lecluse Y, Feraud O, Vainchenker W, Norol F, Debili N.(2009) A common bipotent progenitor generates the erythroid and megakaryocyte lineages in embryonic stem cell-derived primitive hematopoiesis. *Blood*,114: 1506-1517.
177. Geddis AE, Kaushansky K.(2003) Cross-reactivity between erythropoietin and thrombopoietin at the level of Mpl does not account for the thrombocytosis seen in iron deficiency. *J Pediatr Hematol Oncol*,25: 919-920; author reply 920.
178. Kulnigg-Dabsch S, Evstatiev R, Dejaco C, Gasche C.(2012) Effect of iron therapy on platelet counts in patients with inflammatory bowel disease-associated anemia. *PLoS One*,7: e34520.
179. Dahl NV, Henry DH, Coyne DW.(2008) Thrombosis with erythropoietic stimulating agents-does iron-deficient erythropoiesis play a role? *Semin Dial*,21: 210-211.
180. Rothwell PM, Wilson M, Price JF, Belch JF, Meade TW, Mehta Z.(2012) Effect of daily aspirin on risk of cancer metastasis: a study of incident cancers during randomised controlled trials. *Lancet*,379: 1591-1601.
181. Levin J, Cocault L, Demerens C, Challier C, Pauchard M, Caen J, Souyri M.(2001) Thrombocytopenic c-mpl(-/-) mice can produce a normal level of platelets after administration of 5-fluorouracil: the effect of age on the response. *Blood*,98: 1019-1027.
182. Li X, Slayton WB.(2013) Molecular mechanisms of platelet and stem cell rebound after 5-fluorouracil treatment. *Exp Hematol*,41: 635-645 e633.

183. Rotter V, Nagaev I, Smith U.(2003) Interleukin-6 (IL-6) induces insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes and is, like IL-8 and tumor necrosis factor-alpha, overexpressed in human fat cells from insulin-resistant subjects. *J Biol Chem*,278: 45777-45784.
184. Biino G, Santimone I, Minelli C, Sorice R, Frongia B, Traglia M, Ulivi S, Di Castelnuovo A, Gogele M, Nutile T, Francavilla M, Sala C, Pirastu N, Cerletti C, Iacoviello L, Gasparini P, Toniolo D, Ciullo M, Pramstaller P, Pirastu M, de Gaetano G, Balduini CL.(2013) Age- and sex-related variations in platelet count in Italy: a proposal of reference ranges based on 40987 subjects' data. *PLoS One*,8: e54289.
185. Kadikoylu G, Yavasoglu I, Bolaman Z, Senturk T.(2006) Platelet parameters in women with iron deficiency anemia. *J Natl Med Assoc*,98: 398-402.
186. Nagata Y, Yoshikawa J, Hashimoto A, Yamamoto M, Payne AH, Todokoro K.(2003) Proplatelet formation of megakaryocytes is triggered by autocrine-synthesized estradiol. *Genes Dev*,17: 2864-2869.
187. Gomes MP, Deitcher SR.(2004) Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med*,164: 1965-1976.
188. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, Mesa RA, Tefferi A.(2006) Estrogen-based hormone therapy and thrombosis risk in women with essential thrombocythemia. *Cancer*,106: 2406-2411.
189. Manfredi S, Bouvier AM, Lepage C, Hatem C, Dancourt V, Faivre J.(2006) Incidence and patterns of recurrence after resection for cure of colonic cancer in a well defined population. *Br J Surg*,93: 1115-1122.
190. Peng HW, Slattery M, Mann RS.(2009) Transcription factor choice in the Hippo signaling pathway: homothorax and yorkie regulation of the microRNA bantam in the progenitor domain of the Drosophila eye imaginal disc. *Genes Dev*,23: 2307-2319.
191. Hong TS, Clark JW, Haigis KM.(2012) Cancers of the colon and rectum: identical or fraternal twins? *Cancer Discov*,2: 117-121.

192. McMillan DC, Canna K, McArdle CS.(2003) Systemic inflammatory response predicts survival following curative resection of colorectal cancer. *Br J Surg*,90: 215-219.
193. Nozoe T, Iguchi T, Egashira A, Adachi E, Matsukuma A, Ezaki T.(2011) Significance of modified Glasgow prognostic score as a useful indicator for prognosis of patients with gastric carcinoma. *Am J Surg*,201: 186-191.
194. McMillan DC.(2013) The systemic inflammation-based Glasgow Prognostic Score: a decade of experience in patients with cancer. *Cancer Treat Rev*,39: 534-540.
195. Clarke SJ, Chua W, Moore M, Kao S, Phan V, Tan C, Charles K, McMillan DC.(2011) Use of inflammatory markers to guide cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther*,90: 475-478.
196. Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, Horgan PG, McMillan DC, Clarke SJ.(2013) The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*,88: 218-230.
197. Asher V, Lee J, Innamaa A, Bali A.(2011) Preoperative platelet lymphocyte ratio as an independent prognostic marker in ovarian cancer. *Clin Transl Oncol*,13: 499-503.
198. Raungkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T.(2012) Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol*,23: 265-273.
199. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI.(2010) Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg*,200: 197-203.
200. Wang DS, Ren C, Qiu MZ, Luo HY, Wang ZQ, Zhang DS, Wang FH, Li YH, Xu RH.(2012) Comparison of the prognostic value of various preoperative inflammation-based factors in patients with stage III gastric cancer. *Tumour Biol*,33: 749-756.

12. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

12.1. *A disszertációhoz kapcsolódó közlemények*

Σ IF: 9,216

1. **Baranyai Z**, Krzystanek M, Jósa V, Dede K, Ágoston E, Szász AM, Sinkó D, Szarvas V, Salamon F, Eklun AC, Szállási Z, Jakab F. (2014) The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemost*, 111: 483-90. **IF: 5,760**
2. **Baranyai Z**, Jósa V, Krzystanek M, Eklund AC, Szállási Z. (2013) A kolorektális tumorok trombotózisa, mint prediktív faktor. *Magy Seb*, 66: 331-337.
3. Valéria Jósa, Marcin Krzystanek, Tamás Vass, Tamás Láng, Viktor Juhász, Kamilla Szilágyi, Balázs Tihanyi, László Harsányi, Zoltán Szállási, Ferenc Salamon, **Zsolt Baranyai**. Thrombocytosis of liver metastasis from colorectal cancer as predictive factor. *Pathology & Oncology Research*, DOI: 10.1007/s12253-015-9925-8 **IF: 1,806**
4. Valéria Jósa, Marcin Krzystanek, Aron C Eklund, Ferenc Salamon, Attila Zaránd, Zoltán Szállási, **Zsolt Baranyai**. Relationship of postoperative thrombocytosis and survival of patients with colorectal cancer. *International Journal of Surgery*, accepted for publication, Ms. Ref. No.: IJS-D-15-00041. **IF: 1,650**

12.2. A disszertációtól független közlemények**Σ IF: 39,79**

1. Jakab F, Baranyai L, **Baranyai Z**, Ország A, Mayer Á, Bajtai A. (1997) Lymphadenectomy in gastrointestinal surgery for malignancy. Acta Chir Hung, 36: 141-142.
2. **Baranyai Z**, Jakab F. (1997) Pancreatic pseudocyst propagating into retroperitoneum and mediastinum. Acta Chir Hung, 36: 16-17.
3. **Baranyai Z**, Agócs L, Lang G, Csekeő A. (2005) Hörgőcsonk fisztula fedése cseplez lebennyel. Magy Seb, 58: 233-236.
4. **Baranyai Z**, Jósa V, Jakab F, Szabó GJ. (2007) Intraoperatív szonográfia melléküregi sérülés kizárására. Orv Hetil, 148: 1521-1523.
5. Dede K, Mersich T, Nagy P, **Baranyai Z**, Zaránd A, Besznyák I, Faludi S, Jakab F. (2007) A laparoscopia szerepe a májdaganatok resecabiliasának megítélésében. Magy Seb, 60: 248-252.
6. Boer K, Helinger E, Helinger A, Pocza P, Pos Z, Demeter P, **Baranyai Z**, Dede K, Darvas Z, Falus A. (2008) Decreased expression of histamine H1 and H4 receptors suggests disturbance of local regulation in human colorectal tumours by histamine. Eur J Cell Biol, 87: 227-236. **IF: 3.955**
7. Dede K, Mersich T, Zaránd A, Besznyák I, **Baranyai Z**, Atkári B, Jakab F. (2008) Laparoscopic or open appendectomy? Orv Hetil, 149: 2357-2361.
8. Gyorffy A, **Baranyai Z**, Cseh A, Munkácsy G, Jakab F, Tulassay Z, Gyorffy B. (2008) Promoter analysis suggests the implication of NFkappaB/C-Rel transcription factors in biliary atresia. Hepatogastroenterology, 55: 1189-1192. **IF: 0.68**
9. **Baranyai Z**, Jósa V, Szász M. (2009) A műtői hatékonyság javítása. IME, 9: 15-21.
10. Goreczky P, Szabó G, **Baranyai Z**. (2009) Inkontinencia termékek hatásosságának mérése: próbatanulmány IME, 9: 50-53.
11. **Baranyai Z**, Kocsis A, Jósa V. (2010) Successful surgical treatment of tracheal rupture caused by endotracheal intubation. Orv Hetil, 151: 946-949.

12. Sinkó D, **Baranyai Z**, Nemeskéri C, Teknős D, Jósa V, Hegedüs L, Mayer Á. (2010) Symptoms, diagnosis and treatment of radiation-induced enteritis. *Orv Hetil*, 151: 1450-1454.
13. Szasz AM, Tokes AM, Micsinai M, Krenacs T, Jakab C, Lukacs L, Nemeth Zs, **Baranyai Z**, Dede K, Madaras L, Kulka J. (2010) Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis. *Clin Exp Metastasis*, 28: 55-63. **IF: 4.113**
14. Teknős D, **Baranyai Z**, Sinkó D, Jakab F. (2011) Irradiation enteritis sebészeti prevenciója: esetismertetés és irodalom áttekintése. *Magy Seb*, 64: 85-88.
15. Zarand A, Bajtai A, **Baranyai Z**, Dede K, Jakab F. (2011) Inflammation of ectopic pancreatic tissue and presence of other ectopic tissues in a Meckel's diverticulum causing acute abdominal symptoms: A case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol*, 19: 359-363. **IF: 0.912**
24. Kulin L, **Baranyai Z**, Mayer Á. (2011) A betegbiztonság növelését célzó erőfeszítések a világ országaiban. *IME*, 10: 35-38.
16. **Baranyai Z**, Jósa V, Kulin L. (2011) Az új sebészi eljárások és eszközök befogadása a betegbiztonság tükrében. *Orv Hetil*, 152: 2091-2095.
17. **Baranyai Z**, Mersich T, Dede K, Besznyák I, Zaránd A, Teknős D, Nagy P, Salamon F, Nagy P, Nagy Z, Kótai Z, Szász AM, Lukács L, Szállási Z, Jósa V, Jakab F. (2011) Projekt-alapú mintagyűjtéstől a biobankig. *Orv Hetil*, 152: 606-609.
18. **Baranyai Z**, Kulin L, Jósa V, Mayer Á. (2011) A sebészeti infekciók, mint betegbiztonsági problémák. *Magy Seb*, 64: 107-111.
19. **Baranyai Z**, Jósa V. (2011) A szövetbankok etikai kérdései. *Magyar Orvos*, 10: 31-34.
20. **Baranyai Z**, Sinkó D, Jósa V, Zaránd A, Teknős D. (2011) A radiogén enteritis kezelésének kihívásai napjainkban. *Orv Hetil*, 152: 1120-1124.
21. Szasz AM, Nemeth Z, Gyorffy B, Micsinai M, Krenacs T, **Baranyai Z**, Harsanyi L, Kiss A, Schaff Z, Tokes AM, Kulka J. (2011) Identification of a claudin-4/E-cadherin score (CURIO) to predict prognosis in breast cancer. *Cancer Sci*, 102: 2248-2254. **IF: 3.325**

22. Jósa V, Császár J, **Baranyai Z**, El Khoffash A, Becske M. (2011) Antibiotikum és probiotikum együttes adásának előnyei. *Fulorrgegyógyaszat*, 57: 15.
23. Jósa V, Császár J, Nagy P, **Baranyai Z**, Becske M. (2012) Sialoblastoma ritka nyálmirigy daganat. *Fulorrgegyógyaszat*, 58: 72-75.
24. Sinkó D, **Baranyai Z**, Klinkó T, Hegedűs L. (2011) Sugárkezelés mellett fellépő bélgyulladások valamint bélkárosodások tünettana, diagnosztikája, terápiája. *Uzsoki utcai levelek*, 13: 17-22.
25. Korompay A, Borka K, Lotz G, Somorác Á, Törzsök P, Erdélyi-Belle B, Kenessey I, **Baranyai Z**, Kupcsulik P, Bodoky G, Schaff Z, Kiss A. (2012) Tricellulin expression in normal and tumorous human pancreas. *Histopathology*, 60: E76-86. **IF: 2.857**
26. Tőkés AM, Szász AM, Juhász E, Schaff Z, Harsányi L, Molnár IA, **Baranyai Z**, Besznyák I, Zaránd A, Salamon F, Kulka J. (2012) Expression of tight junction molecules in breast carcinomas analysed by array PCR and immunohistochemistry. *Pathol Oncol Res*, 18: 593-606. **IF: 1.555**
27. Jemnitz K, Veres Z, Szabo M, **Baranyai Z**, Jakab F, Vereczkey L. (2012) Differential inhibitory effect of cyclosporin A and bosentan on taurocholate uptake in human and rat hepatocytes as a function of culturing time. *Toxicol In Vitro*, 26:174-181. **IF: 2.65**
28. Gerbig S, Golf O, Balog J, Denes J, **Baranyai Z**, Zarand A, Raso E, Timar J, Takats Z. (2012) Analysis of colorectal adenocarcinoma tissue by desorption electrospray ionization mass spectrometric imaging. *Anal Bioanal Chem*, 403: 2315-2325 Mar 25 **IF: 3.659**
29. Jakab F, Teknos D, **Baranyai Z**, Mersich T. (2012) Transverse hepatectomy: a 14-years experience. *Hepatogastroenterology*, 59: 844-6. **IF: 0.774**
30. Váradi T, Mersich T, Auvinen P, Tammi R, Tammi M, Salamon F, Besznyák I Jr, Jakab F, **Baranyai Z**, Szöllősi J, Nagy P. (2012) Binding of trastuzumab to ErbB2 is inhibited by a high pericellular density of hyaluronan. *J Histochem Cytochem*, 60: 567-75. **IF: 2.255**
31. Madaras L, Szász AM, Baranyák Z, Tőkés AM, Szittyá L, Lotz G, Székely B, Szentmártoni G, Dank M, **Baranyai Z**, Kulka J. (2012) Fialat- és időskori

- emlődaganatok molekuláris és morfológiai sajátosságai közötti összefüggések. *Magy Onkol*, 56: 75-78.
32. Dede K, Mersich T, Besznyák I, Zaránd A, Salamon F, **Baranyai Z**, Jakab F. (2013) Does preoperative bevacizumab affect patients' outcome and liver recovery after resection of colorectal metastases? *Pathol Oncol Res*, 19: 501-508. **IF: 1.553 (2012)**
33. Szabo M, Veres Z, **Baranyai Z**, Jakab F, Jemnitz K. (2013) Comparison of human hepatoma HepaRG cells with human and rat hepatocytes in uptake transport assays in order to predict drug induced hepatotoxicity. *PLoS One*, 8: e59432 **IF: 3.73 (2012)**
34. **Baranyai Z**, Merkel K, Jósa V, Zolnai Z. (2013) Carcinoid tumor in accidental, asymptomatic Meckel's diverticulum. *J Surg Tech Case Rep*, 5: 56-57.
35. Harsányi László, **Baranyai Zsolt**. (2015) Hasúri hematogén daganatáttétek korszerű sebészi kezelése. 2. évf. 1. szám - 2015. február

13. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni a doktori munkám elkészítésével kapcsolatban:

- Dr. Jakab Ferenc professzor úrnak, témavezetőmnek, aki tanított, a munkámat végig figyelemmel követte, valamint szüntelen elvárásokat támasztott felém,
- Dr. Szállási Zoltánnak, aki támogatásával, szakmai útmutatásaival nagymértékben segítette munkámat,
- Dr. Szász Marcellnek, Dr. Aron Eklundnak, akik rengeteg hasznos tanáccsal és építő kritikával sokat segítettek a kutatás tervezésében és értékelésében,
- Marcin Krzystaneknek a statisztikai analízisekért,
- Tőkés-Annamáriának a dolgozat tartalmához, végső formájának kialakításához nyújtott kritikai megjegyzéseiért,
- Dr. Harsányi László professzor úrnak, jelenlegi főnökömnek, a dolgozat szakmai javításaiért és a támogatásáért,
- Dr. Szállási Árpádnak, Dr. Moldvay Juditnak az együttműködést és az ösztönző ötleteiket.

Végül, de semmiképpen sem utolsó sorban külön köszönettel tartozom páromnak dr. Jósa Valériának, közvetlen kutatótársamnak, a sok együtt végzett munkáért. Az ő segítsége nélkül ez a munka nem jöhetett volna létre. Szüleimnek, akik mindig szeretettel támogattak, bíztattak. Természetesen köszönöm kisfiamnak, Baranyai Csanádnak, aki végül hagyott elég billentyűt a komputeremen a dolgozat befejezéséhez.