

A gerincet érintő metasztázissal kezelt betegek
prognózisát meghatározó faktorok vizsgálata,
valamint a gerinc daganatok minimálisan invazív
kezelési lehetőségei

Doktori értekezés

Dr. Czigléczi Gábor

Semmelweis Egyetem
Szentágotthai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Banczerowski Péter, az MTA doktora, egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Julow Jenő, az MTA doktora, klinikai főorvos
Dr. Ertsey Csaba, Ph.D., egyetemi docens

Komplex vizsga bizottság elnöke: Dr. Alpár Alán, az MTA doktora,
egyetemi tanár

Komplex vizsga bizottság tagjai: Dr. Dobolyi Árpád, Ph.D., tudományos
tanácsadó
Dr. Madarász Emília, az MTA doktora,
egyetemi docens

Budapest
2018

Tartalom

I. Rövidítések jegyzéke.....	4
II. Bevezetés (irodalmi háttér).....	5
II.1. Daganatos megbetegedések, gerincáttétek.....	5
II.1.1. A gerincáttétek általános jellemzése.....	5
II.1.2. A gerincáttétek kezelési lehetőségei, különös tekintettel a minimálisan invazív gerincsebészeti technikákra	5
II.1.3. A gerincáttétek kezelésében használt prognosztikai rendszerek	8
II.1.3.1. Tokuhashi rendszer	9
II.1.3.2. Tomita rendszer	13
II.1.3.3. Bauer rendszer	15
II.1.3.4. Egyéb prognosztikai score rendszerek.....	16
III. Célkitűzések.....	19
IV. Anyag és módszer	21
IV.1. Adatbázis készítés, betegpopuláció.....	21
IV.2. Prognosztikai score rendszerek	23
IV.3. A műtéti szövődmények vizsgálata.....	25
IV.4. Statisztikai elemzés	25
IV.5. A minimálisan invazív technikák vizsgálata.....	27
V. Eredmények.....	29
V.1. A magyar populáció leíró statisztikai eredményei.....	29
V.2. A túlélést befolyásoló faktorok vizsgálata.....	34
V.2.1. Szignifikáns faktorok, melyek hatással vannak a betegek túlélésére	36
V.2.2. Nem szignifikáns faktorok, melyek nincsenek hatással a betegek túlélésére	44
V.3. A szövődményeket befolyásoló tényezők vizsgálata	45
V.4. A prognosztikai score rendszerek túlélést becsülő képességének vizsgálata	49
V.4.1: Módosított (revised) Tokuhashi rendszer.....	49
V.4.2. Tomita rendszer	52
V.4.3. Módosított Bauer rendszer.....	56
V.4.4. van der Linden rendszer.....	59
V.5. A minimálisan invazív technikák osztályozási rendszere és a gerincáttétek minimálisan invazív kezelési lehetőségei.....	63

VI. Megbeszélés	67
VI.1. A magyar populáció statisztikai eredményeinek megbeszélése.....	68
VI.2. A túlélést befolyásoló faktorok megbeszélése	69
VI.3. A szövődményeket befolyásoló tényezők megbeszélése	71
VI.4. A prognosztikai score rendszerek túlélést becsülő képességének megbeszélése	72
VI.5. A gerincáttétek esetén alkalmazható minimálisan invazív technikák megbeszélése	77
VI.6. Távlati céljaink	79
VII. Következtetések	81
VII.1. Új eredmények, megállapítások összefoglalása.....	82
VIII. Összefoglalás	83
IX. Summary	84
X. Irodalomjegyzék	85
XI. Saját publikációk jegyzéke.....	93
XI.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények.....	93
XI.2. A disszertációtól független közlemények	93
XII. Köszönetnyilvánítás	95

I. Rövidítések jegyzéke

CI-confidence interval: konfidencia intervallum

CR-consistency rate: konzisztencia ráta

ECOG skála: Eastern Cooperative Oncology Group skála

KM: Kaplan-Meier

KPS: Karnofsky Performance Scale

OKITI: Országos Klinikai Idegtudományi Intézet

OR-odds ratio: esély hányados

OS-overall survival: teljes túlélés

ROS analízis: Receiver Operating Characteristic analízis

Std. hiba: Standard hiba

II. Bevezetés (irodalmi háttér)

II.1. Daganatos megbetegedések, gerincáttétek

II.1.1. A gerincáttétek általános jellemzése

Az elmúlt 30 évben a daganatos megbetegedések incidenciája folyamatosan növekszik (1, 2). Az onkológiai kezelések fejlődésével ugyanakkor a betegek várható élettartama is a korábbiakhoz képest jelentősen kitolódott, így megnövekedett eséllyel alakulnak ki áttétek a betegek szervezetében. A tüdő és máj áttétek után a gerincoszlop a harmadik (2-4), míg a csontos képletek esetében az első leggyakoribb kialakulási helye az áttéteknek (5). Irodalmi adatok alapján a daganatos betegek 70 százalékában számíthatunk metasztázisok megjelenésére, ezen betegek 10 százalékában pedig neurológiai tünetek is kialakulnak összefüggésben a gerincvelői kompresszióval (6).

A gerincet érintő áttétek kialakulása többlépcsős folyamat. A primer tumorból a bazális membrán áttörésével daganatos sejtek kerülhetnek a véráramba. A véráramban a sejtek a jól erezett szövetekben képesek leginkább megtapadni. A gerincoszlop a jól erezett csontrendszer miatt predilekciós helye az áttétek kialakulásának (7). Leggyakrabban az elülső oszlop elemei érintettek, melyek előlről hátrafelé terjedve a hátsó oszlop építőelemeit is érinthetik, ezáltal gerinccsatorna szűkületet okozhatnak (7).

A gerincáttétek által okozott tünetek változatosak. Leggyakoribb vezető tünet a lokális gerincfájdalom, mely bizonyos esetekben elviselhetetlen mértékű a betegek számára és a mindennapi tevékenységek elvégzését is akadályozhatja (8). A tumorok által okozott csontdestrukcióval összefüggésben patológiás törések, instabilitás és deformitás is kialakulhat. A tumor gerinccsatornai inváziója, osteoblastikus tevékenység vagy patológiás törések következtében jelentős gerinccsatornai szűkület és következményes neurológiai eltérések fejlődhetnek ki (9, 10).

II.1.2. A gerincáttétek kezelési lehetőségei, különös tekintettel a minimálisan invazív gerincsebészeti technikákra

A gerincáttétek kezelésénél fontos szempont, hogy a daganat a gerinc melyik kompartmentjét érinti. Metasztázisok leggyakrabban extraduralisan helyezkednek el,

azonban ritkábban intradurális- extramedulláris vagy intramedulláris elhelyezkedést is mutathatnak (7). A jól érezett elülső oszlop elemei miatt metasztázisok elsősorban ebben a kompartmentben alakulnak ki, a hátsó oszlop elemei főleg másodlagos ráterjedés esetén válnak érintetté (7). A gerincáttétek kezelését az általuk okozott tünetek és azok súlyossága határozza meg (11). A tumor növekedésének következtében a nyaki és háti szakaszon gerincvelői kompresszió, míg a lumbális szakaszon stenosis és cauda equina szindróma alakulhat ki. Az idegi károsodás létrejöttében szerepe van a közvetlenül kialakuló idegi kompressziónak, valamint az ér kompresszió következtében fellépő ischaemiának is (12). Gerinccsatornai szűkület a gyakoribb közvetlen tumor növekedés mellett, osteolyticus tumorok esetén patológiás törések következtében is kialakulhat (7).

A kezelési lehetőségek között a sebészi kezelés, a sugárkezelés és kemoterápia szerepel (7). A sugárkezelés indikációi között radioszenzitív tumorok, valamint sebészileg kontraindikált vagy inoperábilis tumorok szerepelnek (13, 14). A sugárkezelést hazai viszonylatban is gyakran kombinálják vertebroplasztikával, melynek célja a csigolya testének cementtel való feltöltése és a patológiás törés megelőzése (15). A vertebroplasztika egy minimálisan invazív technika, amely általában metil-metakrilát anyag perkután injekciót jelent a csigolyatest lytikus területeibe (16). A beavatkozással jelentős fájdalomcsökkenés érhető el, emellett a beinjektált anyag erősíti a csontállományt is (17). A legfőbb indikációi lehetnek a technikának az osteolyticus csontáttétek, köztük myeloma multiplex is, a fájdalmat okozó csigolyatest hemangiómák és oszteoporotikus csigolyatörések is (16). Kontraindikációi között durva neurológiai eltérések és súlyos degeneratív elváltozások szerepelnek (16). A kiegészítő biszfoszfonát kezelésnek leginkább a patológiás törések megelőzésében van szerepe (18).

A sebészi kezelés fő indikációi között a progresszív neurológiai deficit, a patológiás törés következtében kialakuló gerinc instabilitás, a fájdalom mértékének csökkentése, az idegi elemek dekompressziója, az életminőség javítása és a szövettanilag ismeretlen tumorszövet szerepelnek (19, 20). A sebészi feltárás a patológia elhelyezkedésétől és kiterjedésétől függ, míg a kiegészítő műtéti fixálás szükségességét és méretét a destrukció és spinalis instabilitás mértéke határozza meg (21). Nyaki szakaszon kialakult döntően anterior elhelyezkedésű, csigolyatestet

destruáló patológia esetében elülső nyaki feltárásból corpectomia, cage beültetés és anterior fixáció végezhető (22). A cervicalis gerincszakarra felé terjedő, gerincvelői kompressziót okozó metasztázisok esetében laminectomia és kiegészítő fixáció végezhető (23). Háti szakaszon kialakult metasztázisok esetén a posterolateralis vagy posterior megközelítés ajánlható, melyekkel kapcsolatban a sebészi eredmények kedvezőek (24, 25). Lumbalis szakaszon megfelelő betegszelekcióval anterior- anterolateralis megközelítés a metasztázis direkt vizualizációját, az elülső oszlop rekonstrukcióját és fixációját nyújthatja (26, 27), de ezen a szakaszon mind hazai, mind nemzetközi viszonylatban a posterior feltárások terjedtek el (28, 29).

A gerincsebészet fejlődése az elmúlt két évtizedben jelentősen felgyorsult, a javuló technikai feltételek, a fejlett operációs eszközök bevezetésével újfajta technikák és kezelési módszerek kerültek kidolgozásra. A technikai fejlesztés a minimálisan invazív, atraumatikus módszerek fejlesztését is érintette. A gerincsebészetben korábban a laminectomia volt az általános és alkalmazott módszer kezelési módszer. A laminectomia gyakran a dorzális csontos képletek nagymértékű károsodását okozta (köztük a kisízületekét is), valamint egyidejűleg a gerinc szalagrendszerének megbontásával járt. A normális biomechanikai rendszer megbontása gyakran a gerinc deformitásához, instabilitásához vezetett (30-32), a nagy volumenű feltárást miatt a hegképződés is jelentős volt (33). Az instabilitás az esetek egy részében - elsősorban többszintű feltárást esetén - további műtéti beavatkozást, stabilizáló műtétet igényelt (34, 35). A negatív biomechanikai következmények csökkentése és a betegek életminőségének javítása céljából olyan technikák fejlesztése került a középpontba, melyekkel eredményes kezelés valósítható meg, ugyanakkor a gerinc alkotóelemei, struktúrái kevésbé sérülnek. Mind a sebészek, mind a betegek részéről megjelent az igény az ilyen, kevésbé invazív technikák fejlesztésére, így azok széles körben elterjedtek a gyakorlatban.

A minimálisan invazív technikáknak nincs egységes, egyetemes definíciója ugyanakkor főbb jellemzőik és előnyeik egyben meghatározzák ezeket a módszereket (36). Általános céljuk, hogy a lehető legkisebb metszésből és legkisebb feltárásból, a lehető leghatékonyabb sebészi kezelés valósuljon meg. A szöveti traumatizáció csökkenthető, kisebb metszésre és feltárást van szükség, így a szövetek károsodása, a vérvesztés, a műtéti idő csökkenhet, a betegek korai mobilizációja valósulhat meg.

Rövidebb a kórházi benntartózkodás és csökken a szükséges fájdalomcsillapítás mértéke.

A kevésbé invazív módszerek alkalmasak a gerinc daganatok eltávolítására is (29, 37). A patológiák gerinccsatornában való elhelyezkedése alapján a minimálisan invazív gerincsebészeti technikák csoportosíthatók és a mindennapi gyakorlatban használhatók (36). Szükséges annak vizsgálata, hogy melyik a táblázatban szereplő minimálisan invazív gerincsebészeti technika alkalmazható a gerincáttétek esetén, valamint ezek hogyan illeszthetők be a prognosztikai score rendszerekbe.

II.1.3. A gerincáttétek kezelésében használt prognosztikai rendszerek

A gerincáttétek kezelésében a túlélési idő becslése a kezelés előtt kiemelten fontos a megfelelő terápia megválasztása céljából. A becsült prognózis figyelembe vételével javaslat tehető a megfelelő kezelési stratégiára, amely a betegeknek a leghosszabb túlélést biztosíthatja. A legtöbb daganat esetében a primer lézió alapján a TNM rendszer terjedt el a túlélés becslésére, azonban másodlagos áttétek esetében ez a rendszer kevés információt ad.

A hiányt kiküszöbölendő prognosztikai score rendszerek kerültek kidolgozásra a klinikai gyakorlatban (38). A rendszerek különböző faktorok figyelembe vételével tesznek becslést a túlélési periódusra. A primer tumor típusa és a belszervi áttétek megléte szinte mindegyik score rendszerben szerepel, a többi faktor kiválasztása statisztikai elemzések alapján történt. Az egyéni különbségekre jó példa, hogy bizonyos rendszerek fő szignifikáns faktornak tekintik a műtét előtti motoros eltéréseket (14, 39), míg mások azt a rendszerükből kihagyják (40, 41). A rendszerek konszenzus alapján a túlélést 6 hónapon belüli vagy túli, valamint egy éven belüli és egy éven túli kategóriákban adják meg. Annak eldöntése, hogy melyik score rendszer a legjobb lehetetlen, mivel kevés vizsgálat készült az eredmények validálására. Összességében azonban megállapítható, hogy pontosabb becslést adnak a túlélésre, mintha csak egyetlen faktor kerülne figyelembe vételre. Ugyanakkor egyik rendszer sem képes 90% vagy annál magasabb százalékos aránnyal megbecsülni a pontos túlélést.

A legtöbb score-t éppen ezek miatt a sebészi indikáció felállításában használják, hogy elkerüljék a rossz prognózissal rendelkező betegek esetében a kiterjedt sebészeti beavatkozást, mivel a költséghatékonyság jelenleg az egészségügyi ellátás fontos új

trendjét képezi. A funkcionális prognózis is új szempontként jelent meg napjainkban, így a rendszereket a rehabilitáció indikációjának felállításában (42), valamint a funkcionális javulás becslésére is használják (43). Gasbarrini és munkatársai (44) tanulmányokban kiemelték, hogy az egyéni különbségeket a betegek kezelésében, a terápiák széleskörű fejlődését és a multidiszciplináris megközelítést a score rendszerek részévé szükséges tenni.

Az ideális prognosztikai rendszer kidolgozására már több kísérlet történt sikertelenül, de annak az alábbi tényezőket mindenképpen tartalmaznia kellene (38):

- a betegség megfelelő staging-je, hogy mind aszimptomatikus, mind motoros tünetekkel rendelkező vagy már a terminális állapotban lévő betegek esetében is a legmegfelelőbb kezelést tudják ajánlani
- az áttét gerincoszlopi magassága, melynek különösen cervicalis magasság esetén lehet jelentősége (45)
- a primer tumor típus prognózisa és a betegség természetes lefolyása; az elmúlt évtizedben a kezelések nagymértékű fejlődése megnövelte a betegek túlélését, azonban ez a korábbi rendszerekben nem tükröződik (46)
- prognosztikus labor markerek figyelembevétele (prosztata specifikus antigén beépítésére már történtek kísérletek (47))
- multidiszciplináris megközelítés az onkológiai, radiológiai és sebészi szempontok figyelembe vételére

A továbbiakban a fontosabb rendszerek bemutatása és értékelése történik.

II.1.3.1. Tokuhashi rendszer

A rendszert először 1989-ben közölték (48), mint az első gerinc áttétes betegek prognózisát meghatározó rendszert. A későbbiekben bemutatásra kerülő rendszerek is ezt a közleményt tekintették alapnak. A prognózist becselő pontosság azonban a klinikai vizsgálatok alapján csak 63,3 százaléknak adódott, valamint a retrospektíven vizsgált faktorok statisztikai analízisre kevésbé voltak alkalmasak, így a szerzők 2005-ben egy revideált verziót közöltek (38, 49), melynek eredményei csak 2009-ben jelentek meg az irodalomban (50). A gyakorlatban a revideált verzió terjedt el, így most is ez kerül bemutatásra.

A rendszer 6 faktort vesz figyelembe a prognózis becslésére (**Táblázat 1.**):

- általános állapot, Karnofsky pontszám (KPS)
- gerinc áttétek száma
- egyéb csontáttétek száma
- primer tumor típusa
- belszervi áttétek megléte vagy hiánya
- neurológiai státusz

Az egyes kategóriákon belül további alkategóriák szerepelnek, melyhez a szerzők pontszámokat rendeltek. Az egyes pontszámok összeadása alapján kapott pont meghatározza, hogy a beteg melyik prognosztikai kategóriába esik és milyen kezelés ajánlott esetében (**Táblázat 1.**):

- 0-8 pont: a betegek 85 százalékának a teljes túlélése (OS) 6 hónapon belüli → konzervatív kezelés vagy palliatív műtét javasolt
- 9-11 pont: a betegek 73 százalékának túlélése 6 hónapon túli és betegek 30 százalékának még 1 éven túli is → palliatív műtét vagy kivételes esetekben excizionális műtét javasolt
- 12-15 pont: a betegek 95 százalékának túlélése 1 éven túli → excizionális műtét javasolt

Táblázat 1.: A módosított (revideált) Tokuhashi score rendszer

Prediktív faktorok	Pontszám
Általános állapot (KPS):	
• Gyenge (KPS 10-40%)	0
• Közepes (KPS 50-70%)	1
• Jó (KPS 80-100%)	2
Extraspinalis csontáttétek száma:	
• ≥ 3	0
• 1-2	1
• 0	2

Táblázat 1.: A módosított (revideált) Tokuhashi score rendszer (folytatás)

Gerincáttétek száma:	
• 3 vagy annál több	0
• 2	1
• 1	2
Egyéb belszervi áttét megléte:	
• Sebészileg eltávolítható	0
• Inoperábilis	1
• Nincs áttét	2
Primer tumor típusa:	
• tüdő, osteosarcoma, gyomor, húgyhólyag, nyelvcső, hasnyálmirigy	0
• máj, epehólyag, ismeretlen	1
• egyéb	2
• vese, méh	3
• végbél	4
• pajzsmirigy, prosztata, emlő, karcinoid	5
Neurológiai státusz:	
• Frankel A,B	0
• Frankel C,D	1
• Frankel E	2

A Tokuhashi rendszer értékelése

A rendszer kidolgozói által egy prospektív vizsgálat eredményei kerültek közlésre (50). A vizsgálatban 183 beteg vett részt, melyek közül a leggyakoribb tumor típusok a tüdő, vese és prosztata tumorok voltak. Egyéb tumor típusok is bekerültek a vizsgálatba, de relatíve kis esetszámmal. A rendszer konzisztencia rátája (CR) (a becsült prognózis mennyire korrelál a valós túléléssel) 87, 9 százaléknak adódott. Az

eredmények alapján a rendszer megfelelő pontossággal volt képes a túlélést és a funkcionális prognózist is jósolni és az alapján kezelést ajánlani (50).

Az irodalomban egyéb szerzők is hasonlóan kedvező eredményeket publikáltak a rendszer alkalmazásával kapcsolatban (51, 52). A faktorok vizsgálatát relatív egyszerűnek és könnyen vizsgálhatónak találták, így szélesebb körben is elterjedt használata. Chen és munkatársai (46) több rendszert vizsgáltak, de a Tokuhashi rendszert találták a leginkább praktikusnak és ez biztosította a legpontosabb becslést a prognózis tekintetében. A vizsgálatokat relatíve kis eset számú populáción (mindösszesen 41 beteg) és csak egyetlen primer tumor típus (hepatocelluláris carcinoma) esetében vizsgálták. Yamashita és munkatársai (53) eredményei alapján betegek 79 százalékában a becsült és valódi prognózis megegyezett, viszont az alacsonyabb pontszámú betegpopuláció esetében kedvezőtlenebb prognózist kaptak, mint a becsült értékek (főleg vesetumorok esetében).

A pozitív hangvételű közlemények mellett néhány szerző kritikát fogalmazott meg a rendszer alkalmazásával kapcsolatban. Hessler és munkatársai (54) 76 tüdő tumoros beteg esetében vizsgálták a rendszer alkalmazhatóságát, de csak 67,1%-os konzisztencia rátát találtak és megállapításaik alapján a rendszer nem veszi figyelembe a kezelési stratégiák javulását az évek során a gerincáttétes betegek kezelése esetében. Eredményeik alapján bizonyos 50 év feletti tüdő tumoros betegek túlélése meghaladta az egy évet és a kimenetel is kedvezőbb volt, mint a rendszer alapján becsülték. A kritikára válaszul Tokuhashi (55) egyetértett azzal, hogy az elmúlt évtizedekben a kezelési stratégiák sokat fejlődtek és bizonyos tüdő tumoros betegek prognózisa kedvezőbb lehet (két éven túli is akár), mint ahogy a rendszer becsülné. Továbbra is fenntartották véleményüket, hogy a tüdő tumoros betegek túlélése alapvetően alacsony és a kiugró esetekben egyénileg kell megválasztani, hogy adott beteg konzervatív vagy sebészi kezeléssel jár jobban. Quraishi és munkatársai (56) is alacsony konzisztencia rátát, 64-66 százalékot találtak és a rendszer használhatóságát közepesnek ítélték meg. Pointillart és munkatársai (57) még alacsonyabb értéket közöltek és eredményeik alapján a becsült és valódi túlélés értékei csak 60 vagy még az alatti százalékban egyeztek meg. Néhány esetben az eredeti és nem a módosított verziót találták hasznosabbnak (58). Wang és munkatársai (59) is az eredeti rendszert hasznosabbnak találták vastagbél tumorok esetében, de a revideált verzió pedig jobbnak bizonyult

prosztata és emlő tumor esetén. Tüdő és veserákos betegek esetében egyik rendszert sem találták használhatónak.

Történtek kísérletek a revideált Tokuhashi rendszer bővítésére is, például Kostuik 3 további paramétert adott a vizsgálathoz; az áttét radiológiai megjelenését, a kyphosis mértékét és a canalis spinalis stenosis mértékét, melyet az áttét okozott (38).

II.1.3.2. Tomita rendszer

Tomita és munkatársai egy új score rendszert dolgoztak ki 2001-ben (40, 60), felhasználva a Tokuhashi rendszert is, melyből véleményük szerint hiányzott az egyes faktorok megfelelő súlyozása. További statisztikai analízist (Cox-hazard analízis) alkalmaztak a rendszer kidolgozása során, az új rendszert egyszerűsítették. A paralízist a prognosztikai faktorok közül kihagyták, mivel nem tekintették szignifikáns faktornak. A vizsgálat során először 67 beteget vizsgáltak retrospektíven, majd egy hároméves időtartamra prospektív vizsgálatot terveztek 61 beteg bevonásával (40). A rendszer a következő faktorokat vizsgálja:

- primer tumor típusa
- belszervi metasztázis kezelhetősége vagy kezelhetetlensége
- csontmetasztázisok száma

Az egyes kategóriákon belül alkategóriákat különítettek el, melyekhez pontszámokat rendeltek. A végleges pontszám alapján az alábbi csoportok különíthetők el:

- 2-3 pont: átlagos túlélés 50 hónap → széles vagy marginális excízió
- 4-5 pont: átlagos túlélés 23,5 hónap → marginális vagy intralézionális excízió
- 6-7 pont: átlagos túlélés 15 hónap → palliatív kezelés
- 8-10 pont: átlagos túlélés 6 hónap → szupportáció, sebészi kezelés nem ajánlott

2. táblázat: A Tomita rendszer

Prognosztikai faktorkok	Pontszám
Primer tumor típusa:	
• Lassú növekedésű (emlő, pajzsmirigy...)	1
• Moderált növekedésű (vese, uterus...)	2
• Gyors növekedésű (tüdő, gyomor...)	4
Belső szervi áttét:	
• Kezelhető	2
• Kezelhetetlen	4
Csontáttétek:	
• Szoliter elváltozás vagy izolált	1
• Multiplex	2

A Tomita rendszer értékelése

A rendszer beteg központú és általában a Tokuhashi rendszerrel együtt használják a sebész indikáció felállításában. Hasznosságát több tanulmány is közölte a betegek prognosztikai csoportokba való besorolásban (61-63). Zhang és munkatársai (64) 36 hepatocelluláris beteg esetében vizsgálták a Tomita rendszert és eredményeik alapján a 7 alatti pontszámmal rendelkező betegek prognózisa kedvező. Cho és munkatársai (65) a palliatív sebészi kezelés eredményességét vizsgálták és a betegek szelekciója a Tomita rendszer (>8 pont) alkalmazásával történt megfelelő eredményességgel.

Bauer munkássága alapján (66) a rendszer sikeresen képes differenciálni a rossz és a jó prognosztikai csoportokat, azonban a rendszerből véleménye szerint a fájdalom és a paralízis hiányzó szignifikáns faktorok. Több esetben sebészi kezelést javasolna, mint ahogy a rendszer teszi, így az indikációk sok esetben kétségesek.

II.1.3.3. Bauer rendszer

1995-ben Bauer és munkatársai egy egyszerű rendszert (67) dolgoztak ki 153 csípőcsont és 88 gerincet érintő áttétes beteg vizsgálatával. A prognosztikai faktorok megállapítására széleskörű statisztikai analízist végeztek, köztük Cox regresszió analízist is. Mindezek alapján a rendszer az alábbi prognózis faktorokat veszi figyelembe:

- belszervi áttétek
- csontos rendszert érintő áttétek
- primer tumor típusa
- patológiás törés hiány/megléte

A gyakorlatban a patológiás törések megítélése nehéz volt, valamint a kezdeti vizsgálatok multicentrikusak voltak, így nagy variációk mutatkoztak a sebészi indikációk és sebészi technikák tekintetében. A patológiás törés kihagyásával készült el a módosított Bauer rendszer (**Táblázat 3**), mely alapján a végleges pontszámok figyelembevételével az alábbi prognózis csoportok kerültek leírásra (68, 69):

- 0-1 pont: átlagos túlélés 4,8 hónap → szupportív kezelés
- 2 pont: átlagos túlélés 18,2 hónap → palliáció, sebészi kezelés
- 3-4 pont: átlagos túlélés 28,4 hónap → helyi tumor kontroll, sebészi kezelés

3. táblázat: A módosított Bauer rendszer

Pozitív prognosztikai faktorok	Pontszám
Belszervi áttét hiánya	1
Nem tudó a primer elváltozás	1
Primer tumor = emlő, vese, lymphoma, mieloma multiplex	1
1 db szoliter csontáttét	1

A Bauer rendszer értékelése

Hét prognosztikai rendszer átfogó vizsgálata során azt találták, hogy a kezelés utáni időszakban rövidtávon nem mutatkozott érdemi különbség a prognózist jósoló

képességek között, azonban hosszú távon a Bauer rendszer nyújtja a legjobb becslést (68, 69).

II.1.3.4. Egyéb prognosztikai score rendszerek

A továbbiakban az irodalomban közlésre került néhány rendszer kerül bemutatásra, azonban ezek a klinikai gyakorlatban kevésbé terjedtek el és eredményességükről nem állnak rendelkezésre átfogó vizsgálatok.

van der Linden rendszer

2005-ben van der Linden és mtsai (41) 3 faktorból álló rendszert dolgoztak ki:

- Karnofsky státusz
- a primer tumor típusa
- belszervi áttétek megléte vagy hiánya

Vizsgálatukat egy 342 beteget tartalmazó prospektív analízis részeként végezték, mely a radioterápia hatékonyságát vizsgálta a gerincáttétek megléte esetén. Azon betegek azonosítását tűzték ki célul a prognosztikai faktorok vizsgálatával, akik túlélése elég hosszú, hogy a sugárkezelésnél radikálisabb kezeléssel is profitáljanak. A rendszer pontossága 73 százaléknak adódott (41). Eredményeik alapján az alábbi kategóriák különíthetők el:

- 0-3 pont: átlagos túlélés 4,8 hónap → konzervatív kezelés
- 4-5 pont: átlagos túlélés 13,1 hónap → palliatív kezelés
- 6 pont: átlagos túlélés 18,3 hónap → excizionális kezelés

4. táblázat: van der Linden rendszer

KPS:	
• 80-100	2
• 50-70	1
• 20-40	0

4. táblázat: van der Linden rendszer (folytatás)

Primer tumor:	
• Emlő	3
• Proszтата	2
• Tüdő	1
• Egyéb	0
Belső szervi áttét:	
• Nincs	1
• Van	0

Rades score

Rades és munkatársai (14, 70) több score rendszert dolgoztak ki azon betegeikből, akik radioterápiára érkeztek hozzájuk, a score rendszert részletes statisztikai elemzés alapján készítették el. A prognosztikai rendszer az alábbi tényezőket veszi figyelembe:

- a primer tumor típusa
- egyéb csont metasztázisok a radioterápia idején
- belső szervi áttétek megléte a radioterápia idején
- időtartam a tumor diagnózis és a gerincvelő kompresszió kialakulása között
- ambuláns vagy bennfekvő státusz radioterápia előtt
- a motoros tünetek kialakulásának időtartama radioterápia előtt

A pontszámok alapján az alábbi prognosztikai kategóriákat határozták meg:

- 20-30 pont: 6 hónapos túlélés 16 %
- 31-35 pont: 6 hónapos túlélés 48 %
- 36-46 pont: 6 hónapos túlélés 81 %

Egyéb prognosztikai rendszereket is kidolgoztak prosztata (39, 71) és emlőrákos áttétes (72) betegek túlélésének becslésére, valamint készült rendszer ismeretlen primer tumor típusokra is (73).

A Rades score a klinikai gyakorlatban kevésbé terjedt el, így értékelése is nehézkes. A legfőbb probléma, hogy néhány tumor típus esetén a vizsgált faktorokkal

megfelelő becslés nem adható a túlélésre, valamint a vizsgálatba főleg előrehaladott áttétes betegeket vontak be. A terápiás lehetőségek csak radioterápiára vonatkoznak, így a score nem veszi figyelembe az áttétes betegek kezelése során alkalmazott egyéb kezelési módokat (38).

Katagiri score rendszer

Retrospektíven Katagiri és munkatársai (74) score rendszert dolgoztak ki, mely a korábbiakkal ellentétben az előzetes kemoterápiát is prognosztikai faktorként veszi figyelembe. A prognózis becslésében az alábbi tényezőket használja fel:

- primer tumor típusa
- belszervi vagy agyi áttétek megléte
- ECOG 3-4 státusz
- korábbi kemoterápia
- többszörös csontáttétek megléte

A vizsgálat az alábbi prognosztikai kategóriákat határozta meg:

- 0-2 pont: 6 hónapos túlélés 97,9 %, 12 hónapos túlélés 89,1 %
- 3-5 pont: 6 hónapos túlélés 70,6 %, 12 hónapos túlélés 48,8 %
- 6-8 pont: 6 hónapos túlélés 31,3 %, 12 hónapos túlélés 10,9 %

A legnagyobb hibája a rendszernek az egyedi újítása, hogy a korábbi kemoterápiát is beveszik a faktorok közé, valamint a különféle kezelések heterogenitása nem világos mértékben vesz részt az egyes daganatos betegek túlélésének becslésében. Az egyéni különbségek a betegek kezelésében jelentősen csökkentik a rendszer objektivitását (38). 2014-ben egy revideált verzió került közlésre, mely további faktorként bevezette az abnormális laborértékeket is, a szerzők szerint a revideált score pontosabb becslést képes adni a túlélésre (75).

III. Célkitűzések

A vizsgálat fő célkitűzése a magyar gerinc áttételt diagnosztizált és kezelt populáció vizsgálata volt. Az elmúlt évtizedben jelentős mennyiségű beteganyag halmozódott fel az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben, melynek részletes feldolgozása eddig még nem történt meg.

Első lépésben retrospektív módon terveztük a beteganyagot feldolgozni, melynek része volt a nemzetközi irodalomban és klinikai gyakorlatban elterjedt prognosztikai score rendszerek faktorainak vizsgálata is. Az adatbázis elkészítése során egyéb tényezőket is összegyűjtöttünk, melyek a kórházi adatbázisban fellelhetőek voltak. A retrospektív vizsgálat végpontjaként egy olyan táblázatos formában elérhető adatbázist szeretnénk volna elkészíteni, melyben az eddig nálunk kezelt összes gerincáttétes beteg adatai megtalálhatóak, valamint az idő múlásával a táblázat folyamatosan bővíthető újabb betegekkel.

A retrospektív vizsgálat részeként vizsgálni terveztük, hogy mely faktorok vannak hatással a betegek túlélésére, valamint hogy a jelenleg elterjedt prognosztikai rendszerek túlélést becsülő képessége mennyire pontos. Továbbá részletes irodalomkutatással elemezni szeretnénk volna az elérhető eredményeket ezekkel a rendszerekkel kapcsolatban, valamint vizsgálni kívántuk létezik e már ideális prognosztikai rendszer és ha igen, az mennyire alkalmazható a magyar betegpopuláció esetében.

Célunk volt továbbá a műtétek közben és azok után fellépő szövődmények vizsgálata és azok előre jelezhetősége. Különös tekintettel a vérzéses és posztoperatív intenzív ellátást igénylő szövődményeket vizsgáltuk. A rizikófaktorok megállapításával a betegek perioperatív menedzselése jobban szervezhető, fel lehet készülni az esetleges szövődményekre, így a betegek gyógyulási esélye is sokkal kedvezőbb.

A PhD munka részeként szeretnénk volna egy az utóbbi évtizedekben folyamatosan fejlődő ágazatot, a minimálisan invazív gerincsebészeti technikákat vizsgálni. A technikák egyre szélesebb körben való elterjedésével szükségesség vált annak vizsgálata is, hogy esetükben melyik minimálisan invazív módszerek alkalmazhatóak. A magyar munkacsoport által bevezetett osztályozási rendszer (36) kidolgozásában magam is részt vettem, így az alapot szolgáltatott a további

vizsgálatoknak, hogy az abban felsorolt technikák közül melyek alkalmazhatóak a gerincáttétes betegek esetében.

A PhD disszertáció alapját a retrospektív vizsgálat leírása és annak eredményeinek bemutatása képezi (76, 77). Az eredmények alapján azonban világviszonylatban is újszerű megállapítások fogalmazódtak meg, melyek nemzetközi szinten is elfogadásra kerültek. Szükségessé vált, hogy az eredményeinket prospektív módon is validáljuk, így a dolgozat utolsó részében a távlati tervek és célok kerülnek bemutatásra.

IV. Anyag és módszer

IV.1. Adatbázis készítés, betegpopuláció

A vizsgálat első részeként retrospektív módon adatbázist készítettünk az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben (OKITI) 2008. január 1. és 2015. december 31. között gerincáttét miatt műtéti kezelésen átesett betegek adataiból. Az adatbázis elkészítése 2016-ban történt, a vizsgálat azóta is tart. Az adatbázis bővítése és statisztikai elemzés évenként történik, így már a 2016. és 2017. évi adatokkal is rendelkezünk. A PhD disszertációjául szolgáló közleményekben csak a 2008-2015. évi beteganyag került bemutatásra, így jelenleg is ennek részletezése történik.

Az adatbázis elkészítése során minden beteg esetében összegyűjtöttük a klinikai gyakorlatban elterjedten használt prognosztikai rendszerek tényezőit, valamint minden az adatbázisban elérhető adatot táblázatos formába rendeztünk. Az alábbi tényezőket vizsgáltuk:

- demográfiai adatok, melyek tartalmazták a betegek életkorát és nemét
- fő klinikai tünetek, melyekkel a betegek a kórházakban jelentkeztek
- részletes neurológiai státusz, mely tartalmazta a motoros, szenzoros és vegetatív zavarokat is
- Frankel grade rendszer szerinti osztályozás **(5. Táblázat)**
- preoperatív állapot, besoroláshoz a Karnofsky-féle rendszert használtuk **(6. Táblázat)**
- primer tumor típusa (a szövettani leletek alapján)
- a metasztázis által érintett csigolya szakasz
- extraspinális csontáttétek száma
- egyéb belszervi áttétek megléte és azok száma
- az operáció időpontja
- pontos műtéti leírás, műtéti technikák besorolása

- a műtét során és műtét után fellépő komplikációk (különös tekintettel a vérzéses és az intenzív osztályos ellátást igénylő komplikációkra)
- a kórházi tartózkodás ideje
- a közvetlen posztoperatív állapot
- társbetegségek
- rövid távú műtéti kimenetel
- folyamatos ambuláns kontrollok feldolgozása
- hosszú távú műtéti kimenetel elemzése
- halálozási adatok, a halálozás oka (természetesen azokban az esetekben, amikor ez elérhető)

5. táblázat: Frankel grade beosztás a neurológiai állapot megítélésére

<i>Frankel grade beosztás</i>	<i>Leírás</i>
A	Teljes motoros és szenzoros funkcióvesztés
B	Komplett motoros és inkomplett szenzoros funkcióvesztés
C	Inkomplett motoros funkciózavar, mozgási erő csak a gravitációval szemben kivihető
D	Inkomplett motoros funkciózavar, a vizsgáló erejével szemben is képes mozgást véghezvinni
E	Nincsen sem motoros, sem szenzoros abnormalitás

6. táblázat: Karnofsky féle beosztás az általános állapot megítélésére

Karnofsky rendszer			
Képes normális tevékenységek végzésére illetve önmaga ellátására, nem igényel speciális ellátást	100		Normál, nincs betegségre utaló tünet, vagy panasz
	90		Képes normál tevékenységre, de a betegségre utaló apró jelek jelen vannak
	80		Képes minden tevékenységre de csak komolyabb erőfeszítések árán, a betegség tünetei jelen vannak

6. táblázat: Karnofsky féle beosztás az általános állapot megítélésére (folytatás)

Nem képes ellátni a munkáját, képes egyedül élni és nagyrészt ellátja magát, változó mennyiségű segítséget igényel	70	Önellátó, de nem képes ellátni a munkáját és a komolyabb erőfeszítést igénylő feladatokat
	60	Segítségre szorul, de a személyes szükségleteit ellátja
	50	Jelentős segítséget és orvosi ellátást igényel
Önellátásra már nem képes, intézményi ellátásra szorul, a betegség valószínűleg gyorsan progrediálni fog	40	„Korlátozott”, folyamatos ellátást és megfigyelést igényel
	30	„Súlyosan korlátozott”, kórházi ellátást igényel, de a halál nem fenyeget
	20	Nagyon beteg, folyamatos szupportív terápiára szorul
	10	Haldokló, a végzetes betegség gyorsan progrediál
	0	Halál

A halálozási adatok megszerzésében a Nemzeti Rákregiszter segítségét kértük. A Regiszter a betegek esetében a pontos halálozási időpontról és halálozási okról (idegrendszeri vagy belszervi eredetű) tudott információt nyújtani, a betegek pontos stádiumbeosztásai csak pár esetben voltak elérhetőek, amiből nem tudunk volna statisztikailag releváns információkat nyerni. A rendelkezésünkre bocsátott adatok azonban jelentős segítséget nyújtottak a túlélési adatok vizsgálatában és elemzésében.

IV.2. Prognosztikai score rendszerek

A prognosztikai rendszerek kiválasztásában fő szempont a nemzetközi irodalomban és a klinikai gyakorlatban elterjedt használatuk volt. A korábbiakban már bemutatott rendszerek közül további értékelésre négyet választottunk ki, melyeket nemzetközi szinten széleskörűen használnak és kellő irodalmi adat áll rendelkezésre az értékelésükhöz:

- módosított (revideált) Tokuhashi rendszer (**1. táblázat**)
- Tomita rendszer (**2. táblázat**)
- módosított Bauer rendszer (**3. táblázat**)
- van der Linden rendszer (**4. táblázat**)

A rendszerek bizonyos túlélési faktorokat statisztikai eredmények alapján súlyoznak. Az egyes kategóriákon belül további alkategóriákhoz rendelnek pontszámokat. Az összesített pontszám adja meg, hogy adott beteg melyik prognosztikai csoportba tartozik. Az egyes csoportokon belül információt kapunk a várható túlélés százalékos esélyéről, valamint a kategória esetében leginkább ajánlott kezelési opcióról. A revideált Tokuhashi és Tomita rendszerek terápiás opciót is ajánlanak a különböző prognosztikai kategóriák betegei számára. A másik kettő rendszer csak túlélési időt becsül, azonban a prognosztikai kategóriái nagymértékben hasonlítanak az előző kettő rendszer csoportjaira.

A legtöbb rendszerben, köztük az általunk vizsgáltakban is a primer tumor típus fő prognosztikai tényező. A tumor típusok közül viszonylag kevés került pontos besorolásra, így a nem feltüntetett típusok esetén kiegészítést kellett alkalmaznunk. A munkacsoport onkológusának (Dr. Horváth Anna, klinikai onkológus szakorvos) segítségével az alaptumor dignitását és prognózisát figyelembe véve a primer tumor típusok kategóriáit kibővítettük (**7, 8. táblázat**).

7. táblázat: Kiegészített Tokuhashi rendszer primer tumor típus kategória

Pontszám	Primer tumor típusa
0	tüdő, osteosarcoma, chondrosarcoma, gyomor, húgyhólyag, nyelvcső, hasnyálmirigy, angiosarcoma, melanóma, mesotelioma neuroendokrin carcinoma
1	máj, epehólyag, ismeretlen tumor
2	egyéb tumorok, germinális sejt tumor, egyéb epitheliális carcinoma, hematológiai betegségek, parotis
3	vese, méh, méhnyak, petefészek
4	vastagbél, rectum
5	pajzsmirigy, emlő, prosztata, carcinoid tumor, osteoblastoma, chondroma, hemangioma

8. táblázat: Kiegészített Tomita rendszer primer tumor típus kategória

Pontszám	Primer tumor típusa
1	lassan növő tumorok (például pajzsmirigy, emlő, prosztatata, carcinoid tumor, osteoblastoma, chondroma, hemangioma)
2	közepesen gyors növekedés (például vese, méh, méhnyak, germinális sejt tumor, egyéb epitheliális carcinoma, hematológiai betegségek, parotis)
4	Gyorsan növő tumorok (tüdő, osteosarcoma, chondrosarcoma, gyomor, máj, epehólyag, ismeretlen tumor, nyelőcső)

IV.3. A műtéti szövődmények vizsgálata

A szövődmények tekintetében a kérdésünk az volt, hogy mely paraméterek járnak együtt gyakrabban műtéti szövődménnyel.

A szövődmények közül elsősorban a műtéti beavatkozás miatt megnövekedett vérvesztéséget és következményes transfúzió igényét, valamint a betegek nem rutinszerű intenzív osztályos kezelés szükségességét tekintettük. A két szövődmény tekintetében rendelkezett adatbázisunk elég esetszámmal, melyből statisztikai vizsgálatokat tudtunk végezni. Az intenzív osztályos kezelés szükségességének tekintetében nem találtunk irodalmi hivatkozásokat, melyek segítségével egyértelműen el tudtuk volna különíteni a rutinszerű posztoperatív 1-2 napos megfigyelést a hosszabb, akár több hetet is meghaladó kezeléstől. Az irodalom tehát nem szab meg időhatárokat, így mi is egységes intenzív osztályos ellátást igénylő, szövődmény kategóriát hoztunk létre. Azonban mindezek miatt ebben a tekintetben eredményeink fenntartással kezelendők.

IV.4. Statisztikai elemzés

A táblázat összeállítása és az adatgyűjtés Intézetünkben (OKITI) történt, míg a statisztikai elemzés az MTA-ELTE Statisztikus és Biológiai Fizika Kutatócsoportjával együttműködve történt.

Az adatbázis kezdeti elemzése során leíró statisztikai módszereket használtunk, melyek átlagszámolási, százalékszámítási és megoszlási számításokat tartalmazott. A

prognosztikai faktorok vizsgálata során a szignifikáns faktorok azonosításához Fisher féle egzakt tesztet használtunk. A Fischer teszt kombinatorikával számol, így kevésbé érzékeny az extrém eltérésekre. A próbák során 5%-os szignifikancia határt szabtuk. Az egyes kategóriákon belül a további alkategóriák vizsgálatához post-hoc analízisek során Bonferroni-korrekción végeztünk. A Bonferroni korrekció alkalmas az egyes prognosztikai alkategóriák szignifikanciájának megállapítására. Azon esetekben, ahol Fisher féle egzakt tesztel a szignifikancia egyértelműen kizárható volt, további post hoc analízisre nem volt szükség.

A dolgozatban több helyen előfordul az indikatív szignifikancia fogalma is, melyet külön szükséges tisztázni. Több csoport valószínűségi adatainak összehasonlítása során szükség van Bonferroni korrekcióra. A korrekció során csak akkor tekinthetjük az eredményeket szignifikánsnak, ha az érték a (vizsgálat előtt meghatározott szignifikancia szint/vizsgált csoportok száma) hányados alatti. Tehát, ha a vizsgálat előtt 0,05 szignifikancia szintet határoztunk meg és adott faktor esetében 5 csoportot vizsgálunk, akkor a Bonferroni korrekció során használt szignifikancia határ $0,05/5=0,01$. Ha a korrekció során efeletti értéket kapunk, akkor csak indikatív szignifikanciáról beszélhetünk.

A túlélés vizsgálatához a Kaplan-Meier (KM) formulát használtuk. Az egyes túlélési görbék közti különbséget log-rank teszt segítségével azonosítottuk, a módszer alatt 5%-os szignifikancia határt szabtuk.

A szövődmények tekintetében szintén Fischer féle egzakt tesztek készültek nem numerikus adataink összefüggőségének vizsgálatához. Khi-négyzet próbát nem végeztünk, mivel az egyes vizsgált alkategóriákon belül előfordult, hogy az adott kis populáció nem normál eloszlású volt, azaz a kontingenciatáblák egyes rubrikáiban igen alacsony esetszámok voltak. A fentiek miatt a teszt hamis következtetésekhez vezetett volna. A Fischer teszt kevésbé érzékeny az extrém eltérésekre.

A score rendszerek jóslási képességének megállapításához ROC analízist használtunk (78). A ROC analízist elterjedten használják főleg laborértékek szenzitivitásának és specificitásának validálásához. A vizsgálat során azon esetekben történhet validáció, ahol a kapott görbe eltér a diagonális felező vonaltól. A ROC-analízis segítségével a konzisztencia értékeket tudtuk validálni. Konzisztencia rátának (CR) a becült és tényleges túlélési idő közti különbséget nevezzük.

A statisztikai próbák elkészítéséhez 3.0.2-es R szoftvert használtunk (79).

IV.5. A minimálisan invazív technikák vizsgálata

A nemzetközi irodalomban rengeteg minimálisan invazív módszer került fejlesztésre és bemutatásra, így célunk egy olyan egységes rendszer kidolgozása volt, mely a gerinccsatornában való elhelyezkedés alapján a minimálisan invazív technológiákat a betegségekhez rendeli. Az MRI és CT képalkotás fejlődésének köszönhetően a betegségek pontos elhelyezkedésének preoperatív vizsgálata megvalósítható vált.

A rendszerbe egyrészt saját intézeti (OKITI) fejlesztésű technikákat, másrészt az irodalomban fellelhető egyéb módszereket szerettük volna belefoglalni. A munkacsoport tagjaként szerepem a saját intézeti technikák eredményeinek elemzésében, az irodalomkutatásban és a rendszer összeállításában való részvétel volt. Az irodalomkutatáshoz PubMed keresőt használtunk, melyben az elsőként használt kifejezés a „minimally invasive spine surgery” volt. A hatalmas mennyiségű, 2289 találat szükségesség tette, hogy a keresési tartomány szűkítésre kerüljön. A következő szűkítő kereső szavakat használtuk, a „minimally invasive spine surgery” keresési címszóval kombinálva:

- „hemi-semi laminectomy”, „partial hemilaminectomy”
- „supraforaminal burr hole technique”, „open-tunnel technique”
- „unilateral and bilateral laminotomy for bilateral decompression”
- „posterior foraminotomy”
- „translaminar and transcorporeal anterior microforaminotomy”
- „split laminotomy”
- „endoscopic discectomy”, „laser disc decompression”
- „percutaneous pedicle screw fixation”, „interspinous devices” és „interbody fusion technique”

A cikkek összefoglalóinak áttekintése után azok a cikkek kerültek kiválasztásra, melyek teljesítették a minimálisan invazív technológiák követelményeit. Az irodalomban nem található egységesen elfogadott definíció, így alapkövetelményeket kellett megfogalmazni, hogy melyeket tekintjük minimálisan invazívnak. Az

alapkövetelmények egyben a technikák céljaiként is megfogalmazhatóak úgy, mint a iatrogén következmények és fájdalom csökkentése, a műtét közbeni vérvesztés csökkentése, a kórházi tartózkodás idejének lerövidítése, a hátsó gerincstruktúrák minél nagyobb mértékben való megőrzése, a gyorsabb felépülés és a kisebb méretű feltárások alkalmazása.

V. Eredmények

V.1. A magyar populáció leíró statisztikai eredményei

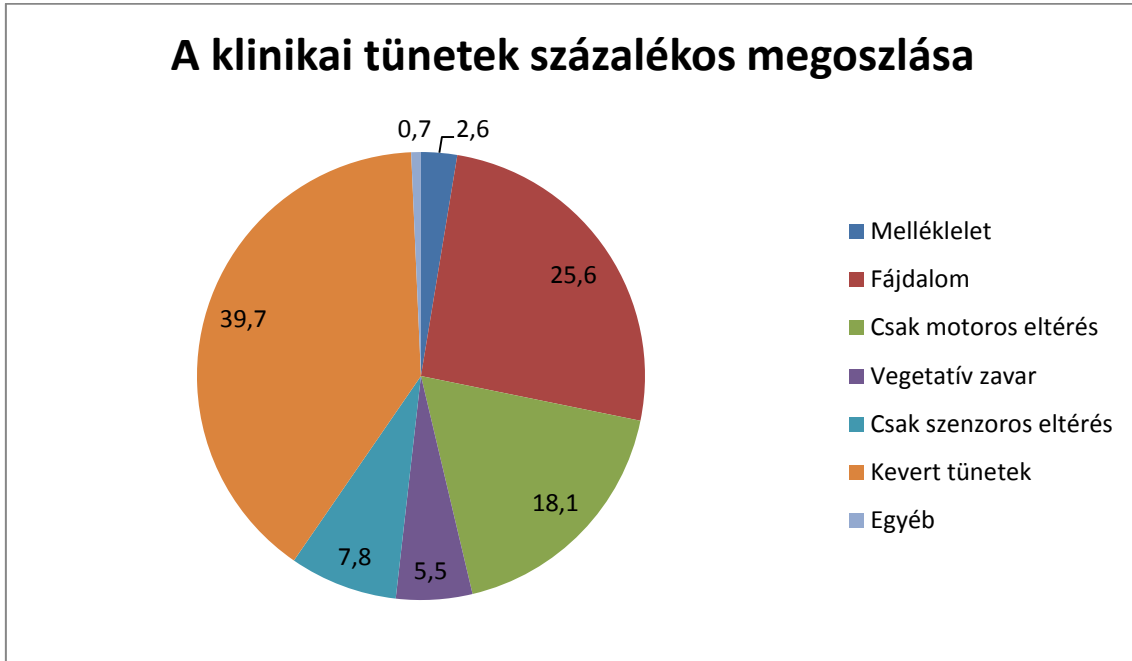
2008 és 2015 között az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben gerincáttétes betegek esetében 382 beavatkozás történt. 38 páciens esetén történt többször is beavatkozás, 31 esetben 2, 7 esetben 3 műtetre volt szükség. Összességében így 337 páciens került a retrospektív adatbázisba és a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján 329 beteg esetében rendelkezünk a pontos halálozási adatokkal is (80 közülük a mai napig él és állapota kielégítő). A többszörös beavatkozások tekintetében különböző hosszúságú idő telt el az első és az utolsó műtét időpontja között. 4 páciensnél kevesebb mint 4 nap; 6 esetben több mint 3 nap, de kevesebb mint egy hét; 8 esetben több mint egy hét, de kevesebb mint 1 hónap; 9 esetben több mint egy hónap, de fél évnél kevesebb; 5 esetben telt el több mint fél év, de kevesebb mint 1 év és végül 6 páciensnél telt el több, mint 1 év a két beavatkozás között.

A vizsgálatba 199 (59,1 %) férfi és 138 (40,9%) nő került. Az átlagos életkor 63 év volt (tartomány: 15-88 év). A betegek egyharmada a 61-70 év kategóriába tartozott és ez a kategória tartalmazta a legtöbb beteget (**1. ábra**):



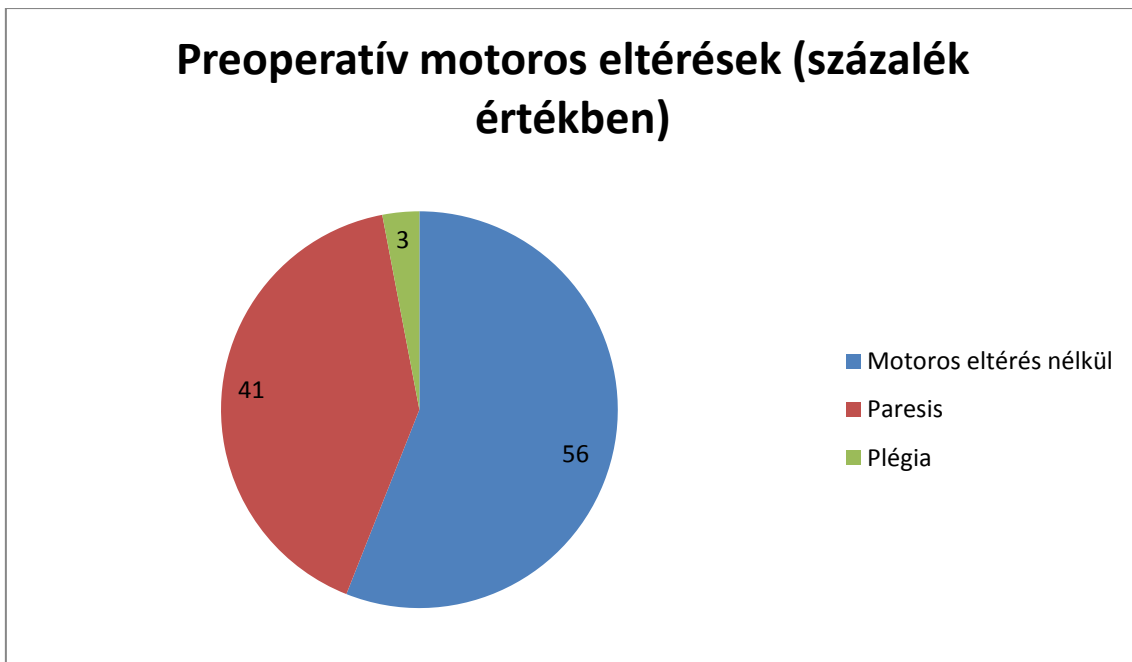
1. ábra: A populációnk életkori megoszlása

A betegek a kórházunkba való kerülésükkor heterogén tünetekkel rendelkeztek. Fontos kiemelni, hogy a populáció egy negyedében (25,6%) fájdalom volt az egyetlen tünet, de leggyakrabban (40%) kevert tünettannal talákoztunk, mely esetben mind motoros, mind szenzoros eltérések megfigyelhetőek voltak. (2. ábra).



2. ábra: A klinikai tünetek százalékos megoszlása populációnkban

A műtét előtt fennálló motoros eltéréseket vizsgálva a betegek 56 %-a nem rendelkezett motoros eltéréssel, plégiát az esetek 3%-ban találtunk (3. ábra).



3. ábra: A preoperatív fennálló motoros eltérések százalékos megoszlása

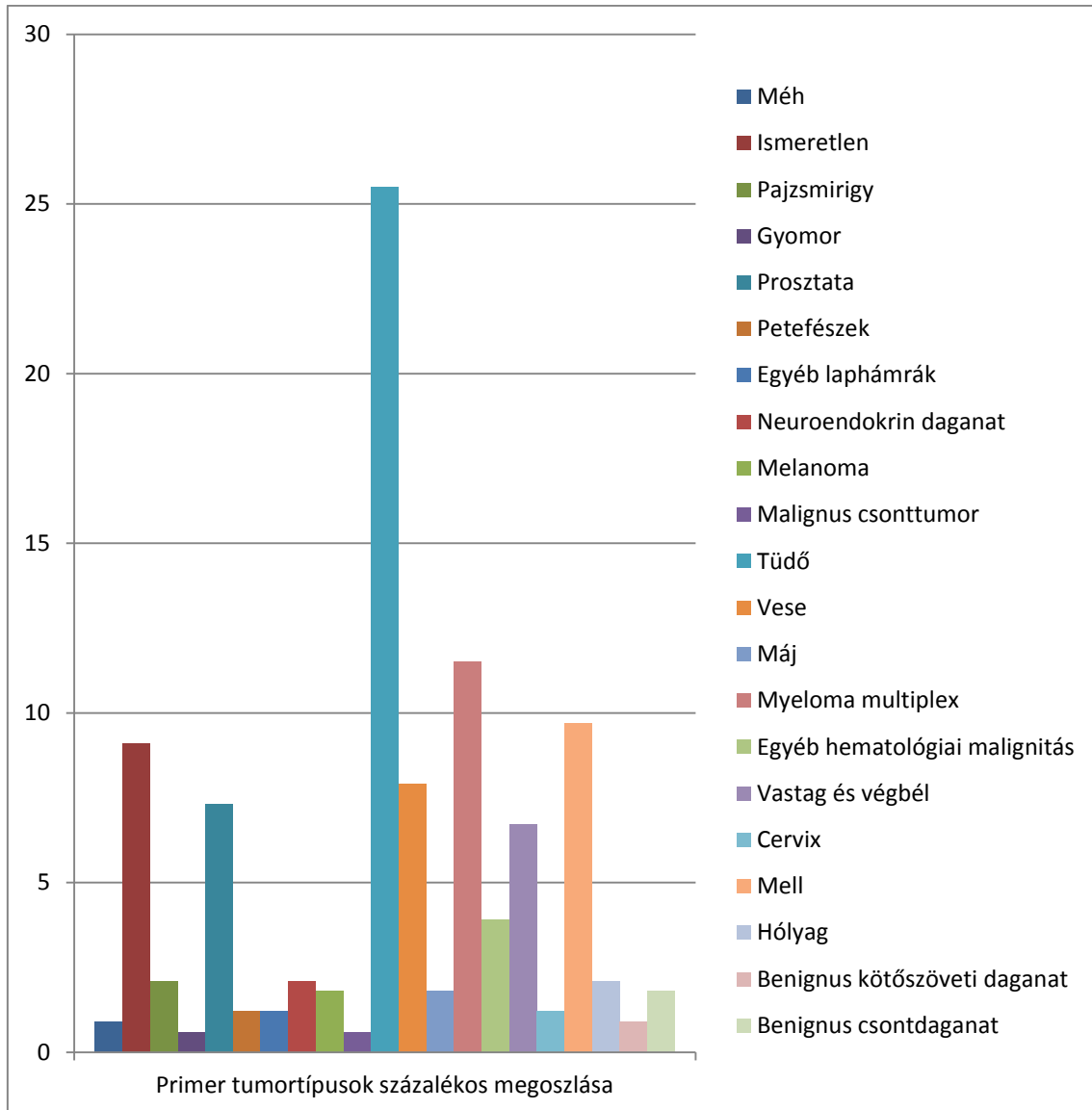
A preoperatív érzészavarok tekintetében elmondható, hogy a páciensek több mint fele (56,1%) rendelkezett különböző fokú preoperatív érzészavarral.

A betegek funkcionális státuszának meghatározásához a Karnofsky pontszámot használtuk, melyeket csoportokba soroltunk az eredeti ajánlás alapján. Populációnkban az 50-70 pontszámmal rendelkező kategóriába esett a legtöbb beteg (**4. ábra**).



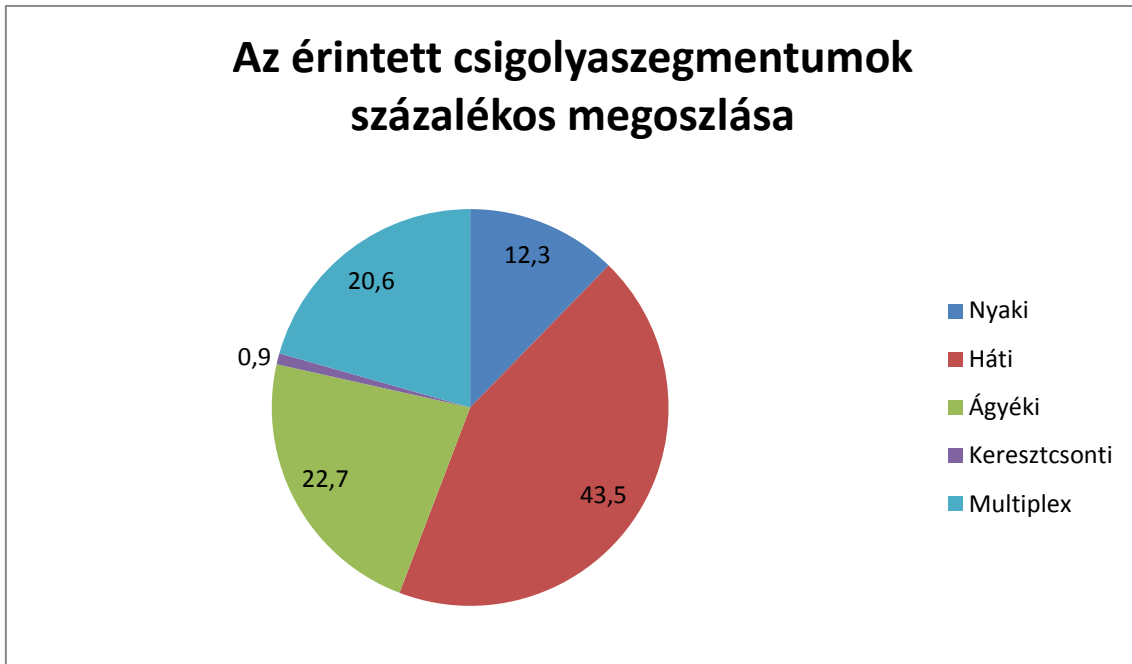
4. ábra: A Karnofsky pontszám csoportjainak megoszlása populációnkban

A primer daganatok vizsgálata során 21 féle tumor típust azonosítottunk. A leggyakoribb primer tumor a tüdő malignus elváltozásai voltak, melyet a myeloma multiplex és emlődaganatok követtek. A szövettani leletekből a primer szervi eredet alapján tudtuk a daganatokat azonosítani és csoportosítani (**5. ábra**).



5. ábra: A primer tumor típusok százalékos megoszlása populációnkban

Az áttétek által érintett gerinc szegmentumok vizsgálata során leggyakrabban metasztázis a háti szakaszon (43,5 %) fordult elő (**6. ábra**).



6. ábra: Az érintett csigolya szegmentumok százalékos megoszlása populációnkban

A prognosztikai score rendszerekben a vizsgálatok tárgyát képezik az extraspinalis csontáttétek megléte és azok száma. A populációnk több, mint háromnegyedében (84%) extraspinalis áttét nem volt ismert (**7. ábra**). Leggyakoribb lokalizációk a felső és alsó végtag hosszú csöves csontjai (humerus és femur), illetve lapos csontok közül a lapocka és a csípőcsont voltak.



7. ábra: Az extraspinalis áttétek számainak százalékos megoszlása populációnkban

A belszervi áttétek tekintetében hasonló kedvezőbb eredményt találtunk, ugyanis a betegek 81%-ában nem volt ismert más szervben áttét (**8. ábra**). A prognosztikai score rendszerek az alapján csoportosítják a belszervi áttéteket, hogy azok sebészileg eltávolíthatóak-e vagy sem. A leggyakoribb lokalizációk a máj, a tüdők, a központi idegrendszer egyéb szövetei, illetve a nyirokrendszer voltak.



8. ábra: A belszervi áttétek százalékos megoszlása populációnkban

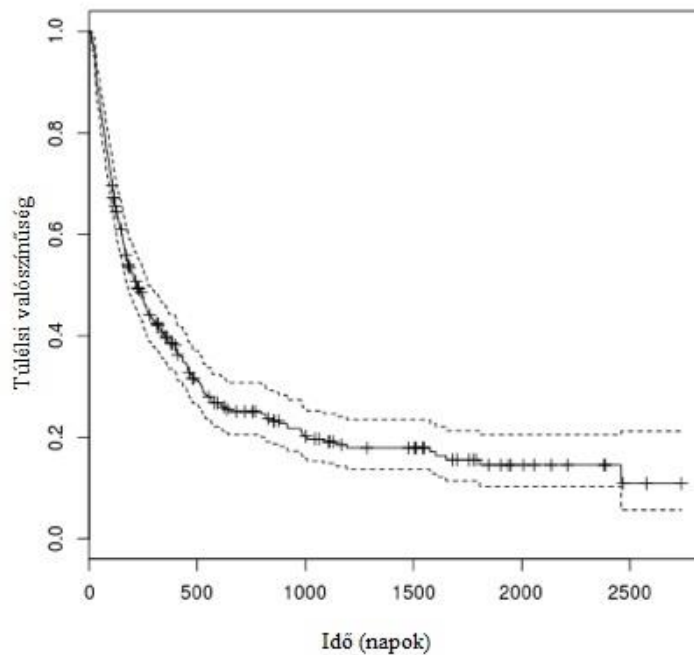
Az alkalmazott műtéti beavatkozásokat vizsgálva corpectomia+ fixáció 33,2%-ban történt, míg csak dekompresziós műtét összesen 1%-ban. A fennmaradó esetekben palliatív dekompreszió és fixáció történt.

A műtét utáni javulást és állapotot vizsgálva 93 %-ban jelentős fájdalomcsillapító hatás és neurológiai progresszió megakadályozása volt elérhető. 24 esetben nem történt semmiféle javulás a preoperatív állapothoz képest, 2 esetben történt progresszió a neurológiai státuszban és 4 haláleset történt.

V.2. A túlélést befolyásoló faktorok vizsgálata

A 337 adatbázisunkba került betegből 329 esetben rendelkezünk hosszú távú túlélési adatokkal. A populációnk túlélési adatait Kaplan-Meier görbén ábrázoljuk (**9. ábra**), melyről leolvasható medián túlélési idő 222 napnak adódott (95%-os konfidencia

intervallum: 175-274 nap). A medián érték olyan 50 percentilis értéket fejez ki, amely időpontnál a betegeknek pont a fele vesztette életét. A statisztikai elemzéseknél ez egy sokkal értékesebb információ, mint az átlagszámítás. Betegeink közül 80 beteg a mai napig életben van (legnagyobb érték a vizsgálat lezárta: 2739 nap), így a Gauss görbe ezen esetek miatt jelentősen deformált és az átlagos túlélés félrevezető volna. Az átlag túlélés 660,3 nap volt (standard hiba=56,7 nap). A **9. táblázatban** időtartamok szerint láthatóak csoportosítva a túlélési idők.



9. ábra: A populációnk Kaplan-Meier görbéje a 95%-os konfidencia intervallumok jelölésével

(Forrás: Czegléczki G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, *113*:e20-e28.)

9. táblázat: Túlélési arányok az idő függvényében populációnkban

Idő	Túlélési arány	Std. hiba	95.00%-os konfidencia intervallum
30 nap	0.924	0.0146	0.896- 0.953
60 nap	0.827	0.0209	0.787- 0.869

9. táblázat: Túlélési arányok az idő függvényében populációnkban (folytatás)

90 nap	0.748	0.0239	0.702- 0.796
180 nap	0.543	0.0276	0.492- 0.6
1 év	0.389	0.0277	0.338- 0.447
3 év	0.191	0.0249	0.148- 0.247
5 év	0.145	0.0253	0.103- 0.205

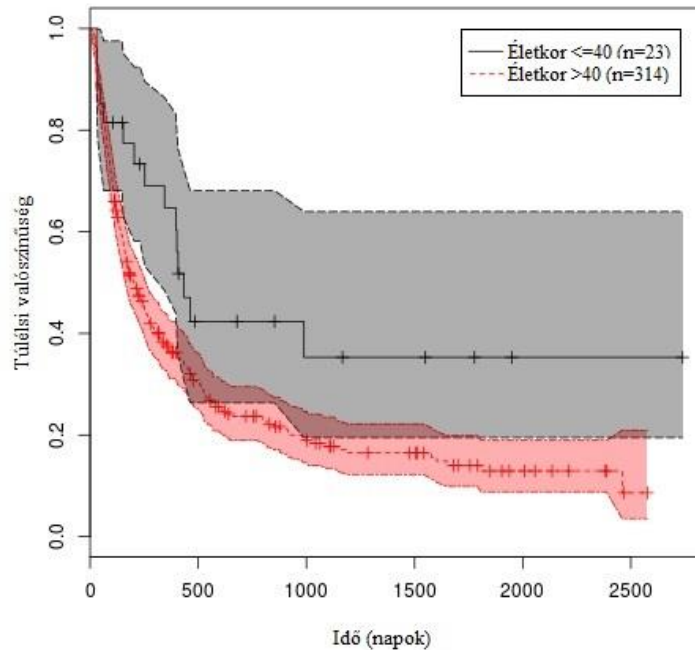
V.2.1. Szignifikáns faktorok, melyek hatással vannak a betegek túlélésére

A vizsgálat során az egyes prognosztikai faktorokat további alkategóriákra osztottuk, melyeknek minden esetben elkészítettük a Kaplan-Meier görbét. Az alkategóriák közötti szignifikanciát log-rank teszttel vizsgáltuk.

Az **életkor** esetében a következő alkategóriák Kaplan-Meier görbét készítettük el:

- <40 év
- 41-50 év
- 51-60 év
- 61-70 év
- 70< év

Log-rank teszttel a csoportok között szignifikáns eltérés mutatkozott ($p=0,021$). A <40 év alatti kategória szignifikánsan különbözött a többtől ($p=0,028$) (indikatív szignifikancia) (**10. ábra**). Összefoglalva, a 40 év alatti korosztály túlélési kilátásai kedvezőbbek a többi alkategóriához képest.



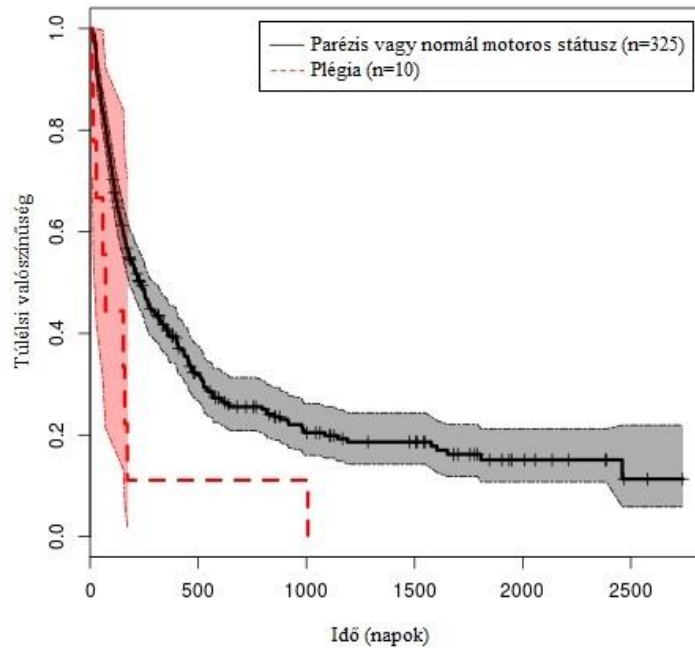
10. ábra: A populációnk életkor alkategóriáinak Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Czigleczki G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, *113*:e20-e28.)

A **preoperatív motoros eltérések** esetében a következő alkategóriák Kaplan-Meier görbéit készítettük el:

- nincs motoros eltérés
- paresis
- plegia

Log-rank teszttel a csoportok között szignifikáns eltérés mutatkozott ($p=0,014$). A plegia kategória szignifikánsan különbözött a többitől ($p=0,0068$) (**11. ábra**). Összefoglalva, a preoperatív plegia alkategóriában lévő betegek életkilátásai rosszabbak a többi alkategóriához képest.



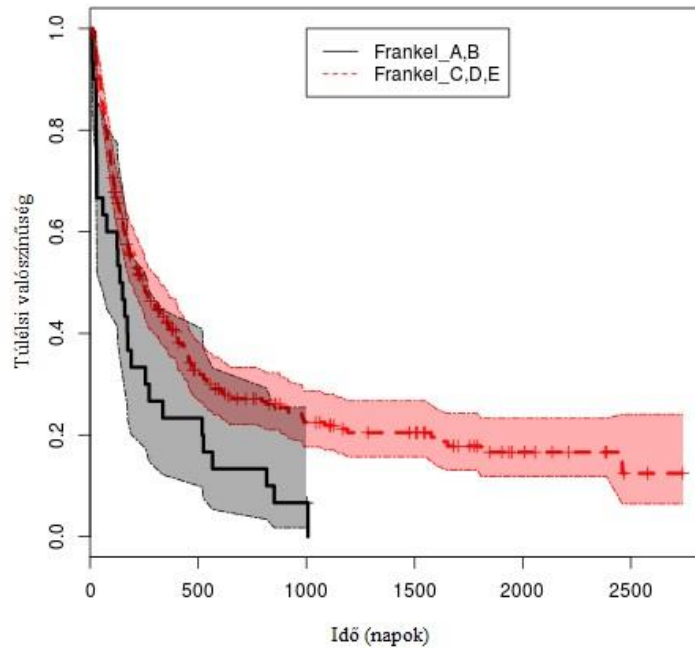
11. ábra: A populációnk preoperatív motoros eltérések alkategóriáinak Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Czigleczi G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, *113*:e20-e28.)

A **Frankel grade beosztás** esetében a következő alkategóriák Kaplan-Meier görbéit készítettük el:

- Frankel A
- Frankel B
- Frankel C
- Frankel D
- Frankel E

Log-rank teszttel a csoportok között szignifikáns eltérés mutatkozott ($p=0,0223$). A Frankel A és Frankel B alkategória szignifikánsan különbözött a többitől ($p=0,00293$) (**12. ábra**). Összefoglalva, a Frankel A és Frankel B alkategóriákban lévő betegek életkilátásai rosszabbak a többi alkategóriához képest.



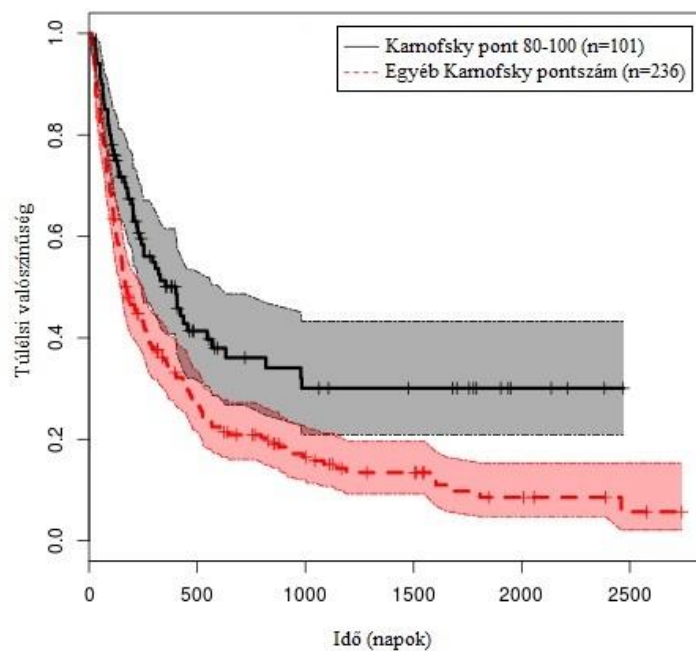
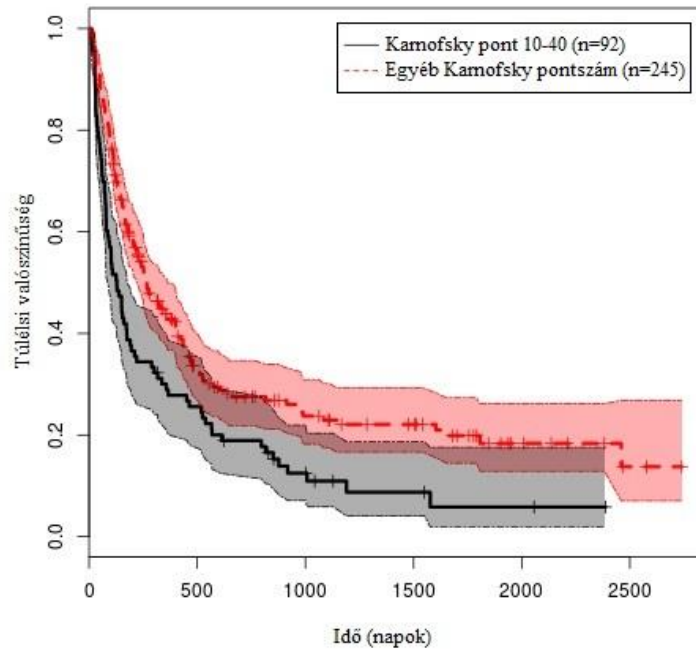
12. ábra: A populációnk Frankel grade alkategóriáinak Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Czigleczki G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, *113*:e20-e28.)

A **preoperatív Karnofsky pontszám** esetében a következő alkategóriák Kaplan-Meier görbéit készítettük el:

- 10-40%
- 50-70%
- 80-100%

Log-rank teszttel a csoportok között szignifikáns eltérés mutatkozott ($p=0,0001$). A 10-40% alkategória szignifikánsan különbözött a többitől ($p=0,00039$), valamint a 80-100% alkategória is szignifikánsan különbözött a többitől ($p=0,0004$) (**13. ábra**). Összefoglalva, a 10-40% alkategóriában lévő betegek életkilátásai rosszabbak, míg a 80-100% alkategóriában lévő betegek életkilátásai kedvezőbbek a többi alkategóriához képest.



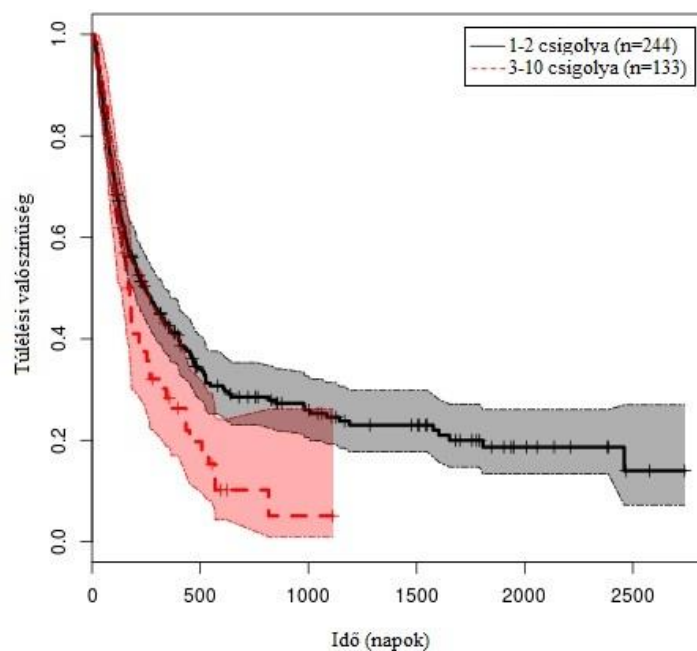
13. ábra: A populációnk Karnofsky beosztás szerinti alkategóriáinak Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Czigleczi G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, *113*:e20-e28.)

A csigolya áttétek számának esetében a következő alkategóriák Kaplan-Meier görbéit készítettük el:

- 1-2
- 3<

Log-rank teszttel a csoportok között szignifikáns eltérés mutatkozott (0,0139) (14. ábra). Összefoglalva, a szoliter vagy maximum 2 darab áttéttel rendelkező betegek életkilátásai kedvezőbbek a másik alkategóriához képest.



14. ábra: A populációnk csigolya áttétek száma alkategóriáinak Kaplan-Meier görbéi

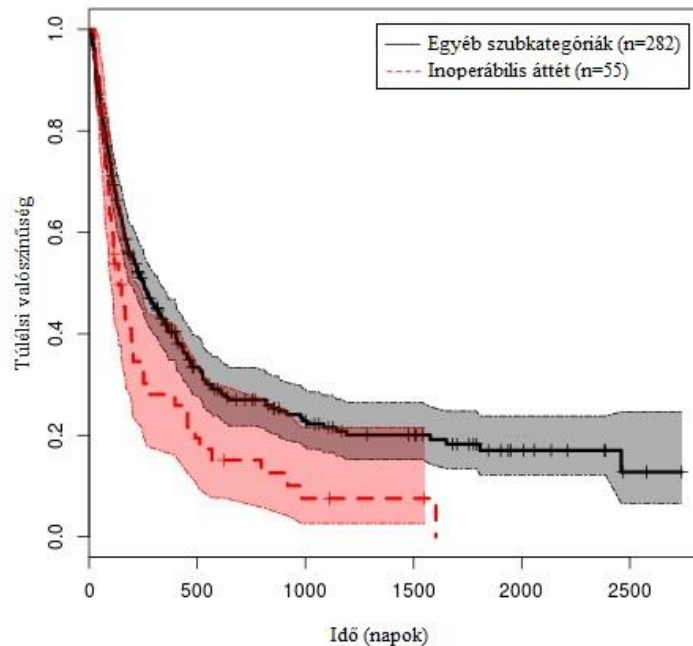
(Forrás: Czizgleczki G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, **113**:e20-e28.)

A belszervi áttétek esetében a következő alkategóriák Kaplan-Meier görbéit készítettük el:

- nem ismert belszervi áttét
- sebészileg eltávolítható belszervi áttét van
- sebészileg inoperábilis belszervi áttét van

Log-rank teszttel a csoportok között szignifikáns eltérés mutatkozott ($p=0,0262$). A nem ismert belszervi áttét alkategória szignifikánsan különbözött a többitől ($p=0,$

0132), valamint a sebészileg inoperábilis alkategória is szignifikánsan különbözött a többitől ($p=0,0074$) (**15. ábra**). Összefoglalva, a nem ismert belszervi áttét alkategóriában lévő betegek életkilátásai kedvezőbbek, míg a sebészileg inoperábilis alkategóriában lévő betegek életkilátásai rosszabbak a többi alkategóriához képest.

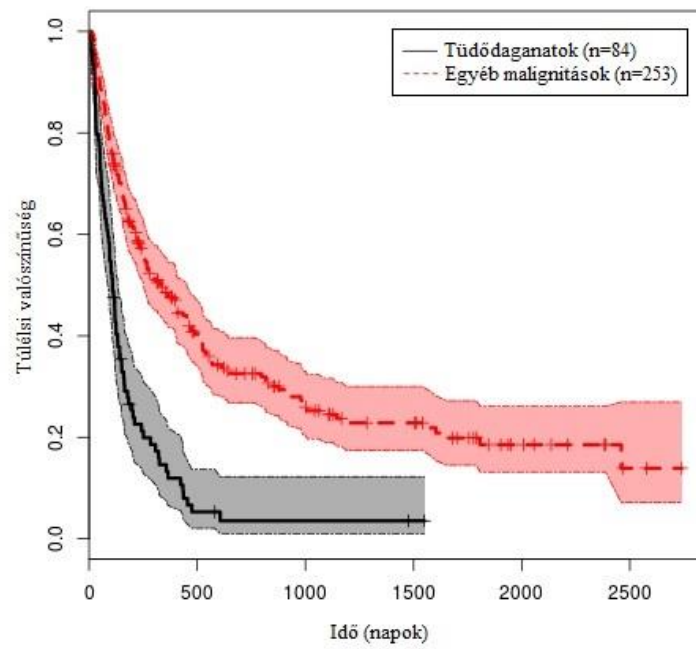
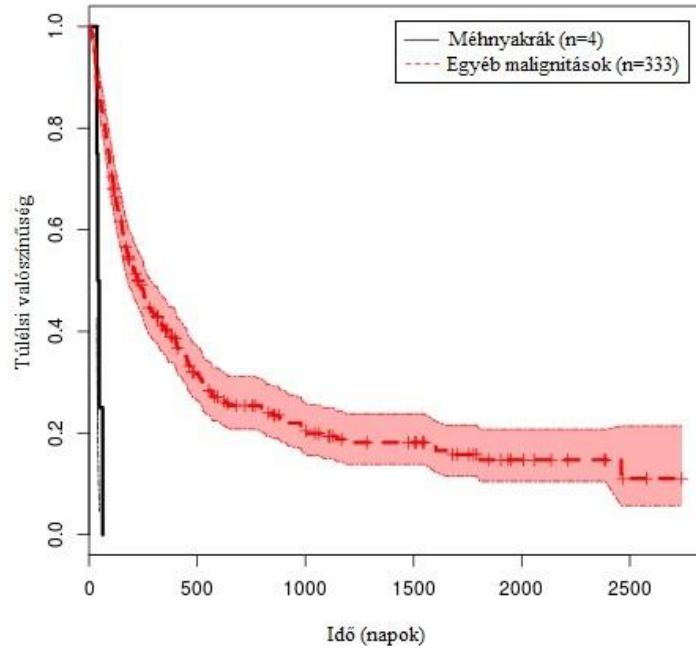


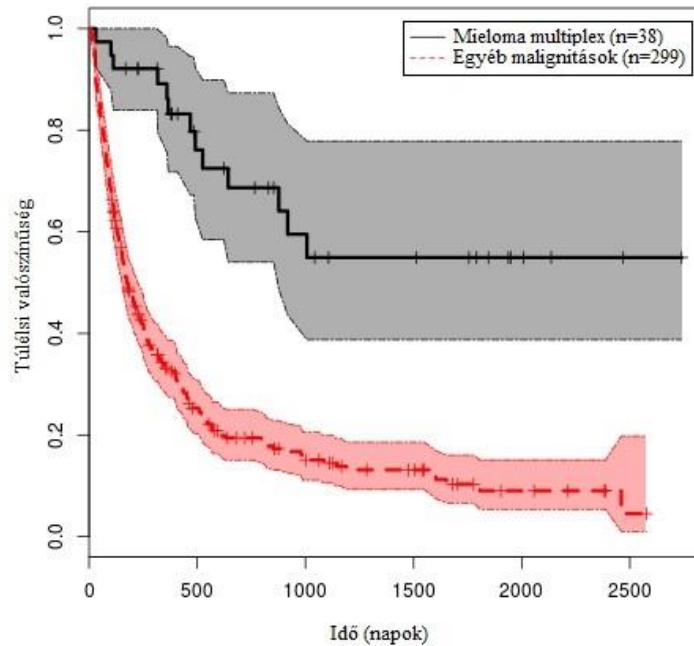
15. ábra: A populációnk belszervi áttétek alkategóriáinak Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Czigleczki G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, *113*:e20-e28.)

A **primer tumor típusa szerinti** vizsgálatban 21 féle tumor típust azonosítottunk populációnkban (**5. ábra**), melyek esetében elkészítettük a Kaplan-Meier görbéket.

Log-rank teszttel a csoportok között szignifikáns eltérés mutatkozott ($p < 1e^{-6}$). A tüdő tumorok esetén ($p < 1e^{-6}$), cervix tumorok esetén ($p = 5e^{-6}$), míg myeloma multiplex esetén ($p < 1e^{-6}$) szignifikáns különbség adódott (**16. ábra**). Összefoglalva, a tüdő és cervix tumoros betegek életkilátásai rosszabbak, a myeloma multiplexes betegek életkilátásai kedvezőbbek a többi alkategóriához képest.





16. ábra: A populációnk primer tumor típus alkategóriáinak Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Czigleczi G, Mezei T, Pollner P, Horvath A, Banczerowski P: *Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor*. *World Neurosurg* 2018, 113:e20-e28.)

V.2.2. Nem szignifikáns faktorok, melyek nincsenek hatással a betegek túlélésére

A **nemeket** vizsgálva az alcsoportok (nő, férfi) tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélés időben.

A **preoperatív szenzoros zavarokat** vizsgálva (alcsoportok: nincs eltérés, hypaesthesia, hyperaesthesia, paraesthesia, többszörös szenzoros eltérések) nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélés tekintetében.

A **műtéti típusok** kategóriáit vizsgálva (alcsoportok: palliatív, excizionális) nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélés tekintetében.

Az **érintett gerinc szegmentumot** vizsgálva (alcsoportok: sacralis, lumbalis, thoracalis, cervicalis, multiplex) nem mutatkozott szignifikáns különbség a túlélésben.

Az **extraspinális csontáttétek számának** tekintetében (alcsoportok: nem ismert, 1-2, 3<) nem találtunk szignifikáns különbséget a túlélés időben.

V.3. A szövődményeket befolyásoló tényezők vizsgálata

Az adatbázisunkba kerülő 337 esetből 135-ször fordult elő komplikáció és 3 perioperatív haláleset történt. Szövődményként nyelészavarok, sebfertőzés (4 esetben), liquor csorgás (1 esetben) és sebgyógyulási elégtelenség (5 esetben) fordultak elő. Az Anyag és módszer részben említettek alapján a vizsgáltunk fő tárgya két szövődmény volt, a műtét közbeni vérveszteség miatti transzfúzió igénye és a műtét következtében fellépő intenzív osztályos kezelés szükségessége volt. 33 betegnél intenzív osztályos ellátásra volt szükség, 124 betegnek vérzéses szövődménye volt és 22 esetben volt jelen mind a két probléma.

Az **életkori csoportok** és a szövődmények közti különbséget vizsgálva Fisher teszttel szignifikáns különbség mutatkozott ($p=0,041$). A post hoc analízis során sikerült kimutatni, hogy ezt a szignifikáns különbséget a vérzéses szövődmények okozzák ($p=0,020$). A további vizsgálatokkal az is kiderült, hogy 51-60 év közötti populációnak szignifikánsan alacsonyabb az esélye a vérzéses szövődményekre az egyéb életkor kategóriákhoz képest (**10. táblázat**). Fontos statisztikai szempontból kiemelni, hogy a szignifikancia csupán indikatív jellegű ($0,014 > 0,01$) és csak ezen csoportra érvényes az összes többivel szemben (magyarázat az anyag és módszer részben található).

10. táblázat: Az életkori csoportok és vérzéses szövődmények közti kapcsolat vizsgálata Bonferroni korrekcióval

A táblázatban az egyes kategóriák szignifikancia értékei (p érték) olvashatóak le. Az OR (odds ratio) a szövődmény kialakulásának esélyét fejezi ki az adott kategóriában, míg a 95 %-os CI (confidencia intervallum) az odds ratio tartományát adja meg 5 %-os szignifikancia szint mellett.

Életkor	Komplikáció	p érték	OR	95% CI
< 40 év	Vérzés	0,825	1,11	0,41 – 2,86
40 – 50 év	Vérzés	0,118	0,50	0,17 – 1,24
50 – 60 év	Vérzés	0,014	0,53	0,30 – 0,89
60 – 70 év	Vérzés	0,096	1,49	0,91 – 2,42
70 < év	Vérzés	0,065	1,69	0,94 – 3,03

A **Karnofsky pontszám** kategóriáit (10-40, 50-70, 80-100) vizsgálva a Fischer teszt közel szignifikáns értéket adott a komplikációk vizsgálatánál ($p=0,10$), ezért további post-hoc analízist végeztünk. A Bonferroni korrekcióval szignifikánsan magasabb esélyt találtunk vérzéses szövődményekre a 10-40% csoportba eső betegek esetében (**11. táblázat**). Fontos statisztikai szempontból kiemelni, hogy a szignifikancia csupán indikatív jellegű ($0,05/3 < 0,042$) (magyarázat az anyag és módszer részben található).

11. táblázat: A Karnofsky pontszám csoportok és vérzéses szövődmények közti kapcsolat vizsgálata Bonferroni korrekcióval

A táblázatban az egyes kategóriák szignifikancia értékei (p érték) olvashatóak le. Az OR (odds ratio) a szövődmény kialakulásának esélyét fejezi ki az adott kategóriában, míg a 95 %-os CI (confidencia intervallum) az odds ratio tartományát adja meg 5 %-os szignifikancia szint mellett.

Preoperatív KPS	Komplikáció	p	OR	95% CI
10-40%	Vérzés	0,042	1,69	1.00 – 2.84
50-70%	Vérzés	0,167	0,71	0.44 - 1.15
80-100%	Vérzés	0,711	0,88	0.52 - 1.48

A **primer tumor típus** tekintetében végzett Fischer teszt közel szignifikáns különbséget talált a primer elváltozások és a szövődmények között ($p=0,14$). A post hoc analízis során a statisztikai elemzés kimutatta, hogy prosztatata tumorok műtéti kezelése során szignifikánsan kisebb az esély vérzés szövődmény kialakulására, míg a vese primer tumoros elváltozásainál szignifikánsan magasabb (**12. táblázat**). Fontos statisztikai szempontból kiemelni, hogy a szignifikancia csupán indikatív jellegű ($0,05/20 < 0,047$ prosztatata és $0,05/20 < 0,009$ vese elváltozások esetén) (magyarázat az anyag és módszer részben található).

12. táblázat: A primer tumor típus és vérzéses szövődmények közti kapcsolat vizsgálata Bonferroni korrekcióval

A táblázatban az egyes kategóriák szignifikancia értékei (p érték) olvashatóak le. Az OR (odds ratio) a szövődmény kialakulásának esélyét fejezi ki az adott kategóriában, míg a 95 %-os CI (confidencia intervallum) az odds ratio tartományát adja meg 5 %-os szignifikancia szint mellett.

Primer tumor	Komplikáció	p	OR	95% CI
Prosztata	Vérzés	0,047	0,33	0,08 – 1,03
Vese	Vérzés	0,009	3,11	1,27 – 7,96

Az áttét által érintett csigolya szegmentumokat vizsgálva a Fischer teszt szignifikáns különbséget talált a szövődmények tekintetében. A post hoc analízis során a szignifikáns összefüggés az intenzív osztályos ellátás szükségességével adódott. Erős szignifikancia mutatkozott aközött, hogy nyaki szegmens érintettsége esetén a páciensek szignifikánsan gyakrabban igényeltek intenzív osztályos ellátást (0,05/4<0,000001), míg háti szakasz érintettsége esetén szignifikánsan ritkábban igényeltek (0,05/4<0,005) (**13. táblázat**). Indikatívan szignifikáns értéket kaptunk az ágyéki csigolyák érintettségénél is (**13. táblázat**). Fontos statisztikai szempontból kiemelni, hogy az utóbbi szignifikancia csupán indikatív jellegű (0,05/4<0,027) (magyarázat az anyag és módszer részben található).

13. táblázat: Az érintett csigolya szegmentumok és intenzív osztályos szövődmények közti kapcsolat vizsgálata Bonferroni korrekcióval

A táblázatban az egyes kategóriák szignifikancia értékei (p érték) olvashatóak le. Az OR (odds ratio) a szövődmény kialakulásának esélyét fejezi ki az adott kategóriában, míg a 95 %-os CI (confidencia intervallum) az odds ratio tartományát adja meg 5 %-os szignifikancia szint mellett.

Csigolyaszegmensek	Komplikációk	p	OR	95% CI
Keresztesonti	ITO	0,377	0,00	0,00 -2,91
Nyaki	ITO	1e ⁻⁶ *	6,62	2,82 – 15,92
Háti	ITO	0,005*	0,33	0,14 – 0,76

13. táblázat: Az érintett csigolya szegmentumok és intenzív osztályos szövődmények közti kapcsolat vizsgálata Bonferroni korrekcióval (folytatás)

Derék	ITO	0,027	0,32	0,09 – 0,89
-------	-----	-------	------	-------------

A **műtéti beavatkozások** és szövődmények közti vizsgálat Fischer teszttel szignifikáns összefüggést mutatott ($p=0,0000001$). Természetesen ez az erős szignifikancia a klinikai tapasztalatokkal összefügg, újdonság értéke csekély, inkább csak statisztikailag validálja a klinikai megfigyeléseket. Ebből egyet kiemelve, post hoc analízissel kimutatható volt, hogy kiterjedt beavatkozás, corpectomia során a vérzéses szövődmények előfordulási gyakorisága szignifikánsan magasabb volt, ez statisztikailag is erős szignifikancia (és $0,05/7 > 1e^{-6}$) (**14. táblázat**).

14. táblázat: A corpectomia és vérzéses szövődmények közti kapcsolat vizsgálata Bonferroni korrekcióval

A táblázatban az egyes kategóriák szignifikancia értékei (p érték) olvashatóak le. Az OR (odds ratio) a szövődmény kialakulásának esélyét fejezi ki az adott kategóriában, míg a 95 %-os CI (confidencia intervallum) az odds ratio tartományát adja meg 5 %-os szignifikancia szint mellett.

Operáció	Komplikáció	p-value	OR	95% CI
Corpectomia	Vérzés	0.000007	3.25	2.03 - 5.25

A **nemeket** vizsgálva nem találtunk szignifikáns összefüggést a szövődményekkel kapcsolatban ($p=0,54$).

A **műtét előtt fennálló motoros eltérések** tekintetében nem találtunk szignifikáns összefüggést a szövődményekkel kapcsolatban ($p=0,78$).

A **preoperatív érzészavarokat** vizsgálva nem találtunk szignifikáns összefüggést a szövődményekkel kapcsolatban ($p=0,23$).

A betegek kórházunkban való jelentkezésükkor fennálló **klinikai tüneteket** vizsgálva nem találtunk szignifikáns összefüggést a szövődményekkel kapcsolatban ($p=0,82$).

Az **extraspinalis csontáttétek** tekintetében nem találtunk szignifikáns összefüggést a szövődményekkel kapcsolatban ($p=0,79$).

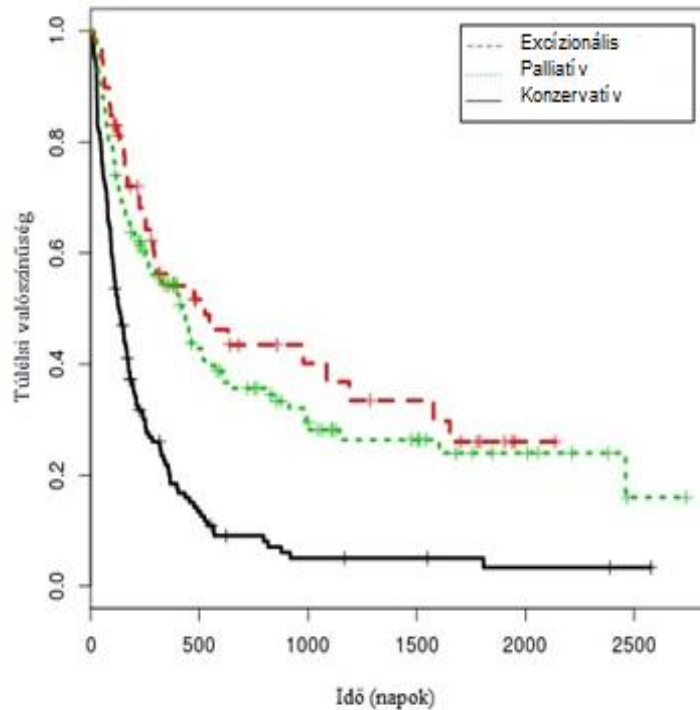
A **belsőszervi áttétek** tekintetében nem találtunk szignifikáns összefüggést a szövődményekkel kapcsolatban ($p=0,69$).

V.4. A prognosztikai score rendszerek túlélést becsülő képességének vizsgálata

A prognosztikai score rendszerek túlélést becsülő képességének vizsgálatához első körben minden rendszer által meghatározott kategóriák Kaplan-Meier görbéit készítettük el. Log-rank teszttel vizsgáltuk, hogy az egyes Kaplan-Meier görbék szignifikánsan különböznek-e egymástól. A következő lépésben a konzisztencia ráta számítása történt meg, mely a becsült és tényleges túlélés arányát és pontosságát adta meg. A rendszerek túlélést becsülő képességének validálására időfüggő ROC analízist végeztünk.

V.4.1: Módosított (revised) Tokuhashi rendszer

A rendszer által meghatározott három prognosztikai csoport (konzervatív, palliatív, excizionális) Kaplan-Meier görbéit elkészítettük, melyek között log-rank teszttel szignifikáns különbség mutatkozott ($p < 1e^{-6}$) (**17. ábra**). A szignifikáns különbség alapján elmondható, hogy a rendszer megfelelően képes az egyes prognosztikai kategóriákat egymástól elválasztani.



17. ábra: A módosított (revised) Tokuhashi rendszer Kaplan-Meier görbéi

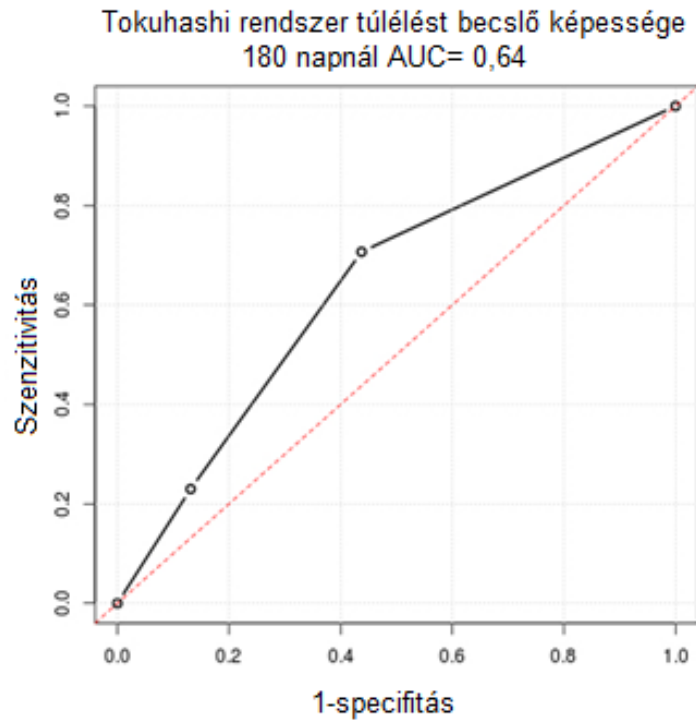
(Forrás: Pollner P, Horvath A, Mezei T, Banczerowski P, Czigleczi G: *Analysis of Four Scoring Systems for the Prognosis of Patients with Metastasis of the Vertebral Column*. *World Neurosurg* 2018, *112*:e675-e682.)

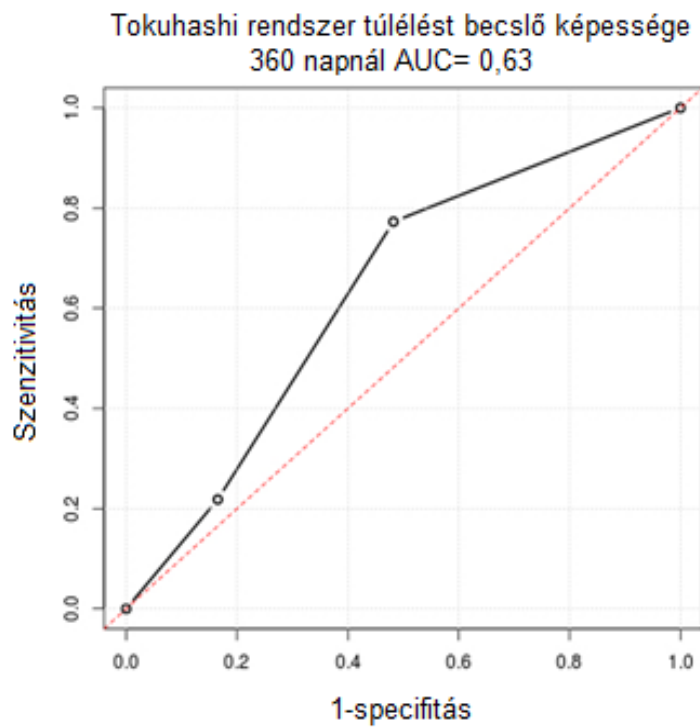
A rendszer alkategóriáinak jóslási képességét külön-külön vizsgáltuk (**15. táblázat**). A legpontosabb túlélést becsülő képesség a palliatív kategóriában mutatkozott. Összességében elmondhatjuk, hogy a rendszer **60,5%-os** pontossággal jósolta a túlélést populációnkban.

15. táblázat: A módosított (revised) Tokuhashi rendszer kategóriáinak prognózist jósoló képessége 95%-os konfidencia intervallum mellett. A konzisztencia ráta a becsült és valós túlélés közti különbséget fejezi ki.

Tokuhashi rendszer kategória	Várható túlélés	Konzisztencia ráta
0-8 (konzervatív)	< 180 nap	0.62 (95% CI: 0.529-0.693)
9-11 (palliatív)	> 180 nap	0.653 (95% CI: 0.575-0.741)
12-15 (excizionális)	> 365 nap	0.541 (95% CI: 0.422-0.693)

A predikciós képesség validálására időfüggő ROC analízist végeztünk (**18. ábra**). A konzervatív és palliatív kategóriák egymásnak komplementerek, így ROC görbéjük és AUC értékük megegyezik és egy görbén ábrázoljuk őket. A harmadik, excíziós csoportot külön ábrán mutatjuk be. Az ábrákon látható, hogy a ROC görbék elválnak a diagonális felező vonaltól, mely miatt a prognózist jósló képesség értékét validáltnak tekinthetjük.



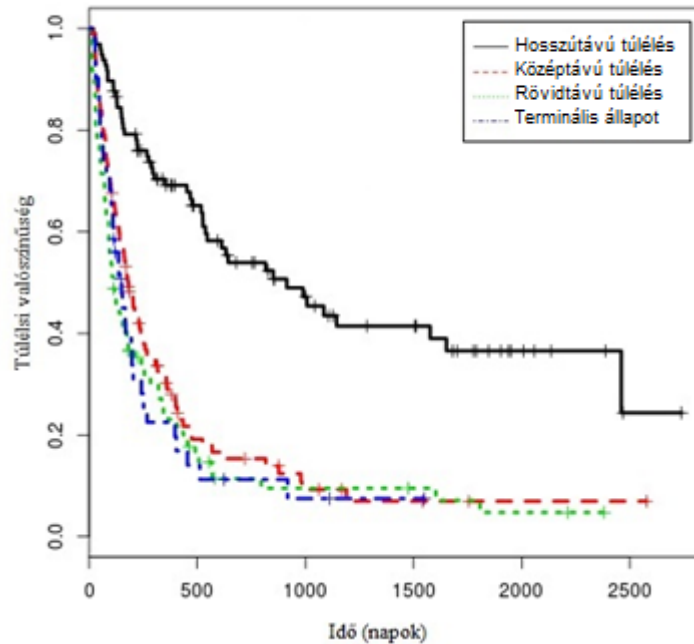


18. ábra: A módosított (revised) Tokuhashi rendszer kategóriái esetében mért prognózist becslő képesség ROC analízis görbéi (magyarázat a szövegben).

(A fenti ábrák közlés alatt állnak.)

V.4.2. Tomita rendszer

A rendszer által meghatározott három prognosztikai csoport (hosszútávú, középtávú, rövidtávú túlélés, terminális állapot) Kaplan-Meier görbéit elkészítettük, melyek között log-rank teszttel szignifikáns különbség mutatkozott ($p < 1e^{-6}$) (**19. ábra**). A szignifikáns különbség alapján elmondható, hogy a rendszer megfelelően képes az egyes prognosztikai kategóriákat egymástól elválasztani.



19. ábra: A Tomita rendszer Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Pollner P, Horvath A, Mezei T, Banczerowski P, Czigleczi G: *Analysis of Four Scoring Systems for the Prognosis of Patients with Metastasis of the Vertebral Column*. *World Neurosurg* 2018, *112*:e675-e682.)

A rendszer alkategóriáinak jóslási képességét külön-külön vizsgáltuk (**16. táblázat**). A legpontosabb túlélést becsülő képesség a hosszútávú túlélési kategóriában mutatkozott. Összességében elmondhatjuk, hogy a rendszer **28,8%-os** pontossággal jóslta a túlélést populációnkban. Az eltérések abból is adódhatnak, hogy a rendszer átlagos túlélési időket határoz meg, így egy-egy kiugróan hosszú túlélés a Gauss-görbét eltorzítja és az átlagos túlélési érték nem valós adatot ad.

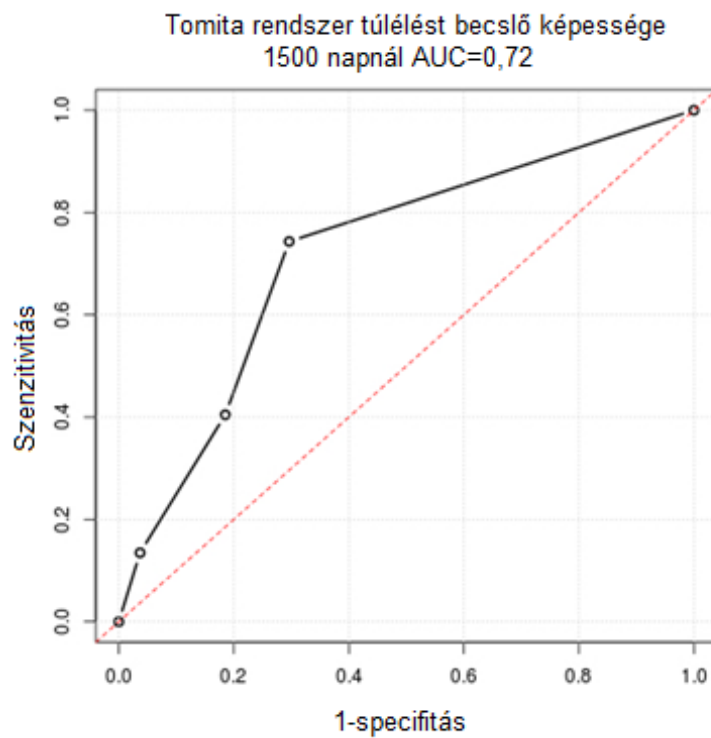
16. táblázat: A Tomita rendszer kategóriának prognózist jósló képessége 95%-os konfidencia intervallum mellett. A konzisztencia ráta a becsült és valós túlélés közti különbséget fejezi ki.

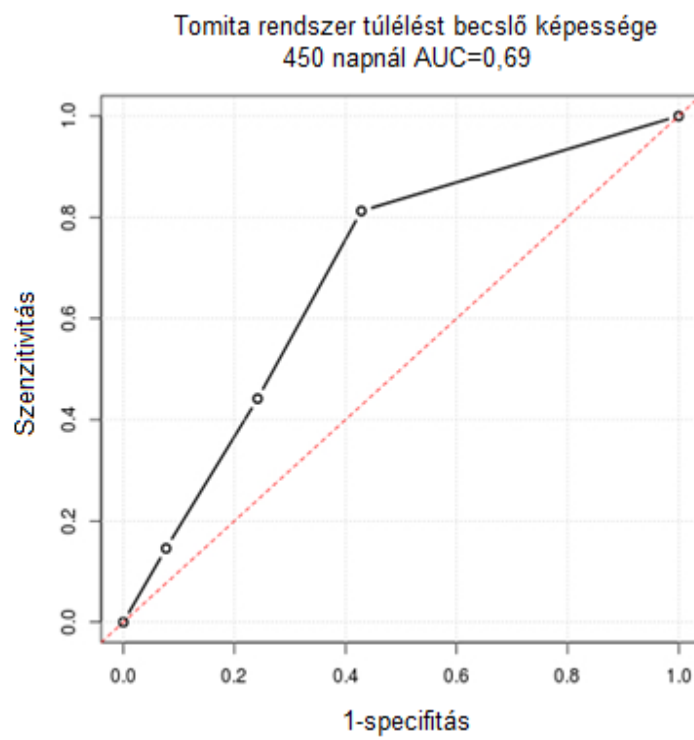
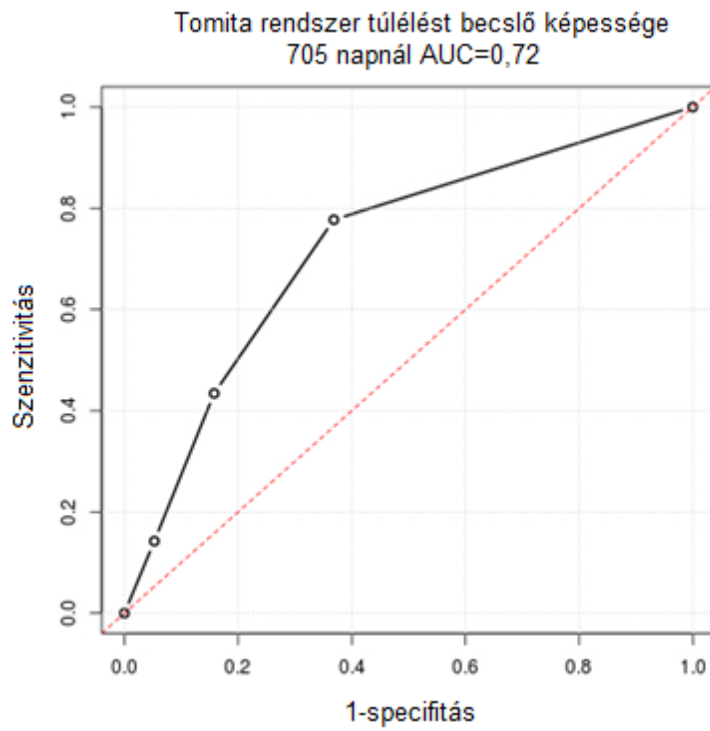
Tomita rendszer kategória	Várható átlagos túlélés	Konzisztencia ráta
2-3 (hosszú távú)	50 hónap	0.414 (95%CI: 0.313-0.549)
4-5 (közepes távú)	23,5 hónap	0.153 (95%CI: 0.093-0.252)
6-7 (rövid távú)	15 hónap	0.190 (95%CI: 0.120-0.301)

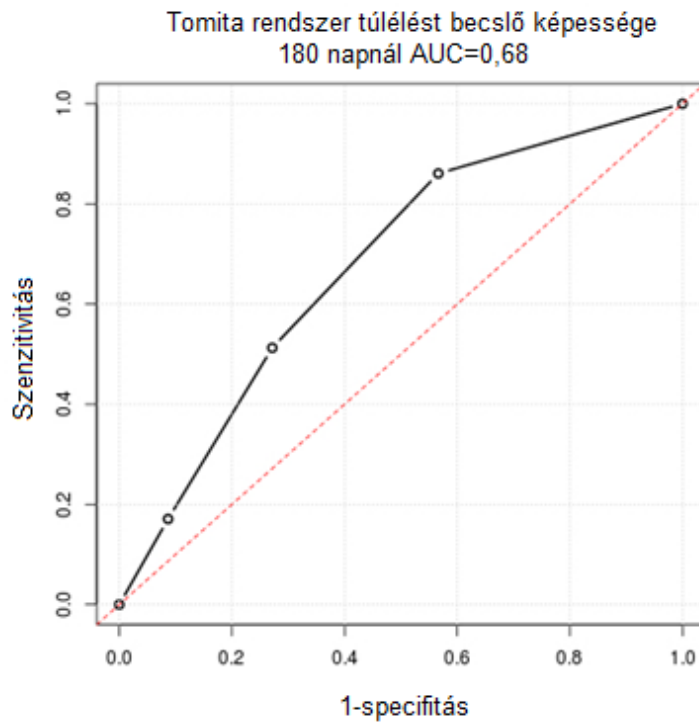
16. táblázat: A Tomita rendszer kategóriának prognózist jósló képessége 95%-os konfidencia intervallum mellett. A konzisztencia ráta a becült és valós túlélés közti különbséget fejezi ki. (folytatás)

8-10 (terminalis)	6 hónap	0.394 (95%CI: 0.266-0.584)
-------------------	---------	----------------------------

A predikciós képesség validálására időfüggő ROC analízist végeztünk (**20. ábra**). Az ábrán látható, hogy a ROC görbék elválnak a diagonális felező vonaltól, mely miatt a prognózist jósló képesség értékét validáltnak tekinthetjük.



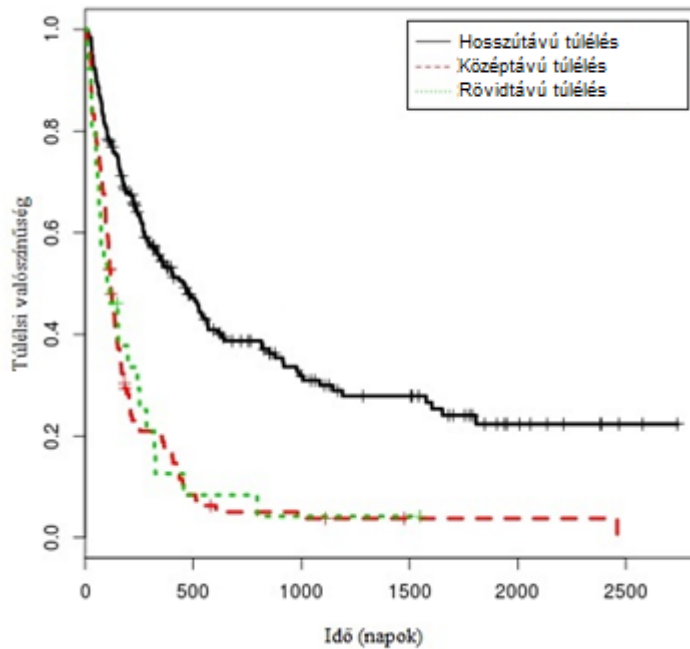




20. ábra: A Tomita rendszer kategóriái esetében mért prognózist becslő képesség ROC analízis görbéi (magyarázat a szövegben). 50 hónap=1500 nap, 23,5 hónap=705 nap, 15 hónap=450 nap, 6 hónap=180 nap
(A fenti ábrák közlés alatt állnak.)

V.4.3. Módosított Bauer rendszer

A rendszer által meghatározott három prognosztikai csoport (hosszútávú, középtávú, rövidtávú túlélés) Kaplan-Meier görbéit elkészítettük, melyek között log-rank teszttel szignifikáns különbség mutatkozott ($p < 1e^{-6}$) (**21. ábra**). A szignifikáns különbség alapján elmondható, hogy a rendszer megfelelően képes az egyes prognosztikai kategóriákat egymástól elválasztani.



21. ábra: A módosított Bauer rendszer Kaplan-Meier görbéi

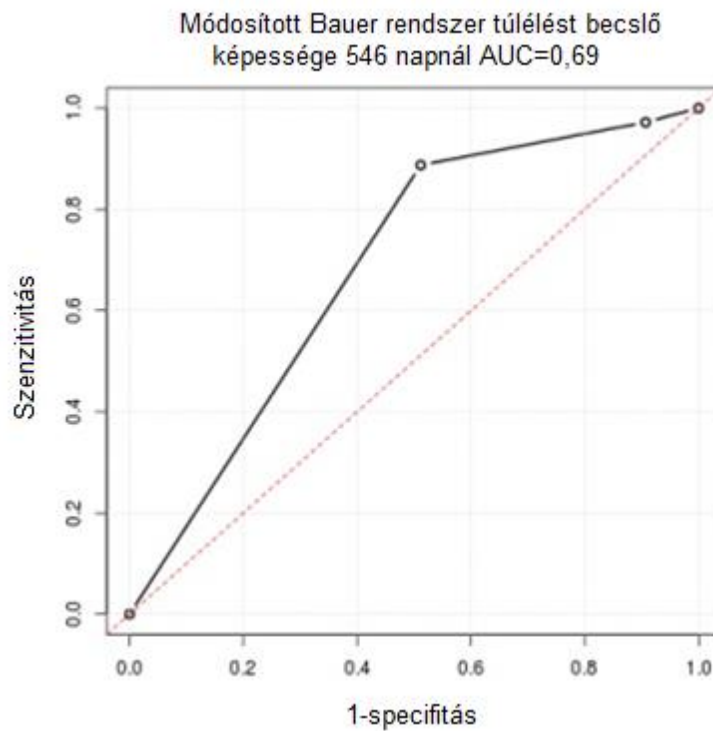
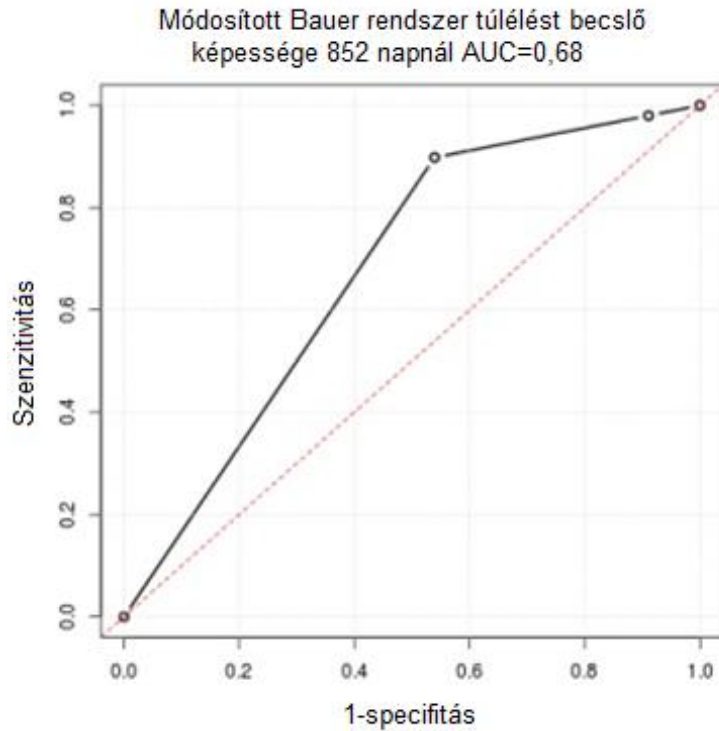
(Forrás: Pollner P, Horvath A, Mezei T, Banczerowski P, Czigleczi G: *Analysis of Four Scoring Systems for the Prognosis of Patients with Metastasis of the Vertebral Column*. *World Neurosurg* 2018, *112*:e675-e682.)

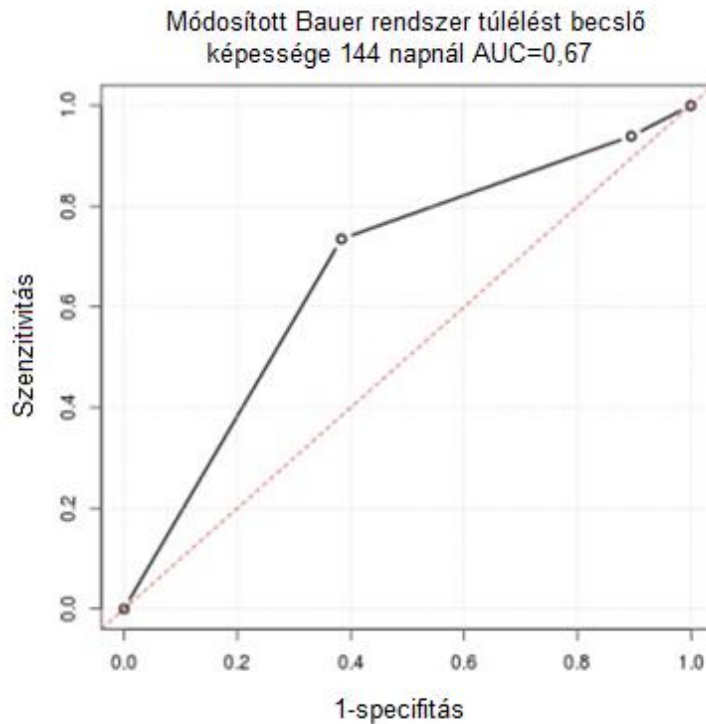
A rendszer alkategóriáinak jóslási képességét külön-külön vizsgáltuk (**17. táblázat**). A legpontosabb túlélést becsülő képesség a rövidtávú túlélési kategóriában mutatkozott. Összességében elmondhatjuk, hogy a rendszer **29,5%-os** pontossággal jósolta a túlélést populációnkban.

17. táblázat: A módosított Bauer rendszer kategóriának prognózist jósló képessége 95%-os konfidencia intervallum mellett. A konzisztencia ráta a becsült és valós túlélés közti különbséget fejezi ki.

Módosított Bauer rendszer kategória	Várható túlélés	Konzisztencia ráta
0-1 (rövid túlélés)	4,8 hónap	0.461 (95%CI: 0.305-0.699)
2 (közepes túlélés)	18,2 hónap	0.063 (95%CI: 0.029-0.136)
3-4 (hosszú túlélés)	28,4 hónap	0.363 (95%CI: 0.295-0.446)

A predikációs képesség validálására időfüggő ROC analízist végeztünk (**22. ábra**). Az ábrákon látható, hogy a ROC görbék elválnak a diagonális felező vonaltól, mely miatt a prognózist jósló képesség értékét validáltnak tekinthetjük.



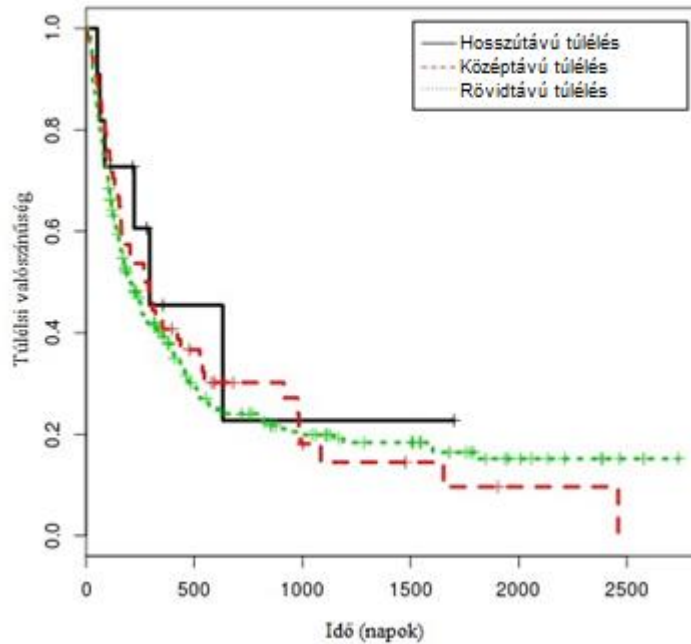


22. ábra: A módosított Bauer rendszer kategóriái esetében mért prognózist becslő képesség ROC analízis görbéi (magyarázat a szövegben). 4,8 hónap=144 nap, 18,2 hónap=546 nap, 28,4 hónap=825 nap

(A fenti ábrák közlés alatt állnak.)

V.4.4. van der Linden rendszer

A rendszer által meghatározott három prognosztikai csoport (hosszútávú, középtávú, rövidtávú túlélés) Kaplan-Meier görbéit elkészítettük, melyek között log-rank teszttel szignifikáns különbség nem mutatkozott ($p < 1e^{-6}$) (**23. ábra**). A nem szignifikáns különbség alapján elmondható, hogy a rendszer nem képes megfelelően az egyes prognosztikai kategóriákat egymástól elválasztani.



23. ábra: A van der Linden rendszer Kaplan-Meier görbéi

(Forrás: Pollner P, Horvath A, Mezei T, Banczerowski P, Czigleczi G: *Analysis of Four Scoring Systems for the Prognosis of Patients with Metastasis of the Vertebral Column*. *World Neurosurg* 2018, *112*:e675-e682.)

A rendszer alkategóriáinak jóslási képességét ennek ellenére külön-külön vizsgáltuk (**18. táblázat**). A legpontosabb túlélést becsülő képesség a rövidtávú túlélési kategóriában mutatkozott. Összességében elmondhatjuk, hogy a rendszer **48,6%-os** pontossággal jósolta a túlélést populációnkban.

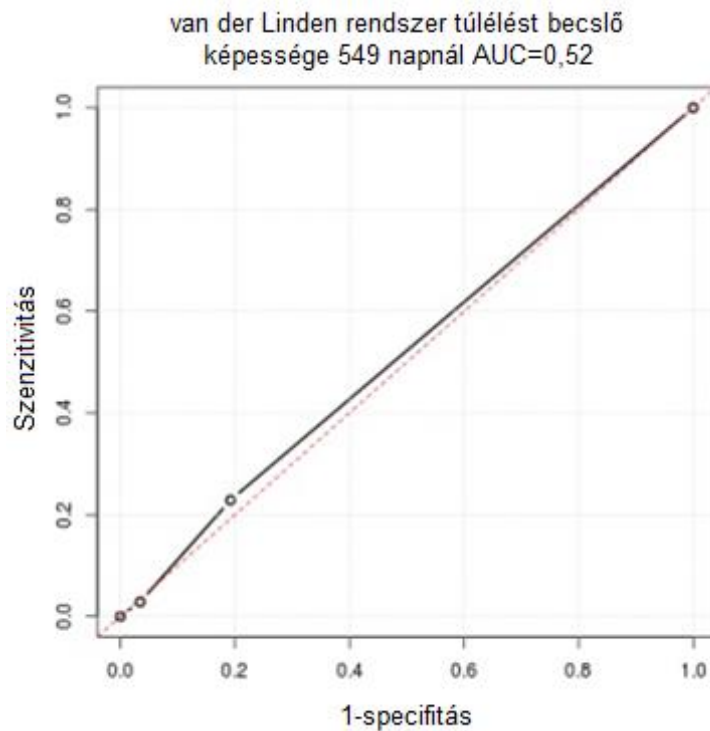
18. táblázat: A van der Linden rendszer kategóriáinak prognózist jósló képessége 95%-os konfidencia intervallum mellett. A konzisztencia ráta a becsült és valós túlélés közti különbséget fejezi ki.

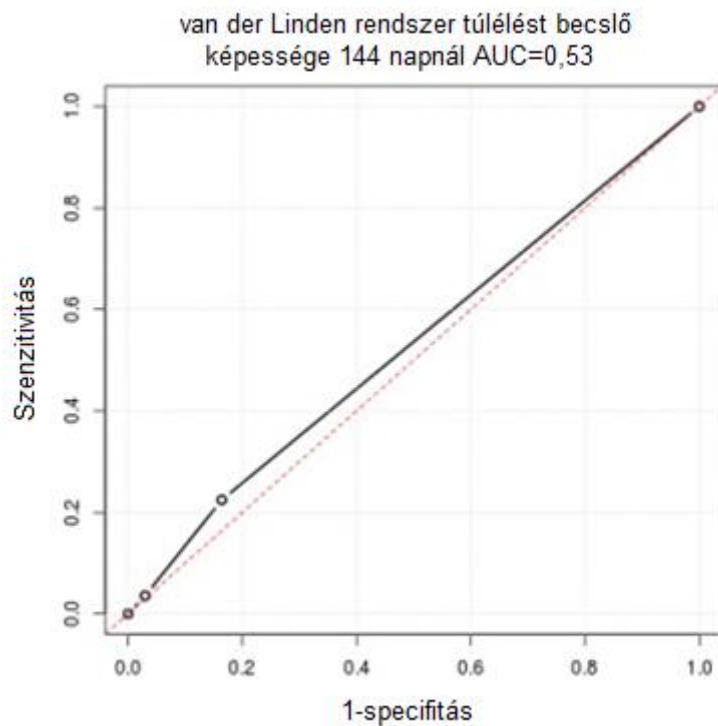
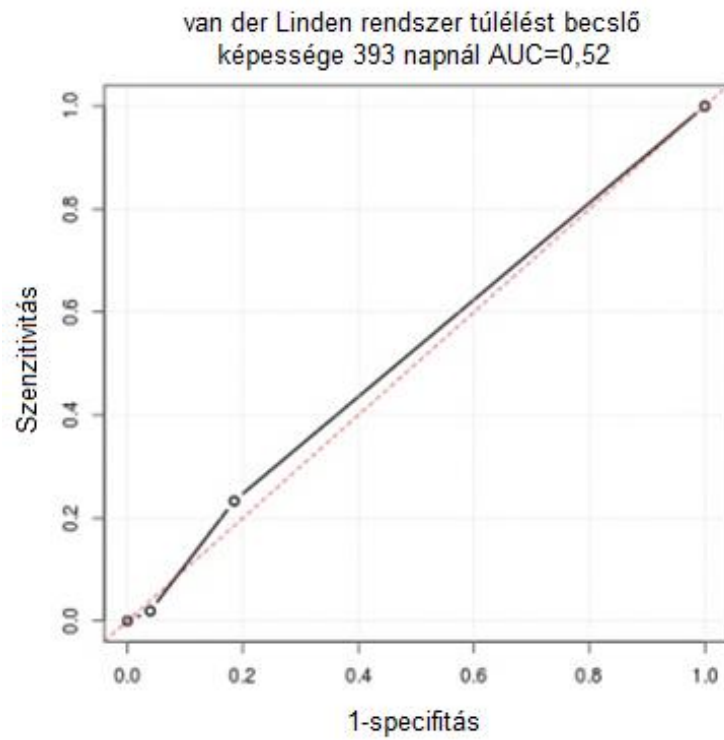
van der Linden rendszer kategória	Várható túlélés	Konzisztencia ráta
0-3 (rövid túlélés)	4,8 hónap	0.595 (95%CI: 0.539-0.658)
4-5 (közepes túlélés)	13,1 hónap	0.407 (95%CI: 0.295-0.562)

18. táblázat: A van der Linden rendszer kategóriának prognózist jósló képessége 95%-os konfidencia intervallum mellett. A konzisztencia ráta a becült és valós túlélés közti különbséget fejezi ki. (folytatás)

6 (hosszú túlélés)	18,3 hónap	0.455 (95%CI: 0.212-0.973)
--------------------	------------	----------------------------

A predikciós képesség validálására időfüggő ROC analízist végeztünk (**24. ábra**). Az ábrákon látható, hogy a ROC görbék nem válnak el a diagonális felező vonaltól, mely miatt a prognózist jósló képesség értékét nem tekinthetjük validáltnak.





**24. ábra: A van der Linden rendszer kategóriái esetében mért prognózist becslő
képeség ROC analízis görbéi (magyarázat a szövegben). 4,8 hónap=144 nap, 13,1
hónap=393 nap, 18,3 hónap=549 nap**

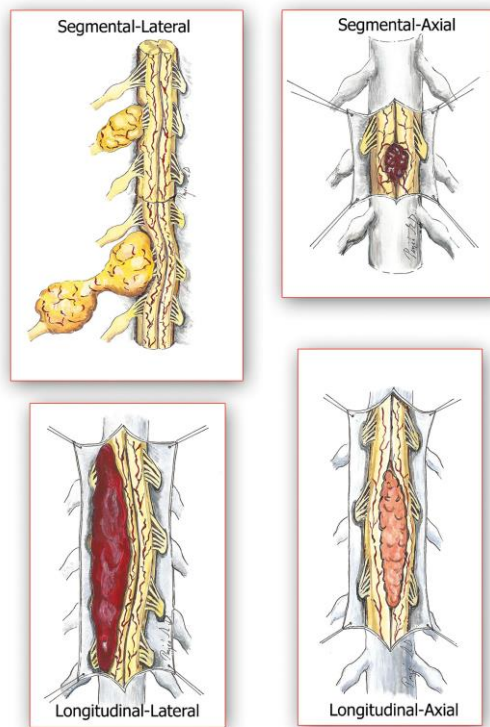
(A fenti ábrák közlés alatt állnak.)

V.5. A minimálisan invazív technikák osztályozási rendszere és a gerincáttétek minimálisan invazív kezelési lehetőségei

A munkacsoport tagjaként szerepem a minimálisan invazív technikák értékelésében, a munkacsoport által kidolgozott osztályozási rendszer bővítésében volt. Az egységes osztályozási rendszer alapjai már korábban lefektetésre kerültek (80), azonban ebbe leginkább csak saját fejlesztésű intézeti technikák kerültek osztályozásra, az irodalomban közölt módszerek feldolgozása nem történt meg.

Az osztályozási rendszer két dimenzió alapján csoportosítja a technikákat. Az egyik dimenziót a gerincvelőhöz való viszony képezi, mely alapján a kórfolyamatok lehetnek axiálisak, ha középvonalban helyezkednek el, és lehetnek laterálisak, ha középvonaltól oldalirányban találhatóak. A másik dimenziót a cranio-caudalis kiterjedés határozza meg. Ha egy szegmentumra terjed ki, akkor szegmentálisnak, ellenkező esetben longitudinálisnak tekintjük az elváltozást. A kétdimenziós szerinti felosztás alapján 4 jellegzetes lokalizáció különíthető el (**25. ábra**):

- szegmentális- laterális (egy szegmentumban, a középvonaltól laterálisan)
- szegmentális- axiális (egy szegmentumban, a középvonalban)
- longitudinális- axiális (több szegmentumban, a középvonalban)
- longitudinális- laterális (több szegmentumban, a középvonaltól laterálisan)



25. ábra: Az osztályozási rendszer alapján lehetséges lokalizációk

(Forrás: Banczerowski P, Czigleczki G, Papp Z, Veres R, Rappaport HZ, Vajda J: *Minimally invasive spine surgery: systematic review*. *Neurosurgical review* 2015, 38(1):11-26; discussion 26.)

A csoportosítás a klinikai gyakorlatban jól alkalmazható az intramedulláris, valamint a dorzális és dorzolaterális, intra- és epidurális kórfolyamatok megközelítésére és eltávolítására. A gerincmetasztázisok esetében a fentebbi lokalizációk közül leginkább szegmentális-lateralis, ha egy szegmentum laterális részén helyezkedik el az áttét, valamint longitudinalis-lateralis, ha több szegmentumra terjed ki az elváltozás fordulnak elő. A csigolyatestet érintő és ventralis elhelyezkedésű áttétek esetén ez az osztályozási rendszer nem használható.

A kétdimenziós beosztás alapján az alábbi, kibővített osztályozási rendszert készítettük el, melyben már a minimálisan invazív technikák is láthatóak (**19. táblázat**):

19. táblázat: A minimálisan invazív technikák osztályozási rendszere

(Forrás: Banczerowski P, Czigleczi G, Papp Z, Veres R, Rappaport HZ, Vajda J: *Minimally invasive spine surgery: systematic review. Neurosurgical review 2015, 38(1):11-26; discussion 26.*)

	Laterális	Axiális
Szegmentális	<ul style="list-style-type: none"> • Hemi-semi laminectomia ➤ Supraforaminális fűrt lyuk technika ➤ Nyitott csatorna technika • Egyoldali és kétoldali laminotomia az ágyéki gerincszakasz szűkületének kétoldali dekompresziójára • Hátsó foraminotomia tubuláris retractor rendszerrel • Transuncalis és transcorporális elülső microforaminotomia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hemi-semi laminectomia • [Split laminotomia] • Egyoldali és kétoldali laminotomia az ágyéki gerincszakasz szűkületének kétoldali dekompresziójára
Longitudinális	<ul style="list-style-type: none"> • Többszintű hemi-semi laminectomia 	<ul style="list-style-type: none"> • Split laminotomia és az „archbone” technika ➤ Para-split laminotomia

A dorsalisán-lateralisan elhelyezkedő gerincmetasztázisok esetében szegmentális-lateralis és longitudinális-lateralis elhelyezkedés esetén az egy vagy többszintű hemi-semi laminectomia és annak kiegészítő technikái alkalmazhatóak. A kórfolyamat elhelyezkedésének megfelelően a féloldalon feltárt lamina alsó, felső vagy szükség esetén két szomszédos ívből csontot vesznek el a műtét során anélkül, hogy a féloldali laminát bármely ponton átvágnák, így az interspinosus ligamentum intakt

marad és a gerinc posztoperatív biomechanikai állapota is kedvezőbb marad (81). A minimálisan invazív technika ilyen esetekben való hatékonyságáról pozitív tapasztalatokkal rendelkezünk, de további vizsgálatok szükségesek a hatékonyság és a hosszútávú sebészi kimenetek elemzése céljából.

VI. Megbeszélés

A modern onkológiai kezeléseknek és a fejlődő sebészeti technikának köszönhetően a daganatos betegek várható élettartama folyamatosan növekszik. Mindezzel egy időben a hosszabb élettartam azonban kedvez a mutációk kialakulásának, így a daganatos betegségek növekedésének és áttétek képzésének (2, 82). A gerincoszlop a harmadik leggyakoribb áttétek által érintett terület az emberi szervezetben, a máj és tüdő áttétek után (3, 4). A daganatos betegségek természetének köszönhetően a sebészi kezelés önmagában nem elegendő, személyre szabott, multifaktoriális megközelítés szükséges, hogy a lehető legjobb kimenetelt biztosítsuk a betegek számára, meghosszabbítsuk a túlélés idejüket és megfelelő életminőséget biztosítsunk számukra.

A gerincáttétes betegek kezelésében a műtéti kezelés, a sugárterápia és kemoterápia hármasa szerepel a középpontban. A kezdeti publikációk közül némelyek a radioterápia elsőrendűségét hangsúlyozták és állították, a műtéti megoldások nem biztosítanak kedvezőbb életkilátásokat a betegeknek a radioterápiához képest, így az operációk felesleges rizikót jelentenek a betegek számára (83). Természetesen a műtéti kezelést támogató klinikusok ellenkező véleményen voltak, egyre több és nagyobb esetszámú prospektív vizsgálat eredménye került közlésre. Patchell és mtsai. (84) munkája alapján az első választandó kezelési módszer sebészi kezelésnek kell lennie, mellyel kombinált kezelési stratégiák biztosíthatják a leghosszabb túlélést a betegek számára. Megállapították, hogy az operációk a betegek életminőségét is jelentősen képesek javítani (85).

Vizsgálataink középpontjába az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben 2008 és 2015 között gerincmetasztázissal kezelt betegek kerültek. A vizsgálat indítása 2015-ben történt, így jelen dolgozatban is a 2015.-ig jegyzett beteganyagnak a feldolgozása és bemutatása történt meg. A disszertáció alapjául szolgáló két nemzetközi közlemény is ezt beteganyagot ismerteti. A 2016-os és 2017-es adatok feldolgozása, kiértékelése és statisztikai elemzése folyamatos. A vizsgálat kezdetének 2008. évet választottuk, mivel egyrészt a kórházi informatikai adatbázis ettől az évtől kezdve elérhető, másrészt pedig a hétéves időtartam kellő mértékű hosszútávú utánkövetési adatokat biztosított számunkra. A kezdeti vizsgálatokat retrospektív módon valósítottuk

meg, adatbázisunkba 337 beteg került. A betegekről minden a prognosztikai rendszerekben szereplő tényezőt összegyűjtöttünk, valamint táblázatba foglaltunk minden egyéb elérhető és rendszerezhető adatot is. A hosszú távú túlélési adatok begyűjtéséhez a Nemzeti Rákregiszter volt segítségünkre. A részletes statisztikai elemzés az MTA-ELTE Statisztikus és Biológiai Fizika Kutatócsoportjával együttműködésben történt. A statisztikai elemzés eredményei a dolgozatban részletes ismertetésre kerültek.

VI.1. A magyar populáció statisztikai eredményeinek megbeszélése

A magyar betegpopuláció nemi arányait tekintve enyhe férfi dominanciát (1,4:1) tapasztalhattunk, mely a nemzetközi vizsgálatokkal megegyezik (86).

A betegeink átlagos életkora 63 év volt és a legtöbb beteg az 51-70 év közötti kategóriákban helyezkedett el. Az idősebb betegek dominanciája populációnkban egybevág a korábbi megállapítással, hogy az életkor növekedésével és az onkológiai kezelések eredményességével egyre gyakrabban jelenhetnek meg a gerincet érintő áttétek (2, 82).

A klinikai tünetek közül fontos kiemelni, hogy gerincáttétek esetén heterogén tüneteket tapasztaltunk, azonban a populációnk nagy részében, körülbelül egy negyedében (25,6 %) csak fájdalom volt az egyetlen tünet, mely esetekben a diagnózisra csak megkésve került sor. A diagnózisig eltelt hosszú idő ahhoz is hozzájárult, hogy a betegeink 44%-a már preoperatíván motoros eltérésekkel rendelkezett. Tünetmentes vagy csak fájdalommal járó esetekben a betegség rosszabbodása megelőzhető lett volna, ugyanis ahogy eredményeink kimutatták, preoperatíván fennálló motoros eltérések a túlélésre kedvezőtlenül hatnak.

A betegek általános állapota kielégítő volt, csaknem egyharmaduk tartozott a 80-100%-os Karnofsky kategóriába.

A primer tumor vizsgálata során 21 féle tumort típus sikerült azonosítani, leggyakrabban a hazai adatokkal összefüggésben a tüdő malignus elváltozásai fordultak elő. Fontos kiemelni azt a tényt, hogy hematológiai betegségek emelkedő tendenciát mutatnak populációnkban, mintegy 15,4%-kal fordultak elő. Az utóbbi betegségek jó

kezelhetősége, kontrollálhatósága és sugárérzékenysége miatt a betegek életkilátásai is kedvezőbbek (87).

Az érintett csigolya szegmentumok közül a háti szakasz volt a leggyakrabban érintett (61,5 %), összefüggésben az irodalmi eredményekkel (7). Belső és extraspinális áttéteket a legtöbb esetben nem mutattak ki és így betegek prognózisa is kedvezőbb volt.

A műtéti kezelés típusait tekintve heterogén típusú beavatkozások történtek, így statisztikailag ezeket nem lehetett vizsgálni.

VI.2. A túlélést befolyásoló faktorok megbeszélése

A magasabb életkor már korábban kimutatásra került, mint negatív prognosztikai faktor, az idősebb populáció túlélési kilátásai kedvezőtlenebbek voltak (88). Eredményeink mindezzel összefüggésben vannak, populációnkban a 40 év alatti korosztály túlélési kilátásai kedvezőbbek voltak a többi alkategóriához képest.

A preoperatív fennálló motoros eltérések negatív prognosztikai hatása szintén korábban már kimutatásra került (89, 90). A preoperatív plegia alkategóriában lévő betegek életkilátásai rosszabbak voltak a többi alkategóriához képest. Rades és mtsai. (13, 91) kimutatták, hogy a neurológiai romlás gyorsasága is befolyásolja a hosszú távú kimenetelt, lassan kifejlődő preoperatív motoros eltérések esetén a túlélést kedvezőbbnek találták. Fan és mtsai. (92) eredményei alapján a legjobb prognózis akkor volt megfigyelhető, ha a tünetek kifejlődése esetén a betegek az első 24 órában megkapták az adekvát kezelést.

A Frankel grade kategóriák már a Tokuhashi rendszerben is prognosztikai faktorként jelennek meg (49). Vizsgálataink megerősítették, hogy a Frankel A és Frankel B alkategóriákban lévő betegek életkilátásai rosszabbak a többi alkategóriához képest.

A Karnofsky pontszám ugyancsak szerepel több prognosztikai score rendszerben, mint negatív prognosztikai faktor (41, 49). Vizsgálataink alapján a 10-40% alkategóriában lévő betegek életkilátásai rosszabbak, míg a 80-100% alkategóriában lévő betegek életkilátásai kedvezőbbek a többi alkategóriához képest.

Szoliter metasztázisok esetén radikálisabb kezelés és jobb tumor kontroll valósítható meg, mely növeli a túlélést és jobb életminőséget biztosít (93). Eredményeink is alátámasztják ezt, miszerint a szoliter vagy maximum 2 darab áttéttel rendelkező betegek életkilátásai kedvezőbbek a másik alkategóriához képest. Mindezzel összefüggésben a nincs belszervi áttét alkategóriában lévő betegeink életkilátásai kedvezőbbek voltak, míg a sebészileg inoperábilis alkategóriában lévő betegeink életkilátásai rosszabbak voltak a többi alkategóriához képest.

Populációnkban a tüdő és cervix tumoros betegek életkilátásai rosszabbak voltak, míg a myeloma multiplexes betegek életkilátásai kedvezőbbek a többi alkategóriához képest. Az utóbbi eredményeket magyarázza a korábban említett tény, hogy ezen betegségek egyre inkább jól kezelhetőek és kontrollálhatóak (87). A tüdő betegségek esetében a későbbiekben szükséges a további alcsoportok vizsgálata is, mivel azok jelentősen különbözhetnek a prognózis tekintetében.

A nem, preoperatív szenzoros zavarok, a műtéti típusok kategóriái, az érintett gerinc szegmentum és az extraspinális csontáttétek száma nem szignifikáns prognosztikai faktorai a túlélésnek. Fontos kiemelni, hogy az alkalmazott műtéti típusok esetében az igen heterogén műtéti leírások és sokszor nem megállapítható radikalitás mértéke okozhatták a nem szignifikáns eredményt, melyet azonban fenntartással kell kezelni és további vizsgálatok szükségesek ezen kategória elemzése céljából. Hosono és mtsai. (94) eredményei alapján az erős fájdalom negatív prognosztikai faktora a túlélésnek, a mi eredményeink ezt nem erősítették meg.

A tudományos hitelességhez szükséges megemlíteni, hogy vizsgálatunk limitált volt a retrospektív statisztikai analízisek általános hátrányai miatt. Nagy variációk lehetnek a kezelésekre adott válaszokban és a vizsgálat során csak néhány faktor teljesen fixált. A retrospektív vizsgálatokban csak az elérhető adatokra vagyunk utalva, kiegészítő vizsgálatokat nem tudtunk tenni, hogy az eseteket részletesebben is vizsgáljuk. Az analízis egy centrumos vizsgálat alapján készült, így a genetikai és habituális különbségeket nem tudtuk vizsgálni, hogy azok milyen mértékben befolyásolhatják az eredményeket.

VI.3. A szövődményeket befolyásoló tényezők megbeszélése

Szövődményekkel a sebészi beavatkozások 25-34%-ában számolni kell a gerincmetasztázisok kezelése során (95). Vizsgálataink két fő szövődményre irányultak a műtéti beavatkozás miatti vérvesztésére, mely transzfúziót igénylő mértékű, valamint a műtét utáni intenzív osztályos ellátás szükségességére a nem kielégítő posztoperatív státusz miatt. A posztoperatív kezelés hosszát tekintve az irodalomban nem találtunk egzakt időhatárokat, az intenzív osztályos kezelést egységes csoportként kezelik (95).

Több közlemény vizsgálta a vérvesztés mennyiségét a műtétek során (96, 97), de az elérhető cikkek száma kevés, melyek a vérvesztés a műtéti beavatkozás típusa (98, 99) vagy a primer tumor típusa szerint (97, 100) osztályozza. Továbbá csak néhány vizsgálat dolgozott nagyobb esetszámmal (97, 98). Kumar és mtsai. (97) bizonyították, hogy a primer tumor típusa fontos előrejelzője a műtét közbeni vérvesztésnek, valamint kiterjedtebb műtéti beavatkozások során nagyobb eséllyel fordulnak elő a komplikációk.

Ha preoperatív a szövődményeket előrejelző faktorok ismertek, akkor megfelelő tervezéssel a beteg intra és posztoperatív menedzsmentje kielégítőbb lehet és perioperatív komplikációk prevalenciája csökkenthető. Az irodalomkutatás során találtunk rendszereket (például Charlson score, APACHE II score), melyek segítséget nyújthatnak a szövődmények előrejelzésében (101, 102), de olyanra nem akadtunk melyek egyértelműen meghatároznák a prognosztikai faktorokat. Az idegsebészeti műtéten átesett pácienseknél előforduló komplikációk is összegyűjtésre kerültek, melyek a posztoperatív időszakban intenzív ellátást igényelhetnek (103).

Saját eredményeink a korábbi közleményekkel és a klinikai tapasztalatokkal összhangban vannak (97, 98), a korábbi klinikai megfigyeléseket statisztikailag is alátámasztják. A primer tumor típusa szerint a vese tumorok háromszor akkora eséllyel, míg a prosztatata tumorok harmad akkora eséllyel okoznak vérzéssel szövődményt, mint bármelyik más tumor típus. A vese tumorok intenzív vaszkuláris endoteliális növekedési faktor szekréciója által, valamint egy kiterjesztett marginális vagy en bloc rezekció által megnövekedett vérzési rizikó már korábban is ismert volt (97). A rossz általános állapot és alacsony Karnofsky pontszám esetén megnövekedett vérzési esély az elégtelen homeosztatis állapot magyarázható. Az intenzív osztályos ellátás

szükségessége cervicalis érintettség esetén majdnem hétszeres a légzési rendszer komplikáció miatt, mely szintén a klinikai tapasztalatokat támasztja alá (**20. táblázat**).

20. táblázat: A populációnkban a szövődeményeket előrejelző faktorok összefoglaló táblázata

Vizsgált faktor	Vizsgált alkategória	Komplikáció típusa	p érték	Odds ratio
Életkor	50-60 év	vérzés	0,014	0,53
Karnofsky pontszám	10-40 %	vérzés	0,042	1,69
Érintett gerincszegmentum	cervicalis	intenzív osztályos ellátás	0,000001	6,62
Érintett gerincszegmentum	thoracalis	intenzív osztályos ellátás	0,005	0,33
Érintett gerincszegmentum	lumbalis	intenzív osztályos ellátás	0,027	0,32
Primer tumor típusa	vese	vérzés	0,009	3,11
Primer tumor típusa	prosztata	vérzés	0,047	0,33
Műtéti típus	corpectomia	vérzés	0,000001	3,25

VI.4. A prognosztikai score rendszerek túlélést becsülő képességének megbeszélése

A nemzetközi irodalomban fellelhető gyakrabban alkalmazott prognosztikai score rendszerek túlélést becsülő képességét már korábban is vizsgálták. Chen és mtsai. (46) egy hepatocellularis carcinomás betegekből álló populáción tesztelte a rendszereket és eredményeik alapján a módosított Tokuhashi rendszer adja a legpontosabb becslést. A rendszer használhatóságát több közlemény is megerősítette (59, 104, 105), bizonyos esetekben azonban kevésbé kedvező eredményeket találtak (106). Az irodalomban széles skálán mozog a predikciós képesség, 67-88% közti skálán közöltek eredményeket

(50, 53, 54). Eredményeink szerint a módosított Tokuhashi megfelelően képes szegmentálni a különböző prognózissal rendelkező betegeket. Populációnkban összességében 60,8 százalékos predikációs képességet találtunk, mely az irodalmi átlag közelében helyezkedik el (56, 90, 107).

A Tomita rendszer elemzése során az irodalmi adatokkal megegyezően azt találtuk (40), hogy a rendszer megfelelően képes a jó és rossz prognózisú betegeket egymástól szegmentálni. Azonban számításaink szerint a rendszer csak 28,8 százalékos pontossággal becsülte a túlélést. A Tokuhashi rendszerrel való összehasonlítás során mindkettőt hasznosnak találták, azonban az előbbit pontosabbnak tartják (104).

A módosított Bauer rendszer (67) analízise során a prognosztikai csoportok szignifikánsan elváltak egymástól, de a prognózist becsülő képesség szintén alacsony, 29,5 százalékos.

A van der Linden rendszer esetében 73 %-os becslési képességet közöltek a rendszer kidolgozói (41), de a mi eredményeink ettől jelentősen elmaradtak (48,6%). Továbbá az elemzés alapján a rendszer nem képes megfelelően elkülöníteni a különböző prognosztikai kategóriák betegeit, így a klinikai használhatósága véleményünk szerint csekély.

A klinikai gyakorlatban gyakran tapasztaltuk, hogy egyes műtéten átesett betegeink hosszabb ideig éltek, mint a prognosztikai score rendszerek alapján várható lett volna. Mindezek miatt szükségesnek véltük összehasonlítani eredményeinket az irodalmi adatokkal. Első körben a Tokuhashi rendszerrel hasonlítottuk össze eredményeinket. Az eredeti közlemény alapján az alábbi túlélési arányokkal számolhatunk (49, 50):

- Konzervatív kategória: a betegek 85 százalékának túlélése 6 hónapon belüli
- Palliatív kategória: a betegek 73 százalékának túlélése 6 hónapon túli és betegek 30 százalékának még 1 éven túli is
- Excizionális kategória: a betegek 95 százalékának túlélése 1 éven túli

A konzervatív kategória esetében (**21. táblázat**) kedvezőbb túlélési adatokat találtunk populációnkban. Az eltérés jelentős volt, valamint az alkalmazott kezelésben is nagy különbség mutatkozott. Míg az eredeti rendszer ezen kategóriában csak

konzervatív kezelést ajánlott, a saját betegeink műtéten estek át és a túlélésük is kedvezőbb lett. Az eredmények alapján felmerült a kérdés, hogy nem járnának-e jobban műtéttel az alacsonyabb prognosztikai pontszámmal rendelkező betegek is, melynek vizsgálata távlati céljaink alapját képezi.

21. táblázat: A módosított (revised) Tokuhashi rendszer konzervatív kategóriájába eső betegeink összehasonlítása az irodalmi adatokkal

Kontroll időpontok (napok)	Túlélési arány	95%-os konfidencia intervallum	Túlélési arány az irodalomban
30	0.8623	0.8067- 0.922	
60	0.7319	0.6616-0.81	
90	0.6449	0.5698-0.73	
180	0.38	0.3066-0.471	0.15
365	0.193	0.1352-0.275	

A palliatív kategória esetében (**22. táblázat**) 180 napos időintervallumban kvázi megegyező értékeket találtunk populációnkban az irodalommal összehasonlítva. Viszont 1 év távlatában a túlélési arányaink kedvezőbbnek bizonyultak. A kedvezőbb túlélési adatokat felmerült, hogy az invazívabb műtéti megoldásnak tulajdoníthatnánk, azonban ezt statisztikailag nem sikerült bizonyítani.

22. táblázat: A módosított (revised) Tokuhashi rendszer palliatív kategóriájába eső betegeink összehasonlítása az irodalmi adatokkal

Kontroll időpontok (napok)	Túlélési arány	95%-os konfidencia intervallum	Túlélési arány az irodalomban
30	0.969	0.939- 0.999	
60	0.874	0.818-0.934	

22. táblázat: A módosított (revised) Tokuhashi rendszer palliatív kategóriájába eső betegek összehasonlítása az irodalmi adatokkal (folytatás)

90	0.803	0.737-0.875	
180	0.653	0.575- 0.741	0.73
365	0.544	0.463- 0.639	0,30

Az excíziós kategória esetében 1 éves időtávlatban kedvezőtlenebb túlélési arányokat találtunk (**23. táblázat**). Statisztikailag vizsgáltuk, hogy a beavatkozások invazivitásának különbségei miatt adódhat-e ez az eltérés, azonban statisztikailag kimutatni nem tudtuk. Az eltérést a magyar betegek alacsony compliance-nek és ennek megfelelően az egyes esetekben kivitelezhetetlen részletes onkológiai utókövetés és kezelés hiányosságainak tulajdonítjuk.

23. táblázat: A módosított (revised) Tokuhashi rendszer excíziós kategóriájába eső betegek összehasonlítása az irodalmi adatokkal

Kontroll időpontok (napok)	Túlélési arány	95%-os konfidencia intervallum	Túlélési arány az irodalomban
30	0.966	0.921-1	
60	0.932	0.87-0.999	
90	0.864	0.781-0.956	
180	0.72	0.612-0.847	
365	0.541	0.422-0.693	0,95

A Tomita rendszer adatait is összehasonlítottuk saját eredményeinkkel (**24. táblázat**). Az eredeti közleményben négy prognosztikai kategóriát határoznak meg (40):

- Hosszú távú túlélési kategória: az átlagos túlélés 50 hónap
- Közepes távú túlélési kategória: az átlagos túlélés 23, 5 hónap
- Rövid távú túlélési kategória: az átlagos túlélés 15 hónap
- Terminális állapot kategória: az átlagos túlélés 6 hónap

24. táblázat: A Tomita rendszer kategóriáiba eső betegek összehasonlítása az irodalmi adatokkal

Tomita kategória	Átlagos túlélés (nap)	Median túlélés (nap)	95%-os konfidencia intervallum (nap)	Túlélési idő az irodalomban (nap)
Hosszú távú	1236	914	546-NA	1500
Közepes távú	417	182	141-251	705
Rövid távú	358	113	91-180	450
Terminális	363	150	110-204	180

Az eredményekből látható, hogy saját populációnkban a betegek túlélése elmarad az irodalmi adatoktól. A Tomita rendszer átlagos túlélést ad meg, amit már korábban említettünk, hogy félrevezető lehet a kiugróan hosszú egyes betegek túlélése miatt. Statisztikai elemzésben szerencsésebb a medián túlélést használni, mely reprezentatívabb eredményeket közöl. Azonban az átlagos túlélési értékeink is elmaradnak az irodalmi adatoktól, melyet szintén a magyar betegek alacsony compliance-nek és ennek megfelelően az egyes esetekben kivitelezhetetlen részletes onkológiai utókövetés és kezelés hiányosságainak tulajdonítjuk. Kiemelendő itt is, hogy a terminális kategóriába eső betegek is legalább palliatív műtéten átestek, és átlagos túlélésük kedvezőbb, mint az irodalomban. Az eredmények ugyancsak távlati céljainkat erősítik, mint ahogy az már a Tokuhashi rendszer elemzésénél említésre került.

A módosított Bauer rendszer adatait is összehasonlítottuk saját eredményeinkkel (**25. táblázat**). Az eredeti közleményben három prognosztikai kategóriát határoznak meg (67-69):

- Hosszú távú túlélési kategória: a medián túlélés 28,4 hónap
- Közepes távú túlélési kategória: a medián túlélés 18,2 hónap
- Rövid távú túlélési kategória: a medián túlélés 4,8 hónap

25. táblázat: A módosított Bauer rendszer kategóriáiba eső betegek összehasonlítása az irodalmi adatokkal

Módosított Bauer kategória	Median túlélés (nap)	95%-os konfidencia intervallum (nap)	Túlélési idő az irodalomban (nap)
Hosszú távú	452	329-568	852
Közepes távú	118	106-141	546
Rövid távú	108	64-252	144

Az eredményekből látható, hogy saját populációnkban a betegek túlélése elmarad az irodalmi adatoktól, melyet szintén a magyar betegek alacsony compliance-nek és ennek megfelelően az egyes esetekben kivitelezhetetlen részletes onkológiai utókövetés és kezelés hiányosságainak tulajdonítjuk. Kiemelendő itt is, hogy a rövid távú kategóriába eső betegek is legalább palliatív műtéten átestek, és túlélésük kedvezőbb, mint az irodalomban. Az eredmények ugyancsak távlati céljainkat erősítik, mint ahogy az már Tokuhashi rendszer elemzésénél említésre került.

A van der Linden rendszer esetében log-rank teszttel az egyes prognosztikai kategóriák Kaplan-Meier görbéi nem váltak el egymástól szignifikánsan, így ez a rendszer nem képes a kategóriákat megfelelően elválasztani egymástól. Predikciós képességnek a többi rendszerhez képest viszonylag magas 48,6 % adódott, a ROC analízis ezt az értéket nem validálta. Mindezek miatt a van der Linden rendszer a mindennapi gyakorlatban kevésbé használható.

VI.5. A gerincáttétek esetén alkalmazható minimálisan invazív technikák megbeszélése

A gerinccsatornában elhelyezkedő kórfolyamatok eltávolítására korábban a laminectomia volt a leggyakrabban alkalmazott módszer, mely azonban negatív biomechanikai következményekkel és gyakori szövődeményekkel járt (108, 109). Mind a betegek, mind a sebészek részéről megjelent az igény kevésbé invazív vagy minimálisan

invazív technikák fejlesztésére és alkalmazására. Az elmúlt két évtizedben nagyszámú ilyen technológia került kifejlesztésre, melyek sok esetben egymással átfedésben is voltak, ugyanaz a technika több néven is futott a nemzetközi irodalomban. Szükségessé vált, hogy a minimálisan invazív technikákat megvizsgáljuk és lehetőség szerint rendszerezzük őket (36).

A kétdimenziós, a patológiák gerinccsatornában való elhelyezkedése alapján készült osztályozási rendszer innovatív megoldást kínált a technikák osztályozására (36, 80). A rendszer alapjainak lefektetése 2012.-ben kezdődött (80), de ez főleg csak a saját fejlesztésű technikákat tartalmazta. A munkacsoporthoz csatlakozva feladatom az irodalomban fellelhető minimálisan invazív technikák vizsgálata és azok osztályozási rendszerbe való illesztése volt (36).

A gerincáttétek emelkedő incidenciája miatt szükségessé vált annak vizsgálata is, hogy a minimálisan invazív technikák közül, melyek alkalmazhatóak ezekben az esetekben is. A gerincmetasztázisok közül a csigolyatestet és ventralis struktúrákat érintőek gyakoriak, azonban 5-10%-ban dorsalis-epiduralis megjelenésűek (110, 111). A klinikai tapasztalatok alapján általában a felismerés pillanatában a gerincáttétek már jelentős csontdestrukciót okoznak.

Az egy vagy többszintű hemi-semi laminectomia elsősorban dorso- vagy dorso lateralisan elhelyezkedő térfoglalások eltávolítására alkalmas (112). A laminák interpedicularis része, a processus spinosus, valamint az interspinalia és supraspinale szalagok nem kerülnek eltávolításra az eljárás során, így a gerinc biomechanikai tulajdonságai kevésbé károsodnak (81). A többszörös interlamináris ablakon keresztüli feltárás során nagyobb méretű, a gerinccsatornát kitöltő daganatok eltávolítása is lehetséges (36). A technológia értékelésére kis esetszámú vizsgálatok történtek, azonban mind a patológia eltávolítás tekintetében, mind a betegek posztoperatív állapotjavulásának tekintetében az eredmények kielégítőek (81). Nagy esetszámú vizsgálatok szükségesek annak megállapítására, hogy gerincáttétek esetén milyen hatékonysággal alkalmazható akár ez, akár másik minimálisan invazív technológia, de időbeni diagnózissal és megfelelő betegszelekcióval a minimálisan invazív technikák alternatívái lehetnek a nyílt feltárásoknak még gerincáttétek esetén is.

VI.6. Távlati céljaink

A retrospektív vizsgálat eredményei alapján nyilvánvalóvá vált, hogy a jelenleg a klinikai gyakorlatban elterjedt prognosztikai score rendszerek nem megfelelő mértékben képesek a túlélést becsülni, valamint sok esetben nem is a megfelelő kezelési opciót ajánlják, amivel a betegeknek a leghosszabb túlélés biztosítható. Intézetünkben a további vizsgálatokhoz prospektív vizsgálatot tervezünk indítani, melynek etikai engedélyeztetése folyamatban van. Onkológusokkal konzultálva a vizsgálatba a jelen prognosztikai tényezők vizsgálata mellett egyéb faktorok bevezetését is tervezzük, köztük laborértékek vizsgálatát, testzsír-százalékmérést, tumor markerek vizsgálatát, stb. A prospektív vizsgálat alapján saját prognosztikai score rendszert szeretnénk kidolgozni és az irodalomban közzéadni.

A prospektív vizsgálat részeként az egyik legfontosabb pont az életminőség vizsgálata lesz. Az elemzésben Oswerty Disability Indexet és Prolo Economic Scale-t tervezünk használni.

Ajánlásokat szeretnénk megfogalmazni a jelenleg alkalmazott score rendszerekhez, hogyan lenne szükséges módosítani azokat a lehető legpontosabb túlélés becsüléshez.

Vizsgálni kívánjuk, hogy az újonnan hazánkban egyre inkább elterjedőben lévő sugársebészeti módszerek (pl. CyberKnife) hogyan illeszthető be a prognosztikai rendszerünkbe.

A vizsgálataink alapján egyértelművé vált a saját populációnk túlélési adatainak és az irodalmi adatok összehasonlítása során, hogy rosszabb prognosztikai pontszámmal rendelkező betegek túlélése is kedvezőbb lehet, ha műtéti kezeléssel esnek át. Vizsgálni kívánjuk, hogy milyen preoperatív állapot és milyen prognosztikai tényezők megléte jelentheti azt a határt, amikor még a betegek műtéti kezeléssel a túlélés tekintetében profitálni tudnak.

Ugyanakkor az is nyilvánvaló vált, hogy a műtéti kezeléssel átesett betegeink medián túlélése 222 nap. Vizsgálni kívánjuk, hogy ilyen kedvezőtlen túlélés esetén a betegek valóban profitálhatnak-e heroikus, kiterjesztett műtéti beavatkozásokból (például corpectomia és fixáció) vagy kisebb műtéti feltárással (például dekompresszió

idősebb betegekben) is elérhető-e ugyanez a túlélési idő. Terveink szerint a saját prognosztikai rendszer ennek a kérdésnek az eldöntésében lesz segítségére a sebésznek.

Szükséges egészségügyi-közgazdasági elemzések bevezetése is vizsgálataink közé. Az előbb említett módon sok esetben nagyméretű, gazdaságilag is drága műtéti beavatkozások történnek, melyekből a betegek nem feltétlenül profitálnak, ugyanakkor az adott kórház is terheli gazdaságilag. Sok esetben a kiterjesztett műtét után szövődmények lépnek fel, antibiotikus kezelések válnak szükségessé, így az amúgy is drága műtéti beavatkozások után extra költségek léphetnek fel. Egészségügyi-közgazdasági elemzésekkel esetlegesen kimutatható lenne, hogy ugyanolyan mértékű túlélés a betegek esetében kisebb gazdasági megterheléssel járó beavatkozásokkal is biztosítható lenne. Természetesen ezen vizsgálatok esetében etikai szempontból is az elsődleges cél a betegeknek a legjobb életminőséget és leghosszabb túlélést biztosító kezelések alkalmazása és a gazdasági szempontok csak másodlagosak.

VII. Következtetések

A daganatos betegek várható élettartama a modern onkológiai kezeléseknek köszönhetően folyamatosan növekszik, így gerincáttétek incidenciája is emelkedik. Sebészeti szempontból széleskörű vizsgálatok és elemzések szükségesek annak megállapítására, hogy gerincáttétek esetén melyik kezelések nyújtják a leghosszabb és legjobb életminőségű túlélést a betegeknek. Célul tűztük ki, hogy egy magyarországi centrum, az Országos Klinikai Idegtudományi Intézet beteganyagát feldolgozzuk.

A munkacsoportban sebészek, onkológusok és statisztikusok vettek részt. A retrospektív vizsgálat eredményei alapján a magyar betegpopuláció demográfiai adatai az irodalommal megegyeznek.

A nemzetközi irodalomban elterjedten használt prognosztikai rendszerek túlélést meghatározó faktorainak vizsgálata megtörtént a magyar populáción is. Az életkor, preoperatív fennálló motoros eltérések, Frankel grade státusz, a preoperatív Karnofsky pontszám, a belszervi és csigolya metasztázisok száma szignifikáns faktorai a túlélésnek. A nem, preoperatív szenzoros zavarok, a műtéti típusok kategóriái, az érintett gerinc szegmentum és az extraspinalis csontáttétek száma nem szignifikáns prognosztikai faktorai a túlélésnek.

A retrospektív elemzés folyamatosan zajlik, azonban az eredményeket prospektív vizsgálattal is validálni szükséges, valamint további túlélést befolyásoló tényezőket szükséges azonosítani.

A sebészi szövődmények tekintetében, különös tekintettel a vérzéses és intenzív osztályos ellátást igénylő szövődményekre a vizsgálat alapján rizikófaktornak számít a preoperatív funkcionális státusz, a primer tumor típusa, az érintett gerinc szegmentum és az alkalmazott műtét típusa.

A prognosztikai rendszerek túlélést becselő képességei a magyar populáció esetében alacsonyak, a legpontosabb becslést a módosított Tokuhashi rendszer nyújtja.

A retrospektív vizsgálat alapján körvonalazódik hipotézisünk, miszerint a prognosztikai rendszerek alapján a konzervatív kezelési csoportba kerülő, rosszabb állapotú betegek esetében is műtéti kezeléssel hosszabb túlélés volna biztosítható. A hipotézisünk statisztikai bizonyítása folyamatban van és részletes életminőség vizsgálatokkal szükséges kiegészíteni.

A minimálisan invazív gerincsebészeti technikák munkacsoportunk által kidolgozott osztályozási rendszere szigorú betegszelekcióval az esetek egy kisebb részében a gerincáttétes betegek esetében is alkalmazható. Szükséges annak vizsgálata, hogy a minimálisan invazív technikák hogyan illeszthetők be a jelenleg alkalmazott prognosztikai rendszerbe.

Eredményeink alapján egy saját, magyar prognosztikai score rendszer kidolgozása szükséges, mely a munka további irányvonalát jelöli ki és alapja jelen disszertáció lesz.

VII.1. Új eredmények, megállapítások összefoglalása

1. Egy nagyobb hazai gerincáttétekkel rendelkező populáció beteganyaga került feldolgozásra és történtek meg a betegek prognózisát befolyásoló faktorok vizsgálata.
2. Az életkor, preoperatívan fennálló motoros eltérések, Frankel grade státusz, a preoperatív Karnofsky pontszám, a belszervi és csigolya metasztázisok száma szignifikáns faktorai a túlélésnek.
3. A nem, preoperatív szenzoros zavarok, klinikai tünetek, a műtéti típusok kategóriái, az érintett gerinc szegmentum és az extraspinális csontáttétek száma nem szignifikáns prognosztikai faktorai a túlélésnek.
4. A magyar betegpopuláción tesztelésre kerültek a nemzetközi irodalomban elterjedten használt prognosztikai score rendszerek, melyek közül a klinikai gyakorlatban leginkább a módosított Tokuhashi rendszer használható.
5. A vérzéses és intenzív osztályos ellátást igénylő szövődmények vizsgálata alapján rizikófaktornak számít a preoperatív funkcionális státusz, a primer tumor típusa, az érintett gerinc szegmentum és az alkalmazott műtét típusa.
6. A minimálisan invazív gerincsebészeti technikák magyar osztályozási rendszere szigorú betegszelekcióval az esetek egy kisebb részében a gerincáttétes betegek esetében is alkalmazható.

VIII. Összefoglalás

A modern onkológiai kezeléseknek köszönhetően a daganatos betegek várható élettartama folyamatosan növekszik, így a gerincet érintő metasztázisok incidenciája is emelkedik. A betegek jelentős részében sebészi kezelés is szükségessé válik, melynek célja a mechanikai stabilitás növelése, az idegi képletek dekompressziója és az életminőség javítása. Prognosztikai score rendszerek kerültek kifejlesztésre, mely a túlélést befolyásoló tényezők alapján a várható túlélés függvényében ajánlják a leghosszabb túlélést biztosító kezelést.

A disszertáció alapjául szolgáló retrospektív vizsgálat célja a magyar betegpopuláció vizsgálata volt. Számos tényezőjét vizsgáltuk a prognosztikai score rendszereknek, hogy milyen hatással vannak a teljes túlélésre gerinc áttétes betegek esetében. Az életkor, preoperatív fennálló motoros eltérések, Frankel grade, Karnofsky pontszám, a belszervi és csigolya metasztázisok száma szignifikáns faktorai a túlélésnek. A nem, preoperatív szenzoros zavarok, a műtéti típusok kategóriái, az érintett gerinc szegmentum és az extraspinális csontáttétek száma nem szignifikáns prognosztikai faktorai a túlélésnek.

Vizsgáltuk a sebészi komplikációk prognosztikai faktorait is. A sebészi szövődmények tekintetében, különös tekintettel a vérzéses és intenzív osztályos ellátást igénylő szövődményekre a vizsgálat alapján rizikófaktornak számít a preoperatív funkcionális státusz, a primer tumor típusa, az érintett gerinc szegmentum és az alkalmazott műtét típusa.

A prognosztikai rendszerek túlélést becslő képességei a magyar populáció esetében alacsonyak, a legpontosabb becslést a módosított Tokuhashi rendszer nyújtja.

A minimálisan invazív gerincsebészeti technikák magyar osztályozási rendszere szigorú betegszelekcióval az esetek egy kisebb részében a gerincáttétes betegek esetében is alkalmazható. Szükséges annak vizsgálata, hogy a minimálisan invazív technikák hogyan illeszthetők be a jelenleg alkalmazott prognosztikai rendszerbe.

A retrospektív vizsgálat és jelen disszertáció képezi alapját jövőbeni prospektív vizsgálatnak, melynek részeként egyéb túlélést befolyásoló tényezőket szeretnénk azonosítani. Fő célunk egy saját, magyar prognosztikai rendszer kidolgozása.

IX. Summary

Longer life expectancy of patients with cancer and successful oncologic treatments has resulted in an increased incidence of spinal metastases. In a large proportion of metastatic patients, surgical treatment is needed. The main goals of surgical treatment should be to improve mechanical stability, decompress neural structures and improve quality of life. Prognostic scoring systems predict overall survival and recommend treatment options that provide the longer survival.

The base of this dissertation is a retrospective analysis that examines the Hungarian population of spinal metastatic patients. Several prognostic factors were examined. Age, preoperative motor disorders, preoperative Frankel grade categories, Karnofsky performance scale, type of primary tumor, and presence of internal or spinal metastases have a significant negative effect on survival. Sex, surgical complications, preoperative sensory deficits, symptoms at clinical presentation, affected vertebral levels, and extraspinal bone metastases did not have an effect on survival.

Risk factors of surgical complications were also examined such as bleeding or need for intensive care. Preoperative performance status, type of primary tumor, affected vertebral levels, and type of surgical interventions are risk factors of complications.

Prediction ability of prognostic scoring systems is low in our population, but the revised Tokuhashi system provides the best prediction.

The Hungarian classification system of minimally invasive spinal technologies could also be used in case of spinal metastases with restrictions and careful patient selection. The fact, how could be inserted minimally invasive methods in prognostic scoring systems should be examined.

The results of retrospective analysis and this dissertation is a possible base of further prospective analysis that aims to create a Hungarian prognostic scoring system.

X. Irodalomjegyzék

1. Bailar, J. C., 3rd, Gornik, H. L. (1997) Cancer undefeated. *N Engl J Med*, 336: 1569-1574
2. Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., Jemal, A. (2016) Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 25: 16-27
3. Meyer, S. A., Singh, H., Jenkins, A. L. (2010) Surgical treatment of metastatic spinal tumors. *Mt Sinai J Med*, 77: 124-129
4. Walker, M. P., Yaszemski, M. J., Kim, C. W., Talac, R., Currier, B. L. (2003) Metastatic disease of the spine: evaluation and treatment. *Clin Orthop Relat Res*, S165-175
5. Harrington, K. D. (1986) Metastatic disease of the spine. *J Bone Joint Surg Am*, 68: 1110-1115
6. Jacobs, W. B., Perrin, R. G. (2001) Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. *Neurosurg Focus*, 11: e10
7. Heary, R. F., Bono, C. M. (2001) Metastatic spinal tumors. *Neurosurg Focus*, 11: e1
8. Durr, H. R., Maier, M., Pfahler, M., Baur, A., Refior, H. J. (1999) Surgical treatment of osseous metastases in patients with renal cell carcinoma. *Clin Orthop Relat Res*, 283-290
9. Hirschfeld, A., Beutler, W., Seigle, J., Manz, H. (1988) Spinal epidural compression secondary to osteoblastic metastatic vertebral expansion. *Neurosurgery*, 23: 662-665
10. Loblaw, D. A., Laperriere, N. J. (1998) Emergency treatment of malignant extradural spinal cord compression: an evidence-based guideline. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16: 1613-1624
11. Hatrick, N. C., Lucas, J. D., Timothy, A. R., Smith, M. A. (2000) The surgical treatment of metastatic disease of the spine. *Radiother Oncol*, 56: 335-339
12. Rodriguez, M., Dinapoli, R. P. (1980) Spinal cord compression: with special reference to metastatic epidural tumors. *Mayo Clinic proceedings*, 55: 442-448
13. Rades, D., Blach, M., Bremer, M., Wildfang, I., Karstens, J. H., Heidenreich, F. (2000) Prognostic significance of the time of developing motor deficits before radiation therapy in metastatic spinal cord compression: one-year results of a prospective trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 48: 1403-1408
14. Rades, D., Dunst, J., Schild, S. E. (2008) The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer*, 112: 157-161
15. Alvarez, L., Perez-Higueras, A., Quinones, D., Calvo, E., Rossi, R. E. (2003) Vertebroplasty in the treatment of vertebral tumors: postprocedural outcome and quality of life. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 12: 356-360
16. Cotten, A., Boutry, N., Cortet, B., Assaker, R., Demondion, X., Leblond, D., Chastanet, P., Duquesnoy, B., Deramond, H. (1998) Percutaneous

- vertebroplasty: state of the art. *Radiographics* : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc, 18: 311-320; discussion 320-313
17. Barr, J. D., Barr, M. S., Lemley, T. J., McCann, R. M. (2000) Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine*, 25: 923-928
 18. Curtin, M., Piggott, R. P., Murphy, E. P., Munigangaiah, S., Baker, J. F., McCabe, J. P., Devitt, A. (2017) Spinal Metastatic Disease: A Review of the Role of the Multidisciplinary Team. *Orthopaedic surgery*, 9: 145-151
 19. Martin, N. S., Williamson, J. (1970) The role of surgery in the treatment of malignant tumours of the spine. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 52: 227-237
 20. Hussein, A. A., El-Karef, E., Hafez, M. (2001) Reconstructive surgery in spinal tumours. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*, 27: 196-199
 21. Arana, E., Kovacs, F. M., Royuela, A., Asenjo, B., Perez-Ramirez, U., Zamora, J. (2016) Spine Instability Neoplastic Score: agreement across different medical and surgical specialties. *Spine J*, 16: 591-599
 22. Liu, J. K., Apfelbaum, R. I., Chiles, B. W., 3rd, Schmidt, M. H. (2003) Cervical spinal metastasis: anterior reconstruction and stabilization techniques after tumor resection. *Neurosurg Focus*, 15: E2
 23. Thind, H., Fabiano, A. J. (2018) The C7 pedicle as a superior fixation point in spinal stabilization for spinal metastatic disease. *Journal of spine surgery (Hong Kong)*, 4: 156-161
 24. Gezercan, Y., Cavus, G., Okten, A. I., Menekse, G., Cikili, M., Adamhasan, F., Arslan, A., Acik, V. (2016) Single-Stage Posterolateral Transpedicular Approach With 360-Degree Stabilization and Vertebrectomy in Primary and Metastatic Tumors of the Spine. *World Neurosurg*, 95: 214-221
 25. Lau, D., Chou, D. (2015) Posterior thoracic corpectomy with cage reconstruction for metastatic spinal tumors: comparing the mini-open approach to the open approach. *Journal of neurosurgery. Spine*, 23: 217-227
 26. Vargas Lopez, A. J., Fernandez Carballal, C., Panadero Useros, T., Aracil Gonzalez, C., Garbizu Vidorreta, J. M., Gonzalez Rodrigalvarez, R. (2015) [Anterior and anterolateral approach in the treatment of thoracic and lumbar vertebral metastasis causing spinal cord compression]. *Neurocirugia (Asturias, Spain)*, 26: 126-136
 27. Steinmetz, M. P., Mekhail, A., Benzel, E. C. (2001) Management of metastatic tumors of the spine: strategies and operative indications. *Neurosurg Focus*, 11: e2
 28. Joubert, C., Adetchessi, T., Peltier, E., Graillon, T., Dufour, H., Blondel, B., Fuentes, S. (2015) Corpectomy and Vertebral Body Reconstruction with Expandable Cage Placement and Osteosynthesis via the single stage Posterior Approach: a Retrospective Series of 34 Patients with Thoracic and Lumbar Spine Vertebral Body Tumors. *World Neurosurg*, 84: 1412-1422
 29. Donnelly, D. J., Abd-El-Barr, M. M., Lu, Y. (2015) Minimally Invasive Muscle Sparing Posterior-Only Approach for Lumbar Circumferential Decompression and Stabilization to Treat Spine Metastasis--Technical Report. *World Neurosurg*, 84: 1484-1490

30. Iida, Y., Kataoka, O., Sho, T., Sumi, M., Hirose, T., Bessho, Y., Kobayashi, D. (1990) Postoperative lumbar spinal instability occurring or progressing secondary to laminectomy. *Spine*, 15: 1186-1189
31. Katsumi, Y., Honma, T., Nakamura, T. (1989) Analysis of cervical instability resulting from laminectomies for removal of spinal cord tumor. *Spine*, 14: 1171-1176
32. Papagelopoulos, P. J., Peterson, H. A., Ebersold, M. J., Emmanuel, P. R., Choudhury, S. N., Quast, L. M. (1997) Spinal column deformity and instability after lumbar or thoracolumbar laminectomy for intraspinal tumors in children and young adults. *Spine*, 22: 442-451
33. Jacobs, R. R., McClain, O., Neff, J. (1980) Control of postlaminectomy scar formation: an experimental and clinical study. *Spine*, 5: 223-229
34. Deyo, R. A., Nachemson, A., Mirza, S. K. (2004) Spinal-fusion surgery - the case for restraint. *N Engl J Med*, 350: 722-726
35. Lipson, S. J. (2004) Spinal-fusion surgery -- advances and concerns. *N Engl J Med*, 350: 643-644
36. Banczerowski, P., Czigleczi, G., Papp, Z., Veres, R., Rappaport, H. Z., Vajda, J. (2015) Minimally invasive spine surgery: systematic review. *Neurosurgical review*, 38: 11-26; discussion 26
37. Hamad, A., Vachtsevanos, L., Cattell, A., Ockendon, M., Balain, B. (2017) Minimally invasive spinal surgery for the management of symptomatic spinal metastasis. *British journal of neurosurgery*, 31: 526-530
38. Tokuhashi, Y., Uei, H., Oshima, M., Ajiro, Y. (2014) Scoring system for prediction of metastatic spine tumor prognosis. *World journal of orthopedics*, 5: 262-271
39. Rades, D., Conde-Moreno, A. J., Cacicedo, J., Segedin, B., Veninga, T., Schild, S. E. (2015) Metastatic Spinal Cord Compression: A Survival Score Particularly Developed for Elderly Prostate Cancer Patients. *Anticancer research*, 35: 6189-6192
40. Tomita, K., Kawahara, N., Kobayashi, T., Yoshida, A., Murakami, H., Akamaru, T. (2001) Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*, 26: 298-306
41. van der Linden, Y. M., Dijkstra, S. P., Vonk, E. J., Marijnen, C. A., Leer, J. W. (2005) Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer*, 103: 320-328
42. Tang, V., Harvey, D., Park Dorsay, J., Jiang, S., Rathbone, M. P. (2007) Prognostic indicators in metastatic spinal cord compression: using functional independence measure and Tokuhashi scale to optimize rehabilitation planning. *Spinal cord*, 45: 671-677
43. Yamashita, T., Aota, Y., Kushida, K., Murayama, H., Hiruma, T., Takeyama, M., Iwamura, Y., Saito, T. (2008) Changes in physical function after palliative surgery for metastatic spinal tumor: association of the revised Tokuhashi score with neurologic recovery. *Spine*, 33: 2341-2346
44. Gasbarrini, A., Li, H., Cappuccio, M., Mirabile, L., Paderni, S., Terzi, S., Boriani, S. (2010) Efficacy evaluation of a new treatment algorithm for spinal metastases. *Spine*, 35: 1466-1470
45. Cho, W., Chang, U. K. (2012) Neurological and survival outcomes after surgical management of subaxial cervical spine metastases. *Spine*, 37: E969-977

46. Chen, H., Xiao, J., Yang, X., Zhang, F., Yuan, W. (2010) Preoperative scoring systems and prognostic factors for patients with spinal metastases from hepatocellular carcinoma. *Spine*, 35: E1339-1346
47. Crnalic, S., Lofvenberg, R., Bergh, A., Widmark, A., Hildingsson, C. (2012) Predicting survival for surgery of metastatic spinal cord compression in prostate cancer: a new score. *Spine*, 37: 2168-2176
48. Tokuhashi, Y., Kawano, H., Ohsaka, S., Matsuzaki, H., Toriyama, S. (1989) [A scoring system for preoperative evaluation of the prognosis of metastatic spine tumor (a preliminary report)]. *Nihon Seikeigeka Gakkai zasshi*, 63: 482-489
49. Tokuhashi, Y., Matsuzaki, H., Oda, H., Oshima, M., Ryu, J. (2005) A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*, 30: 2186-2191
50. Tokuhashi, Y., Ajiro, Y., Umezawa, N. (2009) Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis. *Spine*, 34: 69-73
51. Enkaoua, E. A., Doursounian, L., Chatellier, G., Mabesoone, F., Aimard, T., Saillant, G. (1997) Vertebral metastases: a critical appreciation of the preoperative prognostic tokuhashi score in a series of 71 cases. *Spine*, 22: 2293-2298
52. Ulmar, B., Richter, M., Cakir, B., Mucbe, R., Puhl, W., Huch, K. (2005) The Tokuhashi score: significant predictive value for the life expectancy of patients with breast cancer with spinal metastases. *Spine*, 30: 2222-2226
53. Yamashita, T., Siemionow, K. B., Mroz, T. E., Podichetty, V., Lieberman, I. H. (2011) A prospective analysis of prognostic factors in patients with spinal metastases: use of the revised Tokuhashi score. *Spine*, 36: 910-917
54. Hessler, C., Vettorazzi, E., Madert, J., Bokemeyer, C., Panse, J. (2011) Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score. *Spine*, 36: 983-989
55. Tokuhashi, Y., Oshima, M., Uei, H. (2012) Re: Christian H, Eik V, Juergen M, et al. Actual and predicted survival time of patients with spinal metastases of lung cancer: evaluation of the robustness of the Tokuhashi score. *Spine* 2011;36:983-9. *Spine*, 37: 429
56. Quraishi, N. A., Manoharan, S. R., Arealis, G., Khurana, A., Elsayed, S., Edwards, K. L., Boszczyk, B. M. (2013) Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC). *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 22 Suppl 1: S21-26
57. Pointillart, V., Vital, J. M., Salmi, R., Diallo, A., Quan, G. M. (2011) Survival prognostic factors and clinical outcomes in patients with spinal metastases. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 137: 849-856
58. Liang, T., Wan, Y., Zou, X., Peng, X., Liu, S. (2013) Is surgery for spine metastasis reasonable in patients older than 60 years? *Clin Orthop Relat Res*, 471: 628-639
59. Wang, M., Bunger, C. E., Li, H., Wu, C., Hoy, K., Niedermann, B., Helmig, P., Wang, Y., Jensen, A. B., Schattiger, K., Hansen, E. S. (2012) Predictive value of Tokuhashi scoring systems in spinal metastases, focusing on various primary

- tumor groups: evaluation of 448 patients in the Aarhus spinal metastases database. *Spine*, 37: 573-582
60. Kawahara, N., Tomita, K., Murakami, H., Demura, S. (2009) Total en bloc spondylectomy for spinal tumors: surgical techniques and related basic background. *The Orthopedic clinics of North America*, 40: 47-63, vi
 61. Zairi, F., Arikat, A., Allaoui, M., Marinho, P., Assaker, R. (2012) Minimally invasive decompression and stabilization for the management of thoracolumbar spine metastasis. *Journal of neurosurgery. Spine*, 17: 19-23
 62. Walter, J., Reichart, R., Waschke, A., Kalff, R., Ewald, C. (2012) Palliative considerations in the surgical treatment of spinal metastases: evaluation of posterolateral decompression combined with posterior instrumentation. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 138: 301-310
 63. Chi, J. H., Gokaslan, Z., McCormick, P., Tibbs, P. A., Kryscio, R. J., Patchell, R. A. (2009) Selecting treatment for patients with malignant epidural spinal cord compression-does age matter?: results from a randomized clinical trial. *Spine*, 34: 431-435
 64. Zhang, D., Xu, W., Liu, T., Yin, H., Yang, X., Wu, Z., Xiao, J. (2013) Surgery and prognostic factors of patients with epidural spinal cord compression caused by hepatocellular carcinoma metastases: retrospective study of 36 patients in a single center. *Spine*, 38: E1090-1095
 65. Cho, D. C., Sung, J. K. (2009) Palliative surgery for metastatic thoracic and lumbar tumors using posterolateral transpedicular approach with posterior instrumentation. *Surgical neurology*, 71: 424-433
 66. Bauer, H., Tomita, K., Kawahara, N., Abdel-Wanis, M. E., Murakami, H. (2002) Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*, 27: 1124-1126
 67. Bauer, H. C., Wedin, R. (1995) Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand*, 66: 143-146
 68. Leithner, A., Radl, R., Gruber, G., Hochegger, M., Leithner, K., Welkerling, H., Rehak, P., Windhager, R. (2008) Predictive value of seven preoperative prognostic scoring systems for spinal metastases. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 17: 1488-1495
 69. Wibmer, C., Leithner, A., Hofmann, G., Clar, H., Kapitan, M., Berghold, A., Windhager, R. (2011) Survival analysis of 254 patients after manifestation of spinal metastases: evaluation of seven preoperative scoring systems. *Spine*, 36: 1977-1986
 70. Rades, D., Douglas, S., Veninga, T., Stalpers, L. J., Hoskin, P. J., Bajrovic, A., Adamietz, I. A., Basic, H., Dunst, J., Schild, S. E. (2010) Validation and simplification of a score predicting survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Cancer*, 116: 3670-3673
 71. Rades, D., Douglas, S., Veninga, T., Bajrovic, A., Stalpers, L. J., Hoskin, P. J., Rudat, V., Schild, S. E. (2012) A survival score for patients with metastatic spinal cord compression from prostate cancer. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, 188: 802-806
 72. Rades, D., Douglas, S., Schild, S. E. (2013) A validated survival score for breast cancer patients with metastatic spinal cord compression. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, 189: 41-46

73. Douglas, S., Schild, S. E., Rades, D. (2012) Metastatic spinal cord compression in patients with cancer of unknown primary. Estimating the survival prognosis with a validated score. *Strahlentherapie und Onkologie : Organ der Deutschen Röntgengesellschaft ... [et al]*, 188: 1048-1051
74. Katagiri, H., Takahashi, M., Wakai, K., Sugiura, H., Kataoka, T., Nakanishi, K. (2005) Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, 87: 698-703
75. Katagiri, H., Okada, R., Takagi, T., Takahashi, M., Murata, H., Harada, H., Nishimura, T., Asakura, H., Ogawa, H. (2014) New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer medicine*, 3: 1359-1367
76. Czigleczi, G., Mezei, T., Pollner, P., Horvath, A., Banczerowski, P. (2018) Prognostic Factors of Surgical Complications and Overall Survival of Patients with Metastatic Spinal Tumor. *World Neurosurg*, 113: e20-e28
77. Pollner, P., Horvath, A., Mezei, T., Banczerowski, P., Czigleczi, G. (2018) Analysis of Four Scoring Systems for the Prognosis of Patients with Metastasis of the Vertebral Column. *World Neurosurg*, 112: e675-e682
78. Heagerty, P. J., Lumley, T., Pepe, M. S. (2000) Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker. *Biometrics*, 56: 337-344
79. Team, R. C. (2013) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, <http://www.r-project.org/>. Vienna, Austria
80. Banczerowski, P., Veres, R., Vajda, J. (2012) [New minimally invasive surgical techniques in spinal surgery]. *Ideggyogyaszati szemle*, 65: 169-180
81. Banczerowski, P., Vajda, J., Veres, R. (2008) [Removal of intraspinal space-occupying lesions through unilateral partial approach, the "hemi-semi laminectomy"]. *Ideggyogyaszati szemle*, 61: 114-122
82. Choi, D., Crockard, A., Bungler, C., Harms, J., Kawahara, N., Mazel, C., Melcher, R., Tomita, K. (2010) Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 19: 215-222
83. Young, R. F., Feldman, R. A. (1979) Metastatic tumors of the spine. *J Neurosurg*, 50: 536-537
84. Patchell, R. A., Tibbs, P. A., Regine, W. F., Payne, R., Saris, S., Kryscio, R. J., Mohiuddin, M., Young, B. (2005) Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomised trial. *Lancet*, 366: 643-648
85. Wai, E. K., Finkelstein, J. A., Tangente, R. P., Holden, L., Chow, E., Ford, M., Yee, A. (2003) Quality of life in surgical treatment of metastatic spine disease. *Spine*, 28: 508-512
86. Horn, S. R., Dhillon, E. S., Poorman, G. W., Tishelman, J. C., Segreto, F. A., Bortz, C. A., Moon, J. Y., Behery, O., Shepard, N., Diebo, B. G., Vira, S., Passias, P. G. (2018) Epidemiology and national trends in prevalence and surgical management of metastatic spinal disease. *J Clin Neurosci*,
87. Gerszten, P. C. (2014) Spine metastases: from radiotherapy, surgery, to radiosurgery. *Neurosurgery*, 61 Suppl 1: 16-25

88. Eap, C., Tardieux, E., Goasgen, O., Bennis, S., Mireau, E., Delalande, B., Cvitkovik, F., Baussart, B., Aldea, S., Jovenin, N., Gaillard, S. (2015) Tokuhashi score and other prognostic factors in 260 patients with surgery for vertebral metastases. *Orthop Traumatol Surg Res*, 101: 483-488
89. Lee, B. H., Kim, T. H., Chong, H. S., Moon, E. S., Park, J. O., Kim, H. S., Kim, S. H., Lee, H. M., Cho, Y. J., Kim, K. N., Moon, S. H. (2013) Prognostic factor analysis in patients with metastatic spine disease depending on surgery and conservative treatment: review of 577 cases. *Ann Surg Oncol*, 20: 40-46
90. Luksanaprukha, P., Buchowski, J. M., Hotchkiss, W., Tongchai, S., Wilatratsami, S., Chotivichit, A. (2017) Prognostic factors in patients with spinal metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*, 17: 689-708
91. Rades, D., Heidenreich, F., Bremer, M., Karstens, J. H. (2001) Time of developing motor deficits before radiotherapy as a new and relevant prognostic factor in metastatic spinal cord compression: final results of a retrospective analysis. *Eur Neurol*, 45: 266-269
92. Fan, Y., Zhou, X., Wang, H., Jiang, P., Cai, S., Zhang, J., Liu, Y. (2016) The timing of surgical intervention in the treatment of complete motor paralysis in patients with spinal metastasis. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 25: 4060-4066
93. Sciubba, D. M., Nguyen, T., Gokaslan, Z. L. (2009) Solitary vertebral metastasis. *The Orthopedic clinics of North America*, 40: 145-154, viii
94. Hosono, N., Ueda, T., Tamura, D., Aoki, Y., Yoshikawa, H. (2005) Prognostic relevance of clinical symptoms in patients with spinal metastases. *Clin Orthop Relat Res*, 196-201
95. Lau, D., Leach, M. R., Than, K. D., Ziewacz, J., La Marca, F., Park, P. (2013) Independent predictors of complication following surgery for spinal metastasis. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 22: 1402-1407
96. Chen, Y., Tai, B. C., Nayak, D., Kumar, N., Chua, K. H., Lim, J. W., Goy, R. W., Wong, H. K. (2013) Blood loss in spinal tumour surgery and surgery for metastatic spinal disease: a meta-analysis. *Bone Joint J*, 95-B: 683-688
97. Kumar, N., Zaw, A. S., Khine, H. E., Maharajan, K., Wai, K. L., Tan, B., Mastura, S., Goy, R. (2016) Blood Loss and Transfusion Requirements in Metastatic Spinal Tumor Surgery: Evaluation of Influencing Factors. *Ann Surg Oncol*, 23: 2079-2086
98. Holman, P. J., Suki, D., McCutcheon, I., Wolinsky, J. P., Rhines, L. D., Gokaslan, Z. L. (2005) Surgical management of metastatic disease of the lumbar spine: experience with 139 patients. *Journal of neurosurgery. Spine*, 2: 550-563
99. Xu, R., Garces-Ambrossi, G. L., McGirt, M. J., Witham, T. F., Wolinsky, J. P., Bydon, A., Gokaslan, Z. L., Sciubba, D. M. (2009) Thoracic vertebrectomy and spinal reconstruction via anterior, posterior, or combined approaches: clinical outcomes in 91 consecutive patients with metastatic spinal tumors. *Journal of neurosurgery. Spine*, 11: 272-284
100. Schmidt, R., Rupp-Heim, G., Dammann, F., Ulrich, C., Nothwang, J. (2011) Surgical therapy of vertebral metastases. Are there predictive parameters for

- intraoperative excessive blood loss despite preoperative embolization? *Tumori*, 97: 66-73
101. Arrigo, R. T., Kalanithi, P., Cheng, I., Alamin, T., Carragee, E. J., Mindea, S. A., Boakye, M., Park, J. (2011) Charlson score is a robust predictor of 30-day complications following spinal metastasis surgery. *Spine*, 36: E1274-1280
 102. Headley, J., Theriault, R., Smith, T. L. (1992) Independent validation of APACHE II severity of illness score for predicting mortality in patients with breast cancer admitted to the intensive care unit. *Cancer*, 70: 497-503
 103. Knaus, W. A., Draper, E., Lawrence, D. E., Wagner, D. P., Zimmerman, J. E. (1981) Neurosurgical admissions to the intensive care unit: intensive monitoring versus intensive therapy. *Neurosurgery*, 8: 438-442
 104. Aoude, A., Amiot, L. P. (2014) A comparison of the modified Tokuhashi and Tomita scores in determining prognosis for patients afflicted with spinal metastasis. *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*, 57: 188-193
 105. Petteys, R. J., Spitz, S. M., Rhee, J., Goodwin, C. R., Zadnik, P. L., Sarabia-Estrada, R., Groves, M. L., Bydon, A., Witham, T. F., Wolinsky, J. P., Gokaslan, Z. L., Sciubba, D. M. (2015) Tokuhashi score is predictive of survival in a cohort of patients undergoing surgery for renal cell carcinoma spinal metastases. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 24: 2142-2149
 106. Oliveira, M. F., Barros Bde, A., Rotta, J. M., Botelho, R. V. (2013) Tokuhashi Scoring System has limited applicability in the majority of patients with spinal cord compression secondary to vertebral metastasis. *Arquivos de neuro-psiquiatria*, 71: 798-801
 107. Bollen, L., Wibmer, C., Van der Linden, Y. M., Pondaag, W., Fiocco, M., Peul, W. C., Marijnen, C. A., Nelissen, R. G., Leithner, A., Dijkstra, S. P. (2016) Predictive Value of Six Prognostic Scoring Systems for Spinal Bone Metastases: An Analysis Based on 1379 Patients. *Spine*, 41: E155-162
 108. Fox, M. W., Onofrio, B. M., Onofrio, B. M., Hanssen, A. D. (1996) Clinical outcomes and radiological instability following decompressive lumbar laminectomy for degenerative spinal stenosis: a comparison of patients undergoing concomitant arthrodesis versus decompression alone. *J Neurosurg*, 85: 793-802
 109. Durand, G., Girodon, J., Debiais, F. (2015) Medical management of failed back surgery syndrome in Europe: evaluation modalities and treatment proposals. *Neuro-Chirurgie*, 61 Suppl 1: S57-65
 110. Yanez, M. L., Miller, J. J., Batchelor, T. T. (2017) Diagnosis and treatment of epidural metastases. *Cancer*, 123: 1106-1114
 111. van den Berg, M. E. L., Castellote, J. M., Mayordomo, J. I., Mahillo-Fernandez, I., de Pedro-Cuesta, J. (2017) Spinal Cord Injury due to Tumour or Metastasis in Aragon, Northeastern Spain (1991-2008): Incidence, Time Trends, and Neurological Function. *BioMed research international*, 2017: 2478197
 112. Koch-Wiewrodt, D., Wagner, W., Perneczky, A. (2007) Unilateral multilevel interlaminar fenestration instead of laminectomy or hemilaminectomy: an alternative surgical approach to intraspinal space-occupying lesions. Technical note. *Journal of neurosurgery. Spine*, 6: 485-492

XI. Saját publikációk jegyzéke

XI.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Czigleczki G, Mezei T , Pollner P , Horvath A , Banczerowski P Prognostic factors of surgical complications and overall survival of patients with metastatic spinal tumor *WORLD NEUROSURGERY* 113: pp. e20-e28. (2018) **IF.: 1,924**

Pollner P , Horvath A , Mezei T , Banczerowski P , **Czigleczki G** Analysis of four scoring systems for the prognosis of patients with metastasis of the vertebral column *WORLD NEUROSURGERY* 112: pp. e675-e682. (2018) **IF.: 1,924**

Banczerowski P , **Czigleczki G**, Papp Z , Veres R , Rappaport HZ , Vajda J Minimally invasive spine surgery: systematic review. *NEUROSURGICAL REVIEW* 38:(1) pp. 11-26. (2015) **IF: 2,166**

XI.2. A disszertációtól független közlemények

Czigleczki G , Nagy Z , Papp Z , Padanyi C , Banczerowski P Management strategy of osteoblastomas localized in the occipitocervical junction *WORLD NEUROSURGERY* 97: pp. 505-512. (2017)

Czigleczki G , Benko Z , Misik F , Banczerowski P The incidence, morbidity and surgical outcome of complex spinal inflammatory syndromes in adults. *WORLD NEUROSURGERY* 107: pp. 63-68. (2017)

Banczerowski P , **Czigléczki G** , Gádor I , Nyáry I Long-Term Outcome of Endonasal Transsphenoidal Approach for the Treatment of Pontine Cavernous Malformation: Case Report with 11 Years of Follow-Up *JOURNAL OF NEUROLOGICAL SURGERY PART A-CENTRAL EUROPEAN NEUROSURGERY* 77:(3) pp. 269-273. (2016)

Balogh A , **Czegléczki** G , Pápai Zs , Marc C Preul , Banczerowski P A frontotemporalis transsylvian feltárás szimulációja és alkalmazásának ismertetése *IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE* 67:(11-12) pp. 376-383. (2014)

Banczerowski P , **Czegléczki** G , Nyary I Long-term effectiveness of an ad hoc tailored titanium implant as a spacer for microvascular decompression in the treatment of trigeminal neuralgia caused by megadolichoectatic basilar artery anomaly: 9-year follow-up. *JOURNAL OF NEUROSURGERY* 121:(6) pp. 1492-1496. (2014)

Czegléczki G , Papp Z , Padányi Cs , Banczerowski P Comparative evaluation of surgical alternatives in the treatment of acute cervical myelopathy and in the decompression of cervical spinal canal *JOURNAL OF ACUTE DISEASE* 3:(4) pp. 265-271. (2014)

Papp Z , **Czegléczki** G , Banczerowski P Multiple Abscesses With Osteomyelitis and Destruction of Both the Atlas and the Axis in a 4-week-old Infant *SPINE* 38:(19) pp. E1228-E1230. (2013)

XII. Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek Prof. Dr. Banczerowski Péternek a szakmai tanácsokat.

Köszönettel tartozom Dr. Mezei Tamásnak, hogy az adatbázis összeállításában és elemzésében segítségemre volt.

Köszönöm Dr. Horváth Annának az onkológiai kérdésekben való segítségnyújtást.

Köszönettel tartozom Pollner Péternek a statisztikai munkában való segítségért.

Köszönöm Jankus Katalinnak a formai követelmények ellenőrzését és az adminisztratív munkában való nagy segítséget.

Köszönettel tartozunk Dr. Kenessey Istvánnak, aki a Nemzeti Rákregiszter részéről segítette munkánkat.

Köszönöm Dr. Nagy Gábornak, hogy tanácsaival segítette munkámat.

Végezetül pedig köszönet jár minden olyan munkatársnak, aki meglátásaival segítette a disszertáció elkészültét.