

**PROGNOSZTIKAI JELENTŐSÉGŰ
KLINIKOPATOLÓGIAI FAKTOROK ÉS
BIOMARKEREK AGYI ÁTTÉTET ADÓ TÜDŐRÁKBAN**

**Doktori tézisek
Dr. Fábián Katalin**

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Moldvay Judit, PhD, egyetemi magántanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Bittner Nóra, PhD, főorvos

Dr. Borka Katalin, PhD, egyetemi docens

Szigorlati Bizottság elnöke:

Prof. Dr. Nagy Péter, egyetemi tanár

Szigorlati Bizottság tagjai:

Dr. Gálffy Gabriella, PhD, egyetemi docens

Dr. Tóvári József, PhD, osztályvezető

Budapest

2018

BEVEZETÉS

A tüdőrák hazánkban és világviszonylatban is a vezető daganatos halálok. A betegség diagnózisának felállításakor már 10-25%-ban kimutatható agyi áttét, és a betegség lefolyása során ennek aránya akár 40-50%-ra is emelkedhet. Előrehaladott stádiumú nem-kissejtes tüdőrákban 30-50%-ban kell számolni agyi érintettséggel, míg kissejtes tüdőrák esetén diagnóziskor 15%-ban, autopszia során 50-60%-ban detektálható agyi metasztázis.

Az agyi áttéttel rendelkező betegek prognózisa rossz, aktív onkológiai kezelés nélkül mindösszesen 1 hónap az agyi áttét felfedezése utáni túlélés. Teljes agyi besugárzással ez 4-6 hónapra nyújtható, míg sztereotaxiás irradiációval, vagy sebészi eltávolítással 6-12 hónap, illetve 9-14 hónap átlagos túlélés várható. Az agyi metasztázis jelentősen rontja a betegek életminőségét is.

Az agyi áttét kialakulásának rizikóját fokozó tényezőkkel kapcsolatban több vizsgálat is igazolta, hogy alacsony életkor, magas nyirokcsomó stádium, női nem, nem-laphámrák szövettani típus és preoperatív kemoterápia alkalmazása esetén gyakrabban fejlődik ki agyi áttét. A túlélésre vonatkozó vizsgálatok eredményei alapján prognosztikai indexeket határoztak meg. Kimutatták, hogy az agyi áttétes csoporton belül az alacsony életkor, a jó általános állapot, az agyi áttét szoliter volta, valamint az extracranialis áttétek hiánya hosszabb túléléssel párosul. Mindezen vizsgálatok ellenére az agyi áttétet adó tüdőrákok prognózisának meghatározása nehéz, továbbá kevés a

szakirodalmi adat arról, hogy a primer tüdőtumor lebenyi és hörgőrendszeri lokalizációja hogyan befolyásolja az agyi áttétképződést és a túlélést.

A peritumorális ödéma primer idegrendszeri tumorok esetén prognosztikai jelentőséggel bír, ezzel szemben tüdőrák agyi áttéteiben alig vizsgált tényező, amelynek prognosztikai szerepéről kevés adat áll rendelkezésre.

Magasabb nyirokcsomó stádium esetén fokozott agyi áttét rizikót találtak több tanulmányban is, ugyanakkor ismert néhány kutatási eredmény, ahol nyirokcsomó áttétek nélkül kialakult – sokszor multiplex megjelenésű – agyi metasztázisokat elemeztek. Ezt a jelenséget azonban nagyobb létszámú betegcsoporton eddig alig vizsgálták.

Prognosztikai és prediktív értékű szöveti biomarkerek széleskörű vizsgálata ellenére, kevésbé ismert az agyi áttétképződés során a szöveti biomarker expresszió változása. Korábbi munkánkban primer tüdőrák és hozzá tartozó agyi áttét szövetminta párokon vizsgáltuk a sejtadhézióban, a sejt differenciációban, a sejtproliferációban és az apoptózisban részt vevő, számos fehérje expresszióját. Ebben a tanulmányban azonban a szövettani altípusok szerinti felosztás nem történt meg.

Az agyi áttétek peritumorális ödémája és egyes szöveti biomarkerek expressziójának kapcsolatáról tüdőrák vonatkozásában kevés az információ a szakirodalomban.

Intenzív kutatások ellenére tüdőrákban a KRAS mutáció prognosztikai és/vagy prediktív értéke nem kellően tisztázott.

Többszervi távoli áttétek esetén – például colorectalis carcinomában – kimutatták a KRAS mutáció emelkedett incidenciáját, azonban tüdőrákban ilyen irodalmi adat nem található. Agyi áttétet adó tüdőrákban a KRAS mutáció előfordulását és esetleges prognosztikai értékét még alig vizsgálták.

Összefoglalva, a jelen PhD disszertációban – a fentieknek megfelelően – az alábbi tudományos kérdésekre kerestük a választ.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Vizsgálni kívántuk nagy betegszámú kohorszban az agyi áttéttel rendelkező betegek daganatának szövettani altípusait, valamint ennek összefüggéseit a primer tumor és az agyi áttét lokalizációjával. Hasonlóképpen vizsgálni kívántuk ezen tényezők befolyását a teljes-, illetve az agyi áttét megjelenésétől számított túlélésre.

2. Jellemezni kívántuk a korán, illetve a későn az agyba metasztatizáló tüdőtumorkok klinikopatológiai tulajdonságait, ezek viszonyát a szövettani altípusokhoz és az áttétek klinikopatológiai jellemzőihez, különös tekintettel az agyi áttét körül kialakuló ödémára.

3. Az agyi áttét körül kialakuló peritumorális ödéma prognosztikai jelentőségét tüdőrák esetében még nem vizsgálták. Munkánk során célunk volt ennek meghatározása ezen betegpopulációban.

4. A tüdőrákok legújabb WHO patológiai beosztásában az adenocarcinoma és a laphámrák elkülönítése még hangsúlyosabbá vált, így fontosnak láttuk ezen két szövettani altípus biomarker expressziójának elkülönítését. Munkánk következő fázisában a sejtdhézióban, a sejtdifferenciációban, a sejtproliferációban, a DNS repair-ben és az apoptózisban részt vevő főbb biomarkerek expresszióját vizsgáltuk primer tüdőrákokban és agyi áttéteikben, elkülönítve e két szövettani

altípust. Az eredményeket korreláltattuk a peritumorális ödéma mértékével.

5. Adenocarcinomák relatíve homogén csoportjában vizsgáltuk távoli szervi áttétek – többek között agyi áttét – megjelenésének gyakoriságát összefüggésben a daganat KRAS mutációs státuszával. Ugyanezen adenocarcinomás betegcsoportban tanulmányoztuk a KRAS mutáció prognosztikai szerepét agyi áttétet adott tüdőrákban szenvedőknél.

BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

Betegcsoportok

#1 kohorsz: 575 citológiai, vagy hisztológiai vizsgálattal igazolt, agyi áttétet adó tüdőrákban szenvedő beteg klinikopatológiai adatait dolgoztuk fel, akik agyi metasztázisát koponya CT, vagy MRI vizsgálattal detektálták.

#2 kohorsz: 52 nem-kissejtes tüdőrákos beteg szövetmintáin vizsgáltuk 29 – a sejtadhézióban, a sejtproliferációban, a sejt differenciációban, a DNS repair-ben, valamint az apoptózisban részt vevő – biomarker expresszióját, és összevetettük a betegek klinikopatológiai paramétereivel, továbbá a peritumorális ödéma méretével. 26 betegnél rendelkezésre állt a primer tüdőtüumor és az agyi áttét szöveti blokkja is. Kontrollként 26 olyan beteg szolgált, akiknél hosszas utánkövetés során sem alakult ki agyi áttét.

#3 kohorsz: 500 – ismert KRAS mutációs státuszú – IV stádiumú adenocarcinomás beteg adatait elemeztük, akik között 84 esetben az agyban alakult ki távoli áttét.

Peritumorális ödéma

A peritumorális ödéma nagyságát a koponya CT és MRI vizsgálatok képanyagát áttanulmányozva határoztuk meg, lemérve azt radiér irányban az áttét legnagyobb axiális átmérőjénél. Ennek alapján három kategóriát alkalmaztunk: 1: nincs ödéma (0 mm), 2: mérsékelt ödéma (1-10 mm) 3: jelentős ödéma (>10 mm).

Szöveti minták

Tissue microarray (TMA)

Operált primer tüdőtumor és operált agyi áttét formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövettani blokkjait használtuk fel. A blokkokból TMA technikával a releváns tumorterületekről 2-3 szövethengert emeltünk ki és ágyasztunk be egy 70 mintát befogadó recipiens blokkba.

Immunhisztokémiai reakciók

A sejtdifferenciáció, a sejtadhézió, a sejtproliferáció fontos molekuláit, a sejtciklust szabályzó elemeit, a DNS replikációban és a repair-ben szerepet játszó, valamint az apoptózist szabályzó molekulákat vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel. A reakciók eredményeit szemikvantitatív módon, egy négylépcsős skálán (0-3) elemeztük ki.

KRAS mutáció analízis

A KRAS mutáció analízis során formalinban fixált, paraffinba ágyazott szövettani blokkok mellett citológiai mintákat is vizsgáltunk mikropapilláris alapú restrikciós fragmentum hosszúság polimorfizmus (RFLP) analízissel.

Statisztikai módszerek

A statisztikai analízisek elvégzéséhez SPSS programot használtunk. Az összefüggéseket minden esetben csak akkor tekintettük statisztikailag szignifikánsnak, ha a $p < 0,05$ volt.

EREDMÉNYEK

Klinikopatológiai betegcsoport

Eredményeink alapján az agyi áttét kialakulására főként adenocarcinoma és kissejtes tüdőrák esetén kell számítani. Fokozza az agyi áttét előfordulásának gyakoriságát a primer tumor centrális elhelyezkedése, a női nem és az 50 éves vagy fiatalabb életkor is.

Az áttét körül kialakuló ödéma elsősorban adenocarcinomára és laphámrákra volt jellemző, kissejtes tüdőrákban szignifikánsan ritkábban fordult elő ($p < 0,001$ és $p < 0,001$).

A peritumoralis ödéma nagysága pozitívan korrelált az áttét méretével ($p < 0,001$, $r = 0,330$). Operált agyi áttét esetén a jelentős mértékű ödéma jó prognosztikai tényezőnek bizonyult ($p = 0,007$).

Az áttét körüli vizenyő vastosabb volt supratentoriálisan elhelyezkedő tumorok ($p = 0,019$), fiatalabb betegek (≤ 50 év) ($p = 0,042$) és nők esetében ($p = 0,016$). A metasztatizálási idő centrális primer tumorok esetén rövidebb volt (5,3 vs. 9,0 hónap, $p = 0,035$). A korai áttét leginkább adenocarcinomákra volt jellemző ($p < 0,001$).

A vizsgált 575 beteg közül összesen 135 betegnél kezdeti negatív nyirokcsomó státusz mellett alakult ki agyi áttét. Ezen betegek primer daganata gyakrabban volt perifériás elhelyezkedésű ($p < 0,001$), és mind az agyi áttét megjelenéséig eltelt idő, mind

pedig a teljes túlélés szignifikánsan hosszabb volt (mindkettő: $p < 0,001$).

Primer tumor és agyi áttét analízise immunhisztokémiával

Az agyi áttétek előrejelzését célzó vizsgálat során ADC-ben a magasabb kollagén XVII ($p=0,011$), míg laphámrákban az emelkedett caspase-9 ($p=0,008$), CD44v6 ($p=0,031$), továbbá a csökkent cellular apoptosis susceptibility protein (CAS) ($p=0,029$) és Ki-67 ($p=0,032$) expresszió járt együtt agyi áttét kialakulásával.

Az agyi áttét körül kialakult ödéma nagyságával laphámrák primer tumoraiban a β -catenin ($p=0,026$) és E-cadherin ($p=0,026$) expresszió pozitívan, míg a caspase-9 ($p=0,037$) expresszió negatívan korrelált. Laphámrák agyi áttéteiben a csökkent CD44v6 ($p=0,002$) expresszió korrelált a peritumorális ödémával.

A dohányzás mértékével pozitív korrelációt mutatott metasztatikus ADC-ben a caspase-8 ($p=0,045$) és a p16 ($p=0,024$) expresszió, ugyanakkor negatív volt a kapcsolat agyi áttéttel nem rendelkező SCC-ben a caspase-3 ($p=0,039$), és metasztatizáló SCC-ben a p27 ($p=0,038$) expresszióval.

KRAS mutáció vizsgálata agyi áttétet adó tüdőrákban

A teljes betegcsoportban ($n=500$) az agyi áttét incidenciája 16,8% volt. Az agyi metasztázissal bíró betegek szignifikánsan fiatalabbak voltak a tüdőáttétes betegeknél ($p=0,009$). A KRAS

mutáció előfordulása a teljes vizsgálati populációban 28,6% volt. Az agyi áttétben szenvedő betegek között a KRAS mutáció hasonló arányt, 29%-ot mutatott ($p=0,898$). A KRAS mutáció pozitív tüdőrákban szenvedő agyi áttétes betegek túlélése nem különbözött szignifikánsan a KRAS vad típusú daganatban szenvedő agyi áttétes betegektől ($p=0,504$).

KÖVETKEZTETÉSEK

1. Kimutattuk, hogy agyi áttét kialakulására elsősorban adenocarcinoma és kissejtes tüdőrák esetén kell számítani. Gyakrabban fordul elő agyi érintettség nőknél, fiatal (50 éves vagy fiatalabb) férfiaknál, továbbá centrális megjelenésű primer tüdőrák esetén. A lokalizációs adatokat tekintve elsők között publikáltuk ezen eredményeinket. Igazoltuk, hogy a centrális tüdőrákok esetén agresszívebb biológiai viselkedésű daganatok várhatók, amelyek hajlamosítanak a távoli áttétek megjelenésére, így az ilyen betegek szorosabb utánkövetése javasolható.

A korai agyi metasztatizálás elsősorban az adenocarcinomákra volt jellemző.

2. Munkánk során igazoltuk, hogy a „brain only”, azaz agyba metasztatizáló, de nyirokcsomó áttétet nem, vagy csak később adó daganatok külön entitásnak tarthatók, mivel prognózisuk szignifikánsan jobb. Ebben a csoportban több volt a perifériás primer tumor, és mind az agyi áttét megjelenéséig eltelt idő, mind pedig a teljes túlélés is hosszabb volt.

3. Az irodalomban elsőként jellemeztük nagy betegszámú tüdőrákos csoporton az agyi áttét körül kialakuló peritumorális ödémát, ami jellemzően főként az adenocarcinomák és a laphámrákok esetén jelent meg, kissejtes tüdőrákban szignifikánsan ritkábban. Az ödéma mérete korrelált az agyi áttét méretével és annak tentoriális agyi elhelyezkedésével. Prognosztikai jelentősége teljes túlélés tekintetében ezen heterogén betegcsoportban nem volt, azonban operált agyi áttétek esetén a szélesebb ödéma szignifikánsan jobb prognózissal bírt.

4. Munkánk következő fázisában különböző – sejtproliferációt, sejtadhéziót és apoptózist befolyásoló – szöveti markereket mutattunk ki. Jelentős különbségeket igazoltunk tüdő adenocarcinoma és laphámrák között. Adenocarcinoma és laphámrák esetén mind az agyi áttétet adó primer tüdőrákban, mind pedig az agyi metasztázisban több biomarker eltérő expresszióját figyelhettük meg. Egyes markerek esetében igazoltuk a dohányzás és a nem jelentőségét a biomarker expresszióban. A peritumorális ödéma keveset vizsgált tényező tüdőrák agyi áttéteiben, munkánk során elsőként találtunk összefüggést az agyödéma nagysága és bizonyos szöveti biomarkerek expressziója között.

5. Végül adenocarcinomában szenvedő betegekből álló, relatíve homogén kohorsz klinikopatológiai adatait és tumor szövetmintáit elemeztük. Ennek során az agyi áttétet adó daganatokban a KRAS mutáció gyakoriságát összehangban találtuk az irodalmi adatokkal és a hazai tüdőrákok KRAS incidenciájával. Bár az agyi áttét önmagában kedvezőtlen prognosztikai faktornak tartható, a jelen betegpopulációban a KRAS mutáció prognosztikai szerepe nem igazolódott.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Fabian K, Gyulai M, Furak J, Varallyay P, Jackel M, Bogos K, Dome B, Papay J, Timar J, Szallasi Z, Moldvay J. Significance of Primary Tumor Location and Histology for Brain Metastasis Development and Peritumoral Brain Edema in Lung Cancer. ONCOLOGY 91:(5) pp. 237-242. (2016) (IF: 2,262)

Fábián K, Németh Zs, Furák J, Tiszlavicz L, Pápay J, Krenács T, Tímár J, Moldvay J: Protein expression differences between lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma with brain metastasis. ANTICANCER RESEARCH 34:(10) pp. 5593-5597. (2014) (IF: 1,826)

Lohinai Z, Klikovits T, Moldvay J, Ostoros G, Raso E, Tímár J, Fábián K, Kovalszky I, Kenessey I, Aigner C, Rényi-Vámos F, Klepetko W, Dome B, Hegedűs B: KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS-mutation and bone metastasis. SCIENTIFIC REPORTS 7: Paper 39721. 8 p. (2017) (IF:4,122)

Disszertációtól független közlemények

Fabian K, Puskas R, Kakuk T, Pres L, Fejes D, Szegedi Z, Rojko L, Szallasi Z, Dome B, Pipek O, Moldvay J: Renal Impairment Hampers Bisphosphonate Treatment in a Quarter of Lung Cancer Patients with Bone Metastasis. BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY 122:(1) pp. 126-132. (2018) (IF: 2,659 (2017))

Rojko L, Reiniger L, Teglassi V, Fabian K, Pipek O, Vagvolgyi A, Agocs L, Fillinger J, Kajdacsi Z, Timar J, Dome B, Szallasi Z, Moldvay J: Chemotherapy treatment is associated with altered PD-L1 expression in lung cancer patients. JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY 144:(7) pp. 1219-1226. (2018) (IF: 3,282 (2017))

Krencz I, Sebestyén A, Fabian K, Mark A, Moldvay J, Khor A, Kopper L, Papay J: Expression of mTORC1/2-related proteins in primary and brain metastatic lung adenocarcinoma. HUMAN PATHOLOGY 62: pp. 66-73. (2017) (IF: 3,125)

Moldvay J, Fábián K, Jäckel M, Németh Z, Bogos K, Furák J, Tiszlavicz L, Fillinger J, Döme B, Schaff Z: Claudin-1 Protein Expression Is a Good Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer, but only in Squamous Cell Carcinoma Cases. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 23:(1) pp. 151-156. (2017) (IF: 1,935)

Teglasi V, Reiniger L, Fabian K, Pipek O, Csala I, Bago AG, Varallyai P, Vizkeleti L, Rojko L, Timar J, Dome B, Szallasi Z, Swanton C, Moldvay J: Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis. NEURO-ONCOLOGY 19:(8) pp. 1058-1067. (2017) (IF: 9,384)

Lohinai Z, Hoda MA, Fabian K, Ostoros G, Raso E, Barbai T, Timar J, Kovalszky I, Cserepes M, Rozsas A, Laszlo V, Grusch M, Berger W, Klepetko W, Moldvay J, Dome B, Hegedus B: Distinct epidemiology and clinical consequence of classic versus rare EGFR mutations in lung adenocarcinoma. JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY 10:(5) pp. 738-746. (2015) (IF: 5,040)

Moldvay J, Rokszin Gy, Abonyi-Tóth Zs, Katona L, Fábián K, Kovács G: Lung cancer drug therapy in Hungary – 3-year experience. ONCOTARGETS AND THERAPY 8: pp. 1031-1038. (2015) (IF: 2,272)

Moldvay J, Szallasi Z, Puskas R, Komaromi T, Fabian K, Kovalszky I, Papay J: Bone Metastasis with Histology Different from The Primary Lung Cancer and The Skin Metastasis. TRANSLATIONAL BIOIMEDICINE 6:(2) Paper 16. 3 p. (2015) (IF:0)

Podmaniczky E, Fábián K, Pápay J, Puskás R, Gyulai M, Furák J, Tiszlavicz L, Losonczy Gy, Tímár J, Moldvay J: Decreased ERCC1 expression after platinum-based neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 21:(2) pp. 423-431. (2015) (IF: 1,940)

Cserepes M, Ostoros G, Lohinai Z, Raso E, Barbai T, Timar J, Rozsas A, Moldvay J, Kovalszky I, Fabian K, Gyulai M, Ghanim B, Laszlo V, Klikovits T, Hoda MA, Grusch M, Berger W, Klepetko W, Hegedus B, Dome B: Subtype-specific KRAS mutations in advanced lung adenocarcinoma: A retrospective study of patients treated with platinum-based chemotherapy. EUROPEAN JOURNAL OF CANCER 50:(10) pp. 1819-1828. (2014) (IF: 5,417)

Fábián K, Furák J, Gyulai M, Jackel M, Várallyay P, Pápay J, Losonczy Gy, Moldvay J: Agyi áttétet adó tüdőrákok klinikopatológiai analízise. MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 66:(3) pp. 106-112. (2013) (IF: 0)

Fábián K, Moldvay J: Az agyi áttétek körül kialakuló peritumoralis ödéma jelentősége a tüdőrákban. MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 65:(1) pp. 17-25. (2012) (IF: 0)

KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

PhD munkám során több intézet munkájában és számos projektben aktívan vehettem részt. Szeretnék köszönetet mondani mindezért témavezetőmnek és mentoromnak, Dr. Moldvay Juditnak, aki kezdetben a Semmelweis Egyetem Pulmonológiai Klinikáján, majd az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben segítette munkámat. Köszönöm mindkét Intézet vezetőjének, Prof. Losonczy Györgynek és Dr. Kovács Gábornak a támogatását.

Nagy öröm és lehetőség volt számomra Campus Hungary Ösztöndíj keretében a Bécsi Orvostudományi Egyetem Rákkutató Központjában a Mellkassebészeti Tanszék laboratóriumában 6 hónapon át kutatómunkát végezni. Itteni és későbbi munkámban is nagy segítséget nyújtott Dr. Döme Balázs és Dr. Hegedűs Balázs. Közös munkánkat megköszönöm Dr. Lohinai Zoltánnak és a laboratórium összes dolgozójának.

Külön köszönettel tartozom, hogy a Nemzeti Agykutatási Program munkájában részt vehettem, és így együtt dolgozhattam Dr. Szállási Zoltánnal, Dr. Reiniger Lillával, Dr. Téglási Vandával, Dr. Bagó Attilával és Pipek Orsolyával.

Köszönetemet szeretném kifejezni a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetéből Prof. Kovalszky Ilonának, Dr. Krenács Tibornak és Dr. Pápay Juditnak, valamint a II. sz. Patológiai Intézetből Prof. Schaff Zsuzsannának, Prof. Tímár Józsefnek és Prof. Rásó Erzsébetnek.

A tumormintákért és a szövettani blokkokért köszönettel tartozom az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Mellkasebészeti Osztályán Prof. Vadász Pálnak és Munkatársainak, a Patológiai Osztályon Dr. Fillinger Jánosnak és Munkatársainak, valamint a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján Dr. Furák Józsefnek és Munkatársainak, a Patológiai Intézetében pedig Dr. Tiszlavicz Lászlónak és Munkatársainak.

Köszönöm megtisztelő együttműködését és segítségét valamennyi társszerzőnknek, elsősorban Dr. Jäckel Mártának, Dr. Várallyay Péternek és Dr. Gyulai Mártonnak.

Munkámat nagymértékben segítette a Magyar Klinikai Onkológiai Társaság kutatási pályázata 2012-ben, valamint a Magyar Pulmonológiai Alapítvány kutatási pályázata 2017-ben.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm a családomnak a támogatást.