

Gerincáttétes betegek prognózist jósló rendszereinek átfogó vizsgálata, új rizikókalkulátor fejlesztése

Doktori értekezés

Dr. Mezei Tamás

Semmelweis Egyetem
Szentágothai János Idegtudományi Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Banczerowski Péter, az MTA doktora, egyetemi tanár
Társtémavezető: Pollner Péter Ph.D., tudományos főmunkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Vastagh Ildikó Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Veres Róbert Ph.D., egyetemi tanár

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Bereczki Dániel, az MTA doktora, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Ertsey Csaba Ph.D., egyetemi docens
Dr. Bagó Attila György Ph.D., klinikai főorvos

Budapest
2022

Tartalomjegyzék

1	Rövidítések jegyzéke	5
2	Bevezetés (irodalmi háttér).....	8
2.1	Áttétes gerincbetegség	8
2.1.1	Epidemiológia, etiológia, patomechanizmus.....	8
2.1.2	Klinikai manifesztáció.....	10
2.1.3	Diagnosztika	11
2.1.4	Terápiás modalitások.....	12
2.1.4.1	Konzervatív, gyógyszeres kezelés.....	12
2.1.4.2	Sugárkezelés	12
2.1.4.3	Invazív kezelési módszerek.....	13
2.2	A gerincáttétes betegek prognosztikai rendszerei	15
2.2.1	Tokuhashi rendszer.....	15
2.2.2	Tomita rendszer	18
2.2.3	Van der Linden rendszer.....	18
2.2.4	Bauer rendszer	19
2.2.5	Katagiri rendszer.....	20
2.2.6	Egyéb prognózist jósló rendszerek	21
2.2.6.1	Rades rendszer.....	21
2.2.6.2	Újgenerációs rendszerek.....	21
3	Célkitűzés	24
3.1	Kutatócsoportunk korábbi eredményei, amelyek disszertációm alapjául szolgálnak.....	24

3.2	Doktori disszertáció célkitűzései.....	28
4	Módszerek	30
4.1	Adatbázis építés.....	30
4.2	Statisztikai elemzés.....	33
4.2.1	A pontrendszer kialakítása és validálása	34
5	Eredmények	36
5.1	A revised Tokuhashi rendszer predikciós hibáinak elemzése	36
5.1.1	A revised Tokuhashi rendszer konzervatív kategóriájának részletes vizsgálata	39
5.1.2	Funkcionális kimenetel vizsgálata a rossz életkilátású betegcsoport esetén	43
5.2	Pontrendszerünk létrehozása	46
5.2.1	Bővített populációnk demográfiai jellegzetességei	46
5.2.2	A prognosztikai faktorok kiválasztása, a pontrendszer kialakítása és működésének bemutatása	51
5.2.3	A rendszer prognosztikai csoportjainak kialakítása és terápiás javaslataink	59
5.2.4	Rendszerünk predikciós képességének validálása.....	62
6	Megbeszélés.....	67
6.1	Prognosztikai faktorok és predikciós rendszerek megbeszélése	68
6.2	Új, saját kialakítású prognosztikai rendszerünk bemutatása, predikciós rendszerek megbeszélése	71
6.3	A terápia tervezésének megbeszélése.....	74
6.4	Jövőbeni terveink.....	76

7	Következtetések.....	78
8	Összefoglalás	80
9	Summary.....	81
10	Szupplementum	82
11	Irodalomjegyzék	84
12	Saját publikációk	101
12.1	A disszertációhoz kapcsolódó közlemények	101
12.2	A disszertációhoz kapcsolódó előadások, posztterek	102
12.3	A disszertációtól független közlemények	104
12.4	A disszertációtól független előadások, posztterek	104
13	Köszönetnyilvánítás	106
14	Támogatás.....	107

1 Rövidítések jegyzéke

AIDS – Acquired Immune Deficiency Syndrome – szerzett immundeficiencia szindróma

ALP – Alkaline Phosphatase - alkalikus-foszfátáz

AMI – Akut Miokardiális Infarktus

ASA – American Society of Anaesthesiologists – Amerikai Aneszteziológiai Társaság

ASPECTS – Alberta Stroke Program Early CT Score

ATP – Adenosine Triphosphate – adenzin-trifoszfát

AUC – Area Under the Curve – görbe alatti terület

BMP – Bone Morphogenic Protein

CI – Confidence Interval – konfidencia intervallum

COPD – Chronic Obstructive Pulmonary Disease – krónikus obstruktív tüdőbetegség

CT – Computer Tomography – komputer tomográfia

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group

EF – Ejekciós Frakció

EGF – Epidermal Growth Factor

ET-1 – Endothelin-1

EU – Európai Unió

GLOBOCAN – Global Cancer Observatory

GM-CSF – Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor

GTP – Guanosine Triphosphate - guanozin-trifoszfát

HIV – Human Immunodeficiency Virus

HR – Hazard Ratio – rizikó ráta, rizikó valószínűség

ICD – Implantable Cardioverter Defibrillator – implantálható kardioverter defibrillátor

IDI – Integrated Discrimination Index

IL – Interleukin

LDH – Lactate Dehydrogenase – laktát-dehidrogenáz

MRI – Magnetic Resonance Imaging – mágneses rezonancia képalkotás

n – Esetszám

NESMS – New England Spinal Metastasis Score

OR – Odds Ratio – esélyhányados

OS – Overall Survival – túlélési valószínűség

p – Probability – valószínűség

PDGF – Platelet Derived Growth Factor

PET – Positron Emission Tomography – pozitron emissziós tomográfia

PSA – Prostatata Specifikus Antigén

PTHrP – Parathyroid Hormone Related Protein

PVP – Perkután Vertebroplastika

QoL – Quality of Life – életminőség

RANKL - Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa- β Ligand

RNS – Ribonukleinsav

ROC – Receiver Operating Characteristic

RTG – Röntgen

SINS – Spinal Instability Neoplastic Score

SORG - Skeletal Oncology Research Group

TGF – Transforming Growth Factor

TIA – Transient Ischemic Attack – átmeneti agyi keringészavar

TNF – Tumor Necrosis Factor

VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor

WHO – World Health Organization – Egészségügyi Világszervezet

2 Bevezetés (irodalmi háttér)

2.1 Áttétes gerincbetegség

Az egyre bővülő onkoterápiás lehetőségek és prolongált túlélési időtartam miatt egyre gyakrabban kell foglalkoznunk a tumoros alapbetegségek csontáttétei által okozott klinikai problémák megoldásával. A csigolyaáttétek megjelenése a daganatos betegek közel 70%-ánál előfordul. Ezen betegek nagy része tünetmentes, azonban 10%-ban súlyos neurológiai deficittünetek jelentkezhetnek, amelyek az életminőség drasztikus romlásán keresztül csökkentik a betegek életkilátásait.

A gyakoriságot és a téma jelentőségét mutatja, hogy gerincáttétes beteg heti rendszerességgel kerül Intézetünkben véleményezésre, a rapid neurológiai állapotrosszabbodás miatt pedig a műtéti beavatkozások fele sürgősséggel, ügyeleti időben történik. A 2020-as évben az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézetben összesen 50 műtéti beavatkozás történt gerincmetasztázis miatt, ezek közül 17 esetben decompressziós beavatkozást (pl: laminectomián, hemi-semilaminectomián keresztül epiduralis tumoreltávolítás), 33 esetben radikális tumor eltávolítást és fúziót is végeztünk (pl: fixatio, laminectomia, corpectomia).

2.1.1 Epidemiológia, etiológia, patomechanizmus

Az elmúlt 2-3 évtizedben jelentősen megnövekedtek a daganatos betegségek incidencia és prevalencia értékei, azonban ezzel egyidejűleg a kezelési lehetőségek fejlődésével a betegek várható élettartama is növekedést mutat. A 2018-as GLOBOCAN adatok alapján világszerte hozzávetőleg 18,1 millió új daganatos beteget regisztráltak és 9,6 millióan veszítették életüket a betegség miatt, a leggyakoribb daganathoz köthető halálozás a tüdő carcinomák miatt történt [1]. Európában, 2018-ban 3,91 millió új daganatos megbetegedést regisztráltak és 1,93 millió haláleset történt. Magyarországra nézve a WHO adatai alapján ez 70454 új daganatos páciens és 30010 halálesetet jelentett. Hazánk sajnos első helyet foglal el Európában férfi, női nemre bontva is, mind az incidencia (580,5/100000 fő és 438,5/100000 fő, ezzel szemben az EU átlag: 436/100000 fő és 332,6/100000 fő), mind a mortalitási adatokat (299,9/100000 fő és 178,1/100000

fő, ezzel szemben az EU átlag: 217,4/100000 fő és 128,1/100000 fő) tekintve [2]. A fenti epidemiológiai eredményekből láthatjuk, hogy hazánkban jelentős tumor okozta egészségügyi terheléssel és gazdasági teherrel kell szembenéznünk a lakosság méretéhez képest. Magyarországon a leggyakoribb daganatos megbetegedések a következők: tüdő (15,6%), colorectum (15,3%), emlő (11,7%) és prosztata (7,8%) malignitásai. A halálozásért felelős rosszindulatú tumorkok: tüdő (26,9%), colorectum (15,4%), emlő (6,7%), hasnyálmirigy (6,3%), gyomor (4,6%) carcinomák.

A tumoros betegek leggyakrabban az áttétek által okozott szövődeményekben, nem pedig a primer elváltozás okozta funkciókiesés miatt veszítik életüket. Az emberi szervezet leggyakrabban áttétek által érintett része a máj, ezt követi a tüdő, majd a csontok, ezen belül is a gerincoszlop [3]. A csigolyaáttétek megjelenése a daganatos betegek közel 70%-át érintheti, ezek nagy része tünetmentes, azonban 10%-ban komoly neurológiai deficittünetek jelentkezhetnek, amelyek az életminőség drasztikus romlásán keresztül csökkentik a betegek életkilátásait [4,5].

A csontszövet egészséges egyénekben 6 fő funkcióért, a vérképzésért, a csontformációért, a biomechanikai stabilitásért és védelemért, a mozgás biztosításáért, az endokrin rendszer részeként a kalcium, foszfát háztartás szabályozásáért és az ásványi anyagok raktározásáért felel. Speciális szöveti struktúrával, vérellátással és növekedési faktor környezettel rendelkezik a benne található hemopoetikus-, mesenchymalis őssejtek, progenitor sejtek és szöveti sejtjeinek megfelelő működéséhez [6]. Felnőttek esetén a gerincoszlop tartalmazza a legnagyobb volumenű vörös csontvelőt, így adott a speciális mikrokörnyezet, és a fokozott vérellátás. Az áttétképződés patomechanizmusának több elmélete ismert és ezek közül jónéhányat már tényként kezelünk. A fokozott véráramlásnak köszönhetően, nagyobb valószínűséggel jutnak el a primer tumorszövet basalis membránján átjutó, disszeminálódó tumorsejtek a csigolyák vörös csontvelejéhez, ahol prokoaguláns hatásuknak köszönhetően, microthrombus képződés által megtapadnak és növekedésnek indulnak [7]. Az előzőhöz szorosan kapcsolódó elmélet, hogy a tumorsejtek csontszövetben történő letapadását a speciális növekedési faktor és citokin környezet indukálja, amely kiváló „táptalajként” szolgál a sejtek növekedéséhez. Az utóbbi elméletet, „seed and soil” azaz „vetőmag és táptalaj” hipotézis néven először Paget és mtsai [8] közölték 1989-ben. Napjainkban

előrehaladottabb magyarázatok is ismertek, mint például a tumorsejt - célszerv interakciója extracelluláris vesiculába csomagolt micro-RNS-ek által, amelyek a célszerv sejteinek posttranszkripció génregulációja révén képesek kialakítani a metasztázis formációra alkalmas extracelluláris környezetet [9].

A csigolyaáttéteket két alapvetően különböző csoportba oszthatjuk. Az egyik az ún. osteolyticus metasztázisok csoportja (pl: tüdő, emlő, vese, hematológiai malignitások, melanoma stb.), amelyeknél jelentős csontdestrukciót figyelhetünk meg. Fontos hangsúlyozni, hogy a destrukciót nem maga a tumorszövet okozza, hanem a tumorsejtek jelenléte által kiváltott citokinválasz (pl: IL-1,6,8,11, TGF- α , β , VEGF, PDGF, EGF, TNF, GM-CSF, PTHrP, RANKL), amely a csontreszorpció irányába tolja el a szövet homeosztázisát a jelentős osteoclast aktiváció révén. A tumor ellen kialakuló sejtes immunválasz tovább fokozhatja a csontlebontást, ami által a trabecularis állományba ágyazott növekedési faktorok is felszabadulnak. A speciális mikrokörnyezet kedvez a tumor növekedésének, ami pedig circulus vitiosus-ként tovább generálja reszorpciót [10]. A másik csontmetasztázis típus az osteoblasticus (pl: prosztatata, emlő, carcinoid tumorok, kissejtes tüdő tumor, Hodgkin lymphoma stb.). Ebben az esetben a tumorsejtek más típusú citokinek és növekedési faktorok termelődését generálják (TGF- β , BMP, ET-1, PSA jelenléte gátolja a PTHrP működését), amelyek osteoblast aktivitást, így csontképződést váltanak ki a tumorra kifejtett növekedési hatás mellett.

2.1.2 Klinikai manifesztáció

A gerinc és gerincvelő daganatos megbetegedéseit klinikai/radiológia szempontokat figyelembe véve 3 nagy csoportra oszthatjuk a tumorok elhelyezkedése alapján [11]:

1. Extraduralis daganatok (55-60%): az epiduralis teret és a csigolyatesteket magába foglaló térség daganatos megbetegedései tartoznak ebbe a kategóriába. Leggyakoribb rosszindulatú elváltozás a csigolyatestek metasztázisa.
2. Intraduralis-extramedullaris (juxtamedullaris) daganatok (30-40%): a durazsákon belüli terület szöveteinek megbetegedései tartoznak a csoportba. A többségük szolid tumor, neurinoma vagy meningeoma.

3. Intramedullaris daganatok (5-10%): a gerincvelőből kiinduló daganatos elváltozások (pl: ependymoma, astrocytoma, metasztázis).

Az extraduralis csigolyaáttétek leggyakrabban a háti gerincszakaszt érintik (50-80%), majd a lumbális (15-30%) és nyaki szakasz (5-10%) következik a szegmentális megoszlás gyakoriságát tekintve [12]. A tünettant a metasztázis elhelyezkedése jelentős mértékben befolyásolja, de vannak általános panaszok, mint a lokális fájdalom. A fájdalom oka a csontszövet, csonthártya infiltrációja, a kötőszöveti struktúrák destrukciója, az esetleges patológiás kompressziós csigolyatörések kialakulása és összességében a gerinc fiziológiás statikájának megbomlása [13]. A magassági eloszlástól függetlenül észlelhetünk radicularis fájdalmat, amelynek oka az epiduralis tér infiltrációja által kialakuló gyöki kompresszió. A nyaki és háti szakaszon a gerincvelő kompressziója által kialakuló tünetek egészíthetik ki a kórképet. A magasságtól függően az elülső leszálló kötegek érintettsége által centralis típusú, spasticus tetra- vagy paraparesis alakulhat ki, hosszúpályatünetekkel. A hátsó kötegi rendszer érintettsége által spinalis típusú ataxia, illetve az érintett magasságtól distalisan érzészavar alakul ki. Általában a paresis súlyosbodásával egyidőben vizelet, székletürítési zavart is észlelhetünk, amely retencióiig súlyosbodhat [14]. A lumbalis szakasz érintettsége esetén nagyon sokáig csak a radicularis típusú fájdalom a vezető tünet, amelyet sokszor rheumas eredetűnek gondolnak és eszerint is kezelnek. További jellemző klinikai kép lumbalis érintettség esetén az epiconus-, conus- és cauda szindróma, amelyek a gerinccsatorna teljes tumoros kitöltöttsége esetén előforduló klinikai tünetegyüttesek [15].

2.1.3 Diagnosztika

A diagnózisalkotáshoz elengedhetetlen a megfelelő neurológiai fizikális vizsgálat, és a gerinc képalkotó vizsgálata (RTG, CT, csontizotóp, MRI, PET). A lágy szövetek, tumorszövet értékeléséhez gold standard vizsgálat az MRI [16,17]. CT-nek a csontszerkezet megítélése céljából van jelentősége, illetve fúziós beavatkozás tervezéséhez használhatjuk. További preoperatív állapotfelmérésre ad lehetőséget a CT-angio és 3D-CT vizsgálat pl: CII dens, massa lateralis metasztatikus infiltrációja esetén,

occipito-cervicalis fúzió tervezésekor ábrázolni tudjuk az artéria vertebralis tumor általi diszlokációjának mértékét [18].

2.1.4 Terápiás modalitások

2.1.4.1 Konzervatív, gyógyszeres kezelés

Akut gerincvelői kompresszió, progresszív neurológiai tünetek megjelenése esetén az ödéma csökkentésére átmenetileg kortikoszteroidok használhatóak [19]. Általában a perioperatív időszakban alkalmazzuk, protokoll a pontos dozírozásra nem áll rendelkezésre. Az artériás középnyomás normál tartományban tartása is fontos szempont, így biztosíthatjuk a gerincvelő megfelelő vérellátását és a szekunder vascularis károsodás megelőzését.

Bisfoszfonátokat alkalmazhatunk a patológiás törések prevenciója céljából, farmakodinámiás hatásuk lényege az osteoclast funkció gátlása, citotoxicus ATP analógokat hoznak létre a sejtekben, illetve gátolják a kis GTP-ázok (Ras, Rho, Rac, Rab) működését. Újabb generációs gyógyszer a denosumab, egy anti-RANKL-antitest, amely a RANKL – RANK interakció gátlása révén gátolja az osteoclast progenitor sejtek osteoclast differenciálódását, így a csontreszopciót. Ismert direkt tumorelles hatása is, a mikrokörnyezet megváltoztatása által [20].

2.1.4.2 Sugárkezelés

A sugárterápiának is kiemelt szerep jut a gerincáttétek kezelésében. A nomenklatúrát tekintve beszélhetünk adjuváns sugárkezelésről, amelyet műtéti beavatkozást követően végeznek, ennek konvencionális formája a 10-20 frakcióban leadott alacsonyabb sugárdózisokkal (20/4Gy vagy 10/3Gy) dolgozó external beam radioterápia [21]. Első vonalbeli kezeléssel például lymphomák esetén beszélhetünk, amikor a sugárterápia kuratív céllal történik. Palliatív fájdalomcsillapító, volumencsökkentő céllal történhet sugárterápia inoperábilis betegek esetén [22], ez lehet akut és tervezett beavatkozás egyaránt. A sugársebészet egyre elterjedtebb a gerincmetasztázisok kezelésénél [23,24], amely a sugárrezisztens daganatok esetén is alkalmazható az eltérő hatásmechanizmusnak köszönhetően (emiatt az indikáció-

kontraindikáció kérdésköre is különbözik a konvencionális sugárterápiától). Ennél a technikánál nagy sugárdózisok (15-24Gy) használhatóak, kisméretű (<5cm), szoliter vagy oligometasztázisok esetén, mivel a leadott energia a daganatra összpontosul, gerincvelői kompresszió azonban kontraindikálja a beavatkozást. A radioterápia legfontosabb limitáló tényezője a gerincvelő sugárterhelhetősége (45-50Gy), mivel 50Gy kumulatív dózis felett a myelopathia kialakulásának valószínűsége exponenciálisan nő. Az **1. Táblázat** a tumortípusok csoportosítását mutatja radioszenzitivitásuk szerint.

1. Táblázat Tumortípusok radioszenzitivitásuk szerint csoportosítva (forrás: Greenberg MS. Handbook of Neurosurgery (Eighth Edition). Thieme, New York, 2016: 809.)

Radioszenzitivitás	Primer tumor típus
Radioszenzitív	Csírasejtes daganatok, kissejtes tüdő tumor, lymphomák, leukémiák, mieloma multiplex
Mérsékelten radioszenzitív	Emlő carcinomák
Mérsékelten radiorezisztens	Colorectalis daganatok, nem-kissejtes tüdő tumorok
Radiorezisztens	Pajzsmirigy carcinoma, vesesejtes tumor, melanoma, sarcomák, adenocarcinomák

2.1.4.3 Invazív kezelési módszerek

Az invazív kezelési lehetőségek egyik formája a percutan vertebroplasztika, amelyet lítikus csigolyaáttétek kezelésére használhatunk, amennyiben a gerinc csatorna csontos határai intaktnak imponálnak és tumoros csatorna szűkítettség nem észlelhető. A terápia kiváló fájdalomcsillapító hatású és a beinjektált metil-metakrilát stabil tartást biztosít a gerincoszlop számára, megelőzve a patológiás csigolyakompressziót [25]. A tudottan vérzékeny tumorok (pl: világossejtes veserák) preoperatív angiographiás vizsgálata, tápláló artériáinak embolizációja végezhető, amellyel szignifikáns mértékben csökkenthetjük az intraoperatív vérvesztést [26,27].

A gerincmetasztázisok műtéti kezelése onkológiai szempontból palliatív jellegű. Célunk a gerinc stabilitásának helyreállítása, a gerincvelő és egyéb idegelemek dekompessziója által a neurológiai állapot megőrzése, javítása, aminek köszönhetően a betegek továbbra is alkalmasak maradnak az onkoterápiára.

A műtétek során a feltárás a patológia lokalizációjától függ [15]. A gerinc teljes hosszában alkalmazhatunk hátulsó középvonalas feltárást a dorsalis elemek (lamina, facetek) érintettsége esetén, az idegelemek dekompresziója (laminectomia, hemilaminectomia, hemi-semi laminectomia), illetve fúzió (nyaki szakaszon CI, CII magasságban speciális „entry” pontokon bevezetett csavarpárok, caudalisan massa lateralis csavarok, CVII csigolyától caudalisan transpedicularis csavarpárok) kivitelezése céljából. A csigolyatest eltávolítása különböző magasságokban eltérő feltárási technikákat igényel. A craniocervicalis átmenet érintettsége esetén, a CII-CIII csigolya ventralis felszíne transoralis, transpalatopharyngealis feltáráson keresztül érhető el. A subaxialis nyaki gerincszakasz rutinszerűen jobb oldali elülső nyaki feltáráson keresztül, retrooesophagealisan operálható [28]. A thoracalis gerinc áttétei hátulsó, postero-lateralis costotransverserectomiás és elülső thoracotomiás feltáráson keresztül válik hozzáférhetővé [29]. A lumbalis szakaszon a klasszikus hátsó megközelítés mellett az oldalsó retroperitonealis és elülső transperitonealis feltárások terjedtek el. Az elülső feltárások által jobban vizualizálhatóvá válik a gerincoszlop elülső szegmensének anatómiája, azonban komolyabb műtéti terhet jelenthetnek a páciensek számára, így mind világviszonylatban, mind a hazai gyakorlatot nézve a hátulsó corpectomiás eljárások terjedtek el szélesebb körben [30,31]. A műtétek vérzésveszéllyel járnak, és az elokvens anatómia struktúrák (pl: gerincvelő) közelsége miatt, a iatrogén neurológiai deficit kialakulása is potenciális kockázatot jelent [32]. A nagyméretű feltárások gyakrabban társulnak sebfertőzéssel, sebgyógyulási zavarral. A fentieket mind számba kell vennünk egy-egy operáció tervezése esetén [33].

A sebészeti ellátásnak vannak egyértelmű indikációs tényezői [34], például a neurológiai tünetet okozó metasztatikus epiduralis gerincvelői, gyöki kompresszió, instabilitás, gerincdeformitás, onkológiai kivizsgálás ellenére ismeretlen primer tumor, radiorezisztens vagy radioterápia mellett progrediáló elváltozás stb.

A kontraindikáló tényezők [33] egy része könnyen értékelhető (pl: erősen radioszenzitív elváltozás, mechanikailag stabil gerincszakasz, régóta fennálló súlyos fokú paresis/plegia), azonban a betegek nagyobb részénél nem ennyire egyértelműek a körülmények. További tényezők megfelelő értékelése, például a beteg műtéti terhelhetőségének felmérése, a daganatos betegség szervezetbeni kiterjedésének

értékelése, onkológiai perspektívák átgondolása, a várható élettartam megítélése, tehát a műtéttől várható előny-kockázat viszony objektív felmérése szükséges.

2.2 A gerincáttétes betegek prognosztikai rendszerei

A prognosztikai rendszereket széles körben alkalmazzuk a klinikai orvostudomány területén. Az onkológiai betegek esetén különösen nagy jelentőséggel bír egy élettartamot pontosan prediktáló rendszer, ugyanis az életkilátások ismeretében személyre szabottan tudjuk vezérelni a terápiát. A szimptomás csigolyametasztázisok terápiás módszerének megválasztása (operáció/sugárterápia), a műtétek indikációs-kontraindikációs kérdésköre, illetve a műtétek invazivitásának megválasztása továbbra is több, evidenciával alá nem támasztott kérdést vet fel. A terápiás döntéshozatal sokszor személyes tapasztalaton alapszik. A gerincáttétes betegek predikációs rendszerei a jóslat (terv szerint pontos) túlélési időtartamok által objektív tényezőként kívánnak részt venni a döntéshozatal folyamatában.

A rizikókalkulátorok több formája jelent meg az 1990-es évek óta [4,35,36], amelyek azóta is aktívan kutatott területét képezik a gerincsebészeti klinikai tudományoknak. A különböző rendszerek működésében, összeállításában vannak alapvető hasonlóságok (pl: faktorként mindegyik tartalmazza a primer tumor típusát), a különbséget a faktorok kombinációja és súlyozása, az alcsoportok kialakítása és a rendszer létrehozásának statisztikai metodikája képezi.

2.2.1 Tokuhashi rendszer

A túlélési időt jósló és terápiás opciót ajánló rendszerek alapja a Tokuhashi és mtsai által 1990-ben publikált rizikókalkulátor [37], amely 64 beteg retrospektív analízisének alapult. A rendszer 6 faktort tartalmazott (Karnofsky index, Frankel grádus besorolás a neurológiai állapot rögzítésére, primer tumor típusa, intraspinalis áttétek száma, extraspinalis csontáttétek száma és belszervi áttétek kezelhetősége) (**2. Táblázat**), minden faktor esetén 3 kategóriát képeztek, a pontozás csoportonként 0-2-ig terjedt. Az összpontszámok túléléssel való viszonyát korrelációs analízis alapján végezték és 3

prognosztikai csoport került kialakításra. A rendszerük működőképességét 1994-ben kontrollálták [38], akkor 80% fölötti korrelációs értéket észleltek.

2. Táblázat Az eredeti Tokuhashi pontrendszer

Prognosztikai faktorok	Pontok
Általános állapot (Karnofsky index)	
Gyenge (10-40%)	0
Közepes (50-70%)	1
Jó (80-100%)	2
Extraspinalis csontáttétek száma	
>=3	0
1-2	1
0	2
Csigolyaáttétek száma	
>=3	0
2	1
1	2
Belsőmetasztázisok	
Inoperábilis	0
Operábilis	1
Nincs	2
Primer tumor eredete	
Tüdő, gyomor	0
Vese, máj, méhtest, egyéb, ismeretlen eredet	1
Pajzsmirigy, prosztata, emlő, rectum	2
Neurológiai státusz:	
Frankel A,B	0
Frankel C,D	1
Frankel E	2
Összpontszám	Jósolt túlélés
0-5 pont	<= 3 hónap
6-8 pont	<= 12 hónap
8-12 pont	<= 12 hónap

A revideált verziót 2005-ben publikálták [39] egy 128 fős populáció retrospektív elemzésének eredményeként és két fő változtatást eszközöltek (**3. Táblázat**). A primer tumor kategória részletesebb beosztásra került, így már 0-5 pont adható. Ezáltal a prognosztikai csoportok ponthatára is megváltozott, illetve a jósolt időtartamok is. 0-8 pont között 6 hónapnál rövidebb, 9-11 pont között 6-12 hónapos, 12-15 pont között 1 évnél hosszabb túlélést jósol a rendszer. A gyenge életkilátású csoportnál szupportív terápia, a közepes életkilátású csoport esetén „palliatív”, kevésbé invazív, a jó életkilátásokkal rendelkező betegek esetén pedig radikális műtétet javasolnak. A revideált verzió prospektív populáción történő tesztelése során 87,9%-os pontosságot találtak [40].

3. Táblázat A revised Tokuhashi rendszer

Prognosztikai faktorok	Pontok
Általános állapot (Karnofsky index)	
Gyenge (10-40%)	0
Közepes (50-70%)	1
Jó (80-100%)	2
Extraspinalis csontáttétek száma	
>=3	0
1-2	1
0	2
Csigolyaáttétek száma	
>=3	0
2	1
1	2
Belső szervi metasztázisok	
Inoperábilis	0
Operábilis	1
Nincs	2
Primer tumor eredete	
Tüdő, osteosarcoma, gyomor, húgyhólyag, nyelőcső, hasnyálmirigy	0
Máj, epehólyag, ismeretlen eredet	1
Egyéb	2
Vese, méhtest	3
Rectum	4
Pajzsmirigy, prosztata, emlő, carcinoid	5
Neurológiai státusz:	
Frankel A,B	0
Frankel C,D	1
Frankel E	2
Összpontszám	
0-8 pont	< 6 hónap
9-11 pont	>= 6 hónap
12-15 pont	<= 12 hónap

A fenti pontrendszer a legtöbbet vizsgált és hivatkozott rizikókalkulátorrá vált, amelyről a kezdetekkor jó visszajelzések érkeztek a kutatócsoportoktól [41,42], azonban az évek múltával egyre több kritika érte. Születtek publikációk, amelyekben a prognosztikai csoportok kialakításának inszufficienciájáról és a rendszer gyenge predikációs képességéről írtak [43-45]. Egyes szerzők kifejezetten a jó és rossz prognózisú betegek szétválasztásának képességét vizsgálták, Quraishi és mtsai [46] 66%-os differenciálásról, Pointillart és mtsai ennél még gyengébb 60%-os [47], vagy még kisebb mértékű átfedést találtak a valós és jóslott értékek között.

2.2.2 Tomita rendszer

Tomita és mtsai [48] 2001-ben 67 fős retrospektív populációjuk elemzése által publikálták rendszerüket (**4. Táblázat**). A kialakításban újításnak számított módszertani szempontból a Cox analízis használata, amellyel lehetővé vált az egyes faktorok túlélésre gyakorolt hatásának súlyozása. A rendszer meglehetősen onkológiai szemléletű, ugyanis csak a daganatos alapbetegségre vonatkozó adatokat értékeli (primer tumor típus, belszervi áttétek, csontáttétek).

4. Táblázat A Tomita rendszer

Prognosztikai faktorok	Pontok
Primer tumor lokalizáció	
Lassú növekedésű (emlő, pajzsmirigy stb.)	1
Moderált növekedésű (vese, méh stb.)	2
Gyors növekedésű (tüdő, gyomor stb.)	4
Belszervi metasztázis	
Kezelhető	2
Kezelhetetlen	4
Csontáttétek	
Szoliter	1
Multiplex	2
Összpontszám	Átlag túlélés
2-3	>2 év
4-5	1-2 év
6-7	6-12 hónap
8-10	<3 hónap

2 éves vagy hosszabb várható túlélés esetén en blokk rezekciót, 1-2 év között tumor debulkingot, 6-12 hónap között palliatív dekompressziós műtétet és a 3 hónap vagy annál rövidebb túlélési idők esetén konzervatív kezelést javasolnak. A rendszer működőképességét több kutató is vizsgálta és hasznosnak találta [49,50], azonban gyakran a Tokuhashi rendszerrel összehasonlítva az utóbbit hozták ki eredményesebbnek [51,52].

2.2.3 Van der Linden rendszer

A van der Linden rendszert 2005-ben publikálták, 342 fős populáció elemzését követően [53]. Metodikáját tekintve, ugyanúgy Kaplan-Meier és Cox-analízisen alapszik a rendszer, mint Tomitáék esetében. 3 prognosztikai tényezőből tevődik össze (Karnofsky

index, primer tumor, belszervi áttét), amely 3 kategóriát alakít ki (**5. Táblázat**). A Tokuhashi és Tomita rendszerekkel ellentétben terápiás javaslatot nem adnak, csupán a túlélés becslésére szorítkoznak, amelyet 73%-os pontossággal jósolt saját populációjuk esetén.

5. Táblázat A van der Linden rendszer

Prognosztikai faktorok	Pontok
Karnofsky index	
80-100	2
50-70	1
20-40	0
Primer tumor	
Emlő	3
Prosztata	2
Tüdő	1
Egyéb	0
Belszervi áttétek	
nincs	1
van	0
Összpontszám	Átlagos túlélés
0-3 pont	3 hónap
4-5 pont	9 hónap
6 pont	18,7 hónap

2.2.4 Bauer rendszer

Bauer és mtsai 1995-ben csontáttétes betegek populációjának vizsgálta (153 fő végtagi metasztázis és 88 fő gerinc metasztázis) alapján közölték túlélést jósoló rendszerüket [54]. Cox analízis eredményeként 3 tényező bizonyult alkalmasnak a túlélés előrejelzésére, a primer tumor típusa, a metasztatikus érintettség és a patológiás törés jelenléte. A rendszer használata nem terjedt el, azonban Leithner és mtsai [55] és Wibmer [56] és mtsai módosítást javasoltak. Kihagyták a patológiás törés kritériumát, az így kialakított modified Bauer rendszer (**6. Táblázat**) vizsgálatuk alapján a hosszútávú predickiós képességét tekintve megbízhatóbb volt 6 másik prognosztikai rendszerrel összehasonlítva.

6. Táblázat A modified Bauer rendszer

Pozitív prognosztikai faktorok	Pontok
Belső szervi áttétek hiánya	1
Nem tüdő a primer elváltozás	1
Primer tumor origo: emlő, vese, lymphoma, mieloma	1
Szoliter csontáttét	1
Összpontszám	Jósolt median túlélés
0-1 pont	4,8 hónap
2 pont	18,2 hónap
3-4 pont	28,4 hónap

2.2.5 Katagiri rendszer

A rendszert Katagiri és mtsai publikálták 2005-ben (**7. Táblázat**) [57]. A populáció vegyes csontmetasztázisok tekintetében, nem csak gerincáttétes betegeket tartalmaz. Csigolyametasztázis miatt csak 37 beteg esett át műtéten a 350 fős teljes populáción belül. Cox analízisen alapult a kialakítás, újításuk, hogy a megelőző onkoterápia is bekerült a prognosztikai faktorok közé. Az utóbbi miatt megkérdőjelezhető egy nem tumorspecifikus rendszer esetén a tényező jelentősége, mivel különböző tumortípusok onkológiai kezelési protokollja és az arra adott válasz jelentős különbségeket mutathat.

7. Táblázat Az eredeti Katagiri rendszer

Prognosztikai faktorok	Pontok
Rapid növekedésű primer tumor (hepatocellularis carcinoma, gyomor carcinoma, tüdő carcinoma)	3
Moderált növekedésű primer tumor (egyéb carcinoma, sarcoma)	2
Lassú növekedésű primer tumor (emlő carcinoma, prosztata carcinoma, mieloma multiplex, malignus lymphoma, pajzsmirigy carcinoma)	0
Belső szervi vagy agyi metastasis	2
ECOG 3, 4	1
Megelőző kemoterápiás kezelés	1
Multiplex csontáttétek	1
Összpontszám	6 és 12 hónapos túlélési valószínűség
0-2 pont	97,9 és 89,1%
3-5 pont	70,6 és 48,8%
6-8 pont	31,3 és 10,9%

2.2.6 Egyéb prognózist jósló rendszerek

2.2.6.1 Rades rendszer

A Rades féle pontrendszerek különlegessége, hogy amíg a korábban említettek leginkább műtéten átesett betegek számára készültek, ezek a rizikókalkulátorok dedikáltan a palliatív radioterápiában részesülő betegeknek készültek. Mivel a betegcsoport rossz prognózisú, inoperábilis eseteket tartalmazza, így leginkább a rövidtávú túlélés jóslására alkalmazható. Rades és mtsai 2008-ban 1852 beteg retrospektív értékelése alapján készítették el rendszerüket [58], amelynek használhatóságáról 2010-ben írtak cikket, egy 439 esetet feldolgozó prospektív kutatás eredményeként [59]. A munkacsoport tumortípusra specifikus rendszereket is készített, emlő [60], prosztatata [61] és ismeretlen primer tumorra [62] rendelkező betegek számára. A 2008-as alapszisztémában a következő faktorok szerepeltek:

- Primer tumor típus
- Egyéb csontáttétek jelenléte
- Belső szervek áttétek jelenléte
- A metasztatikus gerincvelői kompresszió kialakulása és a primer tumor diagnózisa közt eltelt idő
- Járóképeség
- Motoros deficit kialakulása és a radioterápia között eltelt idő

A rendszer a 6 hónapos túlélést 16%, 48% és 81% esélyekre adja meg.

2.2.6.2 Újgenerációs rendszerek

A klasszikus, „első generációs” rendszerek a korábban ismertetett módon, klinikai prognosztikai faktorok túlélési értékeinek súlyozásán alapulnak. Az újabb, „második generációs” rendszerek ún. prediktív eszközöket használnak a súlyozásra, amelyek fejlett statisztikai modellezés által kerülnek kialakításra [63]. Irodalmi adatok alapján a gépi tanuláson alapuló rizikókalkulátorok jóslási képessége messze meghaladja a korábban ismert rendszereket. A friss kísérleti eredmények azonban külső validálásra szorulnak

nagyméretű multicentrikus prospektív vizsgálatok által (a klasszikus rendszerek saját populációkon történő tesztelése is kiváló predikciós eredményeket adott) [64].

A **8. Táblázatban** példaként kiemeltük a jelentősebb újításokat hozó „újgenerációs” prognosztikai rendszereket és az őket felépítő faktorokat, prediktív eszközöket. Katagiri és mtsai 2014-ben publikálták revideált rizikókalkulátorukat [65], amelynek jelentős újítása volt a laboratóriumi paraméterek integrációja a faktorok közé. A New England Spinal Metastasis Score (NESMS) esetén a modified Bauer rendszert egészítették ki két tényezővel, a szérum albumin szinttel és a fentjáró státusszal, amelyekkel jelentős predikciós javulást értek el, publikációjukban a belső ellenőrzés során stabilan 0,7 feletti AUC értékről írnak. A Skeletal Oncology Research Group (SORG) 2016-ban publikálták rendszerüket, amelyet nomogram formájában is közöltek (a nomogram több változós függvények síkbeli ábrázolására és az egymáshoz tartozó értékek meghatározására szolgáló ábra, rendszerint skálákat tartalmaz, amelyekre az ismert értékek felvihetők, és egy összegző skálát az eredmény leolvasásához), amely jelentős újítás a kiértékelés tekintetében [66]. Külső validálás során, 100 beteget vizsgálva igen kedvező, 0,65-0,78 AUC értékeket kaptak [67]. Az igazi újítást Karhade és mtsai publikálták, akik gépi tanuláson alapuló módszertannal (büntetett logisztikai regressziós modell, sztochasztikus gradiens növelés, neurális hálózatok, tartó vektor gépek) egy sokváltozós rizikókalkulátort generáltak, amelynek vágópontanalízise során 0,83-0,89 AUC értékeket számoltak, továbbá rendszerüket internetes platformon is elérhetővé tették [68]. Pennington és mtsai kommentálták [69] a közleményt. Szerintük is jövőbe mutató az új módszertan, amellyel a gerincáttétes betegek prognosztikai rendszereinek pontatlanságát kívánják korrigálni, azonban kiemelik a működőképesség ellenőrzésének szükségességét. Továbbá hangsúlyozzák, hogy a műtéti beavatkozások javaslata esetén ügyelnünk kell rá, hogy a betegek életminőségének (quality of life - QoL) javítása kell legyen az elsődleges célunk és ennek szellemében kell alakítsuk a rendszereket úgy, hogy ne csak a betegség tulajdonságaival foglalkozzunk.

8. Táblázat Prognosztikai faktorok, amelyek integrálásra kerültek az újgenerációs rendszerekbe

Pontrendszerek	Revised Katagiri	NESMS	Klasszikus SORG és SORG nomogram	Gépi tanulás alapú SORG
Publikálás éve	2014	2015	2016	2019
Demográfiai adatok				
Életkor			X	
BMI				X
Klinikai adatok				
Performansz státusz	X	X	X	X
Neurológiai deficit				X
Korábbi kemoterápia	X	X	X	X
Társbetegségek súlyossága				X
Tumoros betegségre vonatkozó adatok				
Primer tumor típus	X	X	X	X
Belső szervi áttétek	X	X	X	X
Agyi metasztázis			X	X
Spinalis áttétek száma			X	X
Egyéb csontáttétek	X	X		
Spinalis tumor lokalizáció	X			
Laborparaméterek				
Fehérvérsejt szám	X		X	
Hemoglobín, hematokrit érték	X		X	X
Thrombocyta szám	X			X
Abszolút lymphocyta				X
Abszolút neutrophil				X
Neutrophil/lymphocyta ráta				X
Thrombocyta/lymphocyta ráta				X
Albumin	X	X		X
ALP				X
Bilirubin	X			
CRP	X			
LDH	X			
INR				X

3 Célkitűzés

Kutatómunkám harmadéves medikusként kezdtem, mentoraim javaslatára a csigolyametasztázisok sebészeti kezelési lehetőségeinek vizsgálatára fókuszáltam. Az elmúlt években a sebészi döntéshozatalt támogató rendszerek vizsgálatával foglalkoztam.

Doktori értekezésem anyagát egy retrospektív klinikai vizsgálat 2 fázisának összegzése adja, amely által nemzetközi szinten is kiemelkedő eredményeket értünk el. Munkánkkal közelebb kerültünk a gerincáttétes betegek személyre szabott gyógyításának megvalósításához.

3.1 Kutatócsoportunk korábbi eredményei, amelyek disszertációm alapjául szolgálnak

Kutatásunk első fázisában egy 337 főt magába foglaló adatbázissal dolgoztunk, amelyben 2008. január 1-e és 2015. december 31-e között műtéti úton az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben kezelt gerincáttétes felnőtt betegek adatai szerepeltek. A populáció 199 férfit és 138 nőt foglalt magában, az átlag életkor 63 +/- 12 évnek adódott (min.: 18 év, max.:85 év). Betegeink teljes medián túlélési ideje 222 nap volt (95% CI=175-274 nap).

Vizsgálatunk egyik fő aspektusa a betegek élettartamát befolyásoló prognosztikai faktorok megismerése volt, ehhez több információt gyűjtöttünk minden páciensről mind a pre-, intra- és postoperatív időszakra vonatkozóan, majd Kaplan-Meier és log-rank analízist végeztünk. A **9. Táblázat** a túlélést befolyásoló prognosztikai faktorokat tartalmazza. Az onkológiában általában az 50 éves korhatár alatti beteg esetén figyelhetünk meg kedvezőbb kimenetelt, azonban populációnknál, már a 40 év feletti betegek esetén is szignifikáns túlélési idő csökkenést észleltünk. A preoperatíván fennálló motoros rendszer érintettség is negatív prediktora a betegségnek ($p=0,014$), amely súlyos fokú paresis esetén még kifejezettebb ($p=0,007$), ez jól korrelál a Frankel rendszer csoportjainak vizsgálatán kapott eredményekkel ($p=0,023$). Az onkológiai jellegű prognosztikai faktorok közül a primer tumor típusa (hematológiai betegségek kedvezőbb túlélési valószínűséggel rendelkeznek, a szolid daganatok közül a tüdő ($p<1e-6$) és

méhnyakrákos ($p < 5 \times 10^{-6}$) pácienseknek a legkedvezőtlenebbek az életkilátásaik), a gyenge preoperatív performansz státusz, a belszervi áttétek jelenléte és a csigolyametasztázisok száma mutattak túlélési időt meghatározó attribútumot.

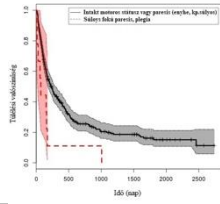
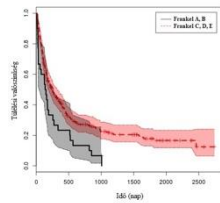
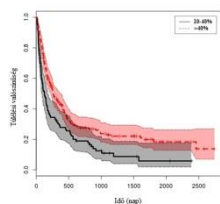
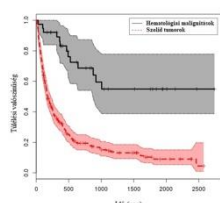
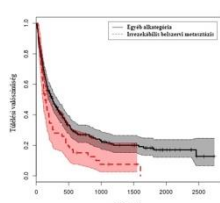
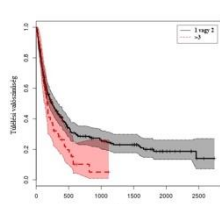
A következő faktorok esetén nem találtunk szignifikáns túlélési valószínűséget (OS) befolyásoló képességet:

- Nem (alkategóriák: férfi, nő)
- A betegség prezentációs tünete (alkategóriák: fájdalomszindróma, motoros deficit, szenzoros deficit, autonóm diszfunkció, egyéb)
- Preoperatív szenzoros deficit típusa (alkategóriák: paresthaesia, hypesthesia, hyperesthesia, kevert érzészavar, nincs eltérés)
- Érintett csigolyaszakasz (alkategóriák: C, Th, L, S)
- Extrapinalis csontáttétek száma (alkategóriák: 0, 1-2, ≥ 3)
- Műtéti invazivitás (alkategóriák: kevésbé invazív, excizionális)

9. Táblázat Kutatásunk első fázisának eredményei. A túlélést szignifikánsan, negatívan befolyásoló prognosztikai faktorok Kaplan-Meier és log-rank analízisének eredményei (forrás: Czizgleczki 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. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.092)

Túlélést negatívan befolyásoló faktorok	Alkategóriák	log-rank teszt eredmények (p)	Kaplan-Meier görbék
Életkor	>40	0,028	

9. Táblázat folytatás Kutatásunk első fázisának eredményei. A túlélést szignifikánsan, negatívan befolyásoló prognosztikai faktorok Kaplan-Meier és log-rank analízisének eredményei (forrás: 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. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.092)

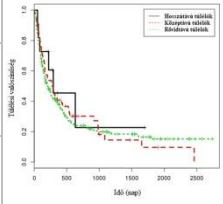
Túlélést negatívan befolyásoló faktorok	Alkategóriák	log-rank tesz eredmények (p)	Kaplan-Meier görbék
Preoperatív motoros státusz	Súlyos fokú paresis, plegia	0,007	
Frankel grádus	A és B kategóriák	0,003	
Karnofsky index	10-40%	0,0004	
Primer tumor típusa	Solid daganatok (legrosszab kilátás tüdő és méhnyakrák esetén)	<0,0001	
Belső szervi metasztázisok jelenléte	Inoperábilis metasztázis	0,007	
Csigolyaáttétek száma	>3	0,014	

Következő publikációkban az irodalomban ismert prognózist jósló pontrendszerek működőképességének vizsgálatával foglalkoztunk. Betegeinket pontoztuk a revised Tokuhashi, Tomita, modified Bauer és van der Linden rendszereknek megfelelően, majd túlélési analízist és predikciós képességük vizsgálatát végeztük, amelynek eredményét a **10. Táblázat** mutatja.

10. Táblázat Kutatásunk első fázisának eredményei. Négy, az irodalomban ismert prognosztikai rendszer Kaplan-Meier és log-rank analízise látható. Az utolsó oszlop a rendszerek prognosztikai csoportjainak konzisztencia rátáit tartalmazza, amely a jóslás pontosságának százalékos értéket fejezi ki (forrás: 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. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.124)

Prognosztikai rendszerek	Csoportok	Jóslott túlélés	Esetszám (n)	Kaplan-Meier görbék	log-rank teszt eredmények (p)	Konzisztencia ráták (1-KM)
revised Tokuhashi	Excízióanalízis (12-15 pont)	>365 nap	59		<0,001	0,541 (95% CI= 0,422-0,693)
	Palliatív (9-11 pont)	>180 nap	127			0,653 (95% CI= 0,575-0,741)
	Konzervatív (0-8 pont)	<180 nap	138			0,620 (95% CI= 0,529-0,693)
Tomita	Hosszútávú túlélők (2-3 pont)	átlag 50 hónap	97		<0,001	0,414 (95% CI= 0,313-0,549)
	Középtávú túlélők (4-5 pont)	átlag 23,5 hónap	105			0,153 (95% CI= 0,093-0,252)
	Rövidtávú túlélők (6-7 pont)	átlag 15 hónap	84			0,190 (95% CI= 0,120-0,301)
	Terminális állapotú betegek (8-10 pont)	átlag 6 hónap	41			0,394 (95% CI= 0,266-0,584)
modified Bauer	Hosszútávú túlélők (3-4 pont)	átlag 28,4 hónap	195		<0,001	0,363 (95% CI= 0,295-0,446)
	Középtávú túlélők (2 pont)	átlag 18,2 hónap	108			0,063 (95% CI= 0,029-0,136)
	Rövidtávú túlélők (0-1 pont)	átlag 4,8 hónap	26			0,461 (95% CI= 0,305-0,699)

10. Táblázat folytatás Kutatásunk első fázisának eredményei. Négy, az irodalomban ismert prognosztikai rendszer Kaplan-Meier és log-rank analízise látható. Az utolsó oszlop a rendszerek prognosztikai csoportjainak konzisztencia rátáit tartalmazza, amely a jóslás pontosságának százalékos értéket fejezi ki (forrás: 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. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.124)

Prognosztikai rendszerek	Csoportok	Jóslott túlélés	Esetszám (n)	Kaplan-Meier görbék	log-rank teszt eredmények (p)	Konzisztencia ráták (1-KM)
van der Linden	Hosszútávú túlélők (6 pont)	átlag 18.3 hónap	11		nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között	0,455 (95% CI: 0,212-0,973)
	Középtávú túlélők (4-5 pont)	átlag 13.1 hónap	54			0,407 (95% CI: 0,295-0,562)
	Rövidtávú túlélők (0-3 pont)	átlag 4.8 hónap	263			0,595 (95% CI: 0,539-0,658)

Ahogy a táblázatban is látható, a van der Linden rendszer kivételével, a kalkulátorok képesek voltak a betegek kategorizálására a prognózisuknak megfelelően. A revised Tokuhashi esetén 60,5%-os, a Tomita esetén 28,8%-os, a modified Bauer esetén 29,5%-os, a van der Linden rendszer esetén pedig 48,6%-os átlagos predikációs képességet észleltünk, tehát a valós túlélési időtartamot a fentiek szerint becsülték a kalkulátorok.

Vizsgálataink a rendszerek működőképességének korlátozottságára hívták fel figyelmünket. Az alap koncepciót, a megfelelően kiválasztott és súlyozott prognosztikai faktorok által létrehozott túlélési időt jósló és terápiás opciót ajánló rendszereket, működőképességnek tartottuk. Doktori értekezésem céljait és terveit a fenti eredményekre alapozva fogalmaztam meg.

3.2 Doktori disszertáció célkitűzései

1. Célunk volt egy Európában eddig nem publikált méretű egy-centrumos, műtéti úton kezelt gerincáttétes betegek adatait tartalmazó adatbázis kialakítása a

demográfiai adatok pontosabb megismerése és a statisztikailag releváns kiértékelhetőség biztosításához.

2. Új, könnyen hozzáférhető és használható prognosztikai faktorokat kerestünk.
3. Célunk volt az irodalomban legismertebb és legtöbbet hivatkozott első generációs prognosztikai rendszerek működőképességének, használhatóságának vizsgálata egy nagy esetszámú, magyar gerincáttétes populáción.
4. Korábbi vizsgálatainkban megállapítottuk, hogy az ismert rendszerek reprodukálható módon képesek szeparálni a betegeket túlélési idejüknek megfelelően, azonban a fentiek ellenére jelentős pontatlanság észlelhető a predikciós képességük tekintetében. Célunk volt a pontatlanság okának vizsgálata és korrigálása.
5. Nemzetközi viszonylatban szigorúbb indikációs tényezőkhez kötött a műtétek elvégzése. Intézetünkben rossz életkilátású betegeket is megoperálunk, amennyiben kisebb műtéti megterhelés mellett potenciálisan jelentős tüneti javulást (fájdalomcsökkenést, motoros-, autonóm zavar rendeződését) érhetünk el. Így célunk volt annak a kérdésnek a megválaszolása, hogy meddig érdemes beteginket operatív ellátásban részesíteni, illetve milyen arányban várhatunk a beavatkozásoktól terápiás hasznot.
6. Vizsgálati eredményeink, tapasztalataink összegzéseként, megbízható statisztikai módszertanon alapulva egy új, prognózist jósló és a terápiás döntéshozatalt támogató pontrendszer kialakítása volt doktori munkám fő célja, amelyet nem csupán a sebész, hanem a társszakmákban dolgozó orvoskollégáknak is szánunk, akik részt vesznek a gerincáttétes betegek ellátásában (pl: oxiológus, neurológus, sugárterapeuta, onkológus, aneszteziológus).

4 Módszerek

4.1 Adatbázis építés

Elektronikus úton retrospektív adatbázist készítettünk az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézetben (Semmelweis Egyetem, Idegsebészeti Tanszék) **műtéti úton kezelt** 18 év feletti páciensek adataiból.

A vizsgálat eddig 2 periódusban zajlott. Az adatbázis kialakítását 2016-ban kezdtük. Intézetünk elektronikus betegnyilvántartó rendszerének (Hospitaly®) indulásától, 2008. január 1-től 2015. december 31-ig terjedő intervallumban 337 páciens, 384 műtétjéről gyűjtöttünk adatokat. A beteganyag kiértékelését, és eredményeink publikálását követően, 2018-ban az adatbázis bővítésébe kezdtünk, végül a 2018. január 1-ig operált 454 páciensről és 521 műtéti beavatkozásukról rendelkezünk információval. Minimális utánkövetési időnek másfél évet határoztunk meg, így a halálozási adatokat 2019 júniusában igényeltük meg a Nemzeti Rákregisztertől.

Minden betegről több információt gyűjtöttünk, mind a pre-, intra- és postoperatív időszakokra vonatkozóan, ez betegenként 40 potenciális prognosztikai faktort jelentett, ezek részletesen az alábbiak:

- preoperatív tényezők: nem, életkor (a születési dátum és műtét időpontjának különbségeként lett számolva), prezentációs tünet, az esetleges fájdalomszindróma típusa (lokális, radikuláris), a betegek fentjáró státusza (járóképes, ágyhoz kötött), neurológiai vizsgálattal igazolt motoros deficit jelenléte, a paresis eloszlása és súlyossági foka, szenzoros rendszerben észlelt eltérés, Frankel grádus rendszer (**11. Táblázat**), autonóm státusz, a társbetegségek rendszer szinten történő rögzítés (ASA kategória (**12. Táblázat**), Charlson komorbiditási index (**13. Táblázat**)), performansz státusz (Karnofsky index és ECOG (**14. Táblázat**) osztályozás egyaránt történt), a primer tumor típusa, az érintett gerincszakasz és a csigolyametasztázisok száma, belszervi metasztázisok jelenléte, extraspinalis csontáttek jelenléte, megelőző onkoterápia az anamnézisben, vérkép és vérkémiai paraméterek (a preoperatív vizsgálat részeként levett minta vörösvértest-, fehérvérsejt-, thrombocytá száma,

hematokrit, hemoglobin értéke, szérum nátrium, kálium, kreatinin, ALP, LDH, albumin és összfehérje szintje)

- intraoperatív tényezők: a műtét dátuma, az operált magasság, a beavatkozás típusa, invazivitási foka, a műtét időtartama
- postoperatív tényezők: kórházban töltött napok száma, a műtét eredményessége (tüneti javulás általában, fájdalom tekintetében, motoros, szenzoros és autonóm funkciókat tekintve), halál dátuma.

11. Táblázat A Frankel grádus rendszer

Frankel grádus	
A	Teljes motoros és szenzoros funkcióvesztés
B	Komplett motoros és inkomplett szenzoros funkcióvesztés
C	Inkomplett motoros funkciózavar, mozgási erő csak a gravitációval szemben kivihető (járásképtelen), szenzoros funkciók megkíméltek
D	Inkomplett motoros funkciózavar, a vizsgáló erejével szemben is képes mozgást véghezvinni (járóképes)
E	Motoros és szenzoros rendszerek eltérés nélkül

12. Táblázat ASA klasszifikáció (társbetegségek csoportosítása céljából alkalmaztuk)

ASA klasszifikáció	Példák:
I	Egészséges páciens.
II	Enyhe társbetegségekkel rendelkező páciens.
III	Középsúlyos társbetegségekkel rendelkező páciens.
IV	Súlyos életet veszélyeztető társbetegségekkel rendelkező páciens.
V	Moribund páciens, aki beavatkozás nélkül életét veszti.
VI	Bizottság által agyhalottnak nyilvánított páciens, akinek a szervei transzplantációra kerülnek.

13. Táblázat Charlson komorbiditási index (a társbetegségek csoportosítása céljából alkalmaztuk)

Charlson Komorbiditási Index	
Társbetegségek	Pontszám
Myocardialis infarctus, coronaria artéria betegség	1
Congestive szívelégtelenség	1
Perifériás érbetegség	1
Cerebrovascularis betegség	1
Dementia	1
Krónikus obstruktív tüdőbetegség	1
Kötőszöveti betegség	1
Peptikus fekélybetegség	1
Enyhe májelégtelenség	1
Diabetes	1
Stroke-esemény (hemiplegia)	2
Kp. súlyos – súlyos veseelégtelenség	2
Szövődményes diabetes	2
Soliter daganatos megbetegedés	2
Leukaemia	2
Lymphoma	2
Kp. súlyos – súlyos májelégtelenség	3
Metasztatikus daganatos megbetegedés	6
AIDS (nem csak HIV asszociált)	6

14. Táblázat Onkológiai performansz rendszerek (Karnofsky index és ECOG pontszám)

Karnofsky index		ECOG
100%	Normál státusz, nincs betegségre utaló tünet vagy panasz.	0
90%	Képes normális tevékenységre, de a betegségre utaló apró jelek észlelhetők.	1
80%	Képes minden típusú tevékenységre, de csak komolyabb erőfeszítések árán. A betegség tünetei jelen vannak.	
70%	Önellátó, de nem képes munkavégzésre, komolyabb fizikai erőfeszítést igénylő feladatok ellátására.	2
60%	Segítségre szorul, de a személyes szükségleteit ellátja.	
50%	Jelentős segítséget és orvosi ellátást igényel.	3
40%	Korlátozott, folyamatos ellátást és megfigyelést igényel.	
30%	Súlyosan korlátozott, kórházi ellátást igényel, de a halál nem fenyeget.	4
20%	Súlyos betegség, folyamatos szupportív terápiára szorul.	
10%	Terminális állapotú, a betegség gyorsan progrediál.	5
0%	Halál.	

Minden páciens pontoztunk az 1990-es Tokuhashi [37], a 2005-ös revised Tokuhashi [39], a Tomita [48], a modified Bauer [55,56], a van der Linden [53], a Katagiri [57] és az általunk megalkotott prognózist jósló rendszerek szerint.

A vizsgálat a Helsink Deklaráció szellemében, Intézetünk Kutatás Etikai Bizottsága által jóváhagyva zajlott (IKEB iktatószám: 7/2018).

4.2 Statisztikai elemzés

A demográfiai adatok kiértékeléséhez egyszerű **leíró statisztikai** módszereket használtunk (százalékszámítás, minimális és maximális értékek meghatározása, átlagszámítás).

Adataink tulajdonságát tekintve 4 fő csoportba sorolhatóak: folytonos és diszkrét (egész) számok, rendezett és kategorikus értékek.

Fischer féle egzakt tesztet használtunk amikor diszkrét vagy diszkrété tett adataink összefüggését vizsgáltuk (pl: terápiás haszon felmérésénél), χ^2 tesztet nem tudtunk végezni az egyes alkategóriák esetén előforduló alacsony esetszámok miatt. A Fischer teszt kombinatorikai módszertannal dolgozik, így alacsony esetszámokkal is alkalmazható. **Binomialis tesztek**et végeztünk amikor arra a kérdésre kerestük a választ, hogy egy-egy gyakorisági jellemző eltér-e a várt értéktől (pl: a műtéti kezelés fájdalomcsillapító hatása esetén a várt, hipotetikus gyakoriság 50-50% a sikeres-sikertelen beavatkozásokat tekintve, az ettől való eltérés szignifikáns voltának megállapítására alkalmasak a fenti tesztek, amikor nem szignifikáns az eltérés az olyan mintha véletlenszerűen alakulna a csoportokon belül a kimenetel). Túlélési vizsgálatához (OS, median túlélési idő megállapítása) **Kaplan-Meier analízist** végeztünk, az egyes csoportok túlélési görbéi közötti különbséget **log-rank teszt**tel értékeltük. A vizsgálatok során 5%-os szignifikancia határt szabtuk.

4.2.1 A pontrendszer kialakítása és validálása

A klinikai predikciós rendszerünk létrehozásához Zhou és mtsai [70] által 2019-ben publikált biostatistikai ajánlást vettük alapul, hogy módszertanunk a lehető legfrissebb ismereteken alapuljon.

A pontrendszer kialakításának első lépéseként **Kaplan-Meier analízis** és **log-rank tesztek** segítségével kiszűrtük azokat a faktorokat, amelyek nem voltak képesek túlélési valószínűségük szerint csoportosítani a betegeket. Egyes paraméterek nagy szabadsági foka miatt agglomeratív csoportosítására volt szükség (pl: numerikus faktorokat, mint a szérum albumin szintek, két vagy három jelentősen különböző kategóriába soroltuk, a diszkrét faktorokból álló változók esetén összefüggő komponenselemzést alkalmaztunk a faktorok csoportosítására).

Következő lépésben a rendelkezésre álló nagy mennyiségű prognosztikai faktor **hálózati alapú korrelációs vizsgálatát** végeztük [71], azért, hogy a rendszerbe illesztendő faktorok száma ne legyen szükségtelenül magas, mivel azzal túlspecifikáltuk volna a rendszert, és rontottuk volna predikciós képességét. A prognosztikai faktorokat maximális klikk-keresés módszerével határoztuk meg, az így megmaradó, kevés számú kombinációból a maximálisan jól teljesítőt választottuk ki.

Az összes paraméter, amelyet nem szűrtünk ki, egy **univariáns Cox regressziós modellben** vizsgáltuk. A Cox modell lehetőséget biztosít számunkra, hogy a túlélési valószínűség befolyásolásához mérőszámot (HR, β -koefficiens, p érték) társítsunk, így súlyozni tudjuk az egyes faktorokat. Ezt követően kezdtünk rendszerünk prognosztikai tényezőinek kiválasztásához. A hálózati analízis által klaszterekbe rendezett faktorok kombinációin **multivariáns Cox analízist** végeztünk. A legmegfelelőbb kombinációk esetén az uni- és multivariáns analízis során észlelt súlyozó paraméterek eltérése minimális volt, így biztosítottuk, hogy rendszerünkbe a túlélés független prediktorai kerüljenek. A Cox modell alkalmazhatóság feltételezését 15%-os szignifikancia szinten szabtuk meg [72].

A 6 prognózist jósló rendszer működőképességének vizsgálatára **vágópont analízist** végeztünk. A diagnosztikus eljárások fejlesztése során alapvető törekvés olyan markerek, molekulák, laboratóriumi paraméterek, esetünkben prognosztikai faktorok keresése,

amelyek egyértelműen megkülönböztetnek két vizsgált populációt (pl: rövid és hosszú túlélésű gerincdaganatos betegek). A két betegcsoportnak vannak rendkívül specifikus ismertetőik, azonban egy-egy tulajdonság tekintetében átfedések észlelhetők, amik az elkülönítést nehezítik. A megfelelő vágópont megállapítása által az átfedő „területek” minimalizálásra kerülnek. A klasszikus metodika az ún. ROC analízis, melynek az Uno és mtsai [73] által publikált **C-statisztika** módozatát végeztük. A ROC görbe az összes lehetséges vágóponthoz kiszámított álpozitív (1-specificitás) érték függvényében mutatja a valódi pozitív (szenzitivitás) eseteket. A grafikus ábrázolás során látható diagonális referenciavonal annak a teljes mértékben használhatatlan rendszernek az eredményét jelezné, amelynek esetében a szenzitivitással egyenes arányban növekedne az álpozitivitás mértéke. Az alkalmatlan teszt görbe alatti területe (AUC) 0,5. Klinikai alkalmazásra azok a diagnosztikus módszerek, rendszerek használhatóak, amelyek esetén 0,5-től jelentősen eltér az AUC érték (ideális esetben 1 vagy 0).

Vizsgálatunk záró lépéseként **D-statisztikát** és **IDI féle grafikus ábrázolást** végeztünk, ezzel mind numerikusan, mind grafikusán tudtuk szemléltetni a rendszerek predikciós képessége közti különbséget, és kiválaszhattuk a szignifikánsan legalkalmasabbat.

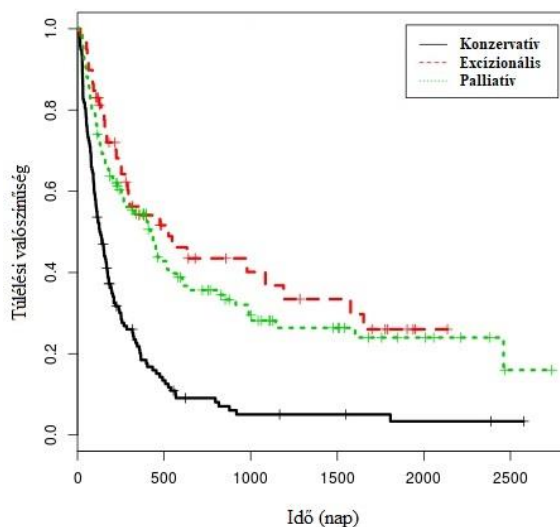
Minden statisztikai számítás elvégzéséhez 3.4.4-es R szoftvert használtunk.

5 Eredmények

5.1 A revised Tokuhashi rendszer predikciós hibáinak elemzése

Korábbi vizsgálataink során bizonyítottuk, hogy a gerincáttétes páciensek számára prognózist jósoló és terápiás opciót ajánló rendszerek képesek túlélési idejüknek megfelelően szeparálni a betegeket, azonban ennek ellenére a predikciós képességük nem kielégítő. A legjobb eredményeket a revised Tokuhashi rendszer adta, így alapmodellként tekintve rá, a fenti rendszer hibáinak feltárására és azok korrekciójára koncentráltunk.

A revised Tokuhashi rendszer 3 prognosztikai kategóriát különít el, amelyek Kaplan Meier görbéi az **1. Ábrán** láthatóak, a csoportok szignifikáns mértékben különböznek egymástól ($p < 0,001$). Ahhoz, hogy megtaláljuk a torzítás okát a kategóriák túlélési paramétereit külön-külön részletesen is elemeztük.



1. Ábra A revised Tokuhashi rendszer prognosztikai kategóriáinak Kaplan-Meier görbéi (forrás: 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. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.124)

Az „excizionális” kategória (12-15 pont) a legjobb életkilátású pácienseket tartalmazza. A kategória önmagában is szignifikánsan eltér a másik két csoporttól log-

rank tesztel vizsgálva ($p=0,013$). A rendszer 95%-os valószínűséggel prediktálja az 1 éves túlélést ebben a kategóriában. Ahhoz, hogy a jóslat, vagyis a rendszer által prognosztizált túlélést és a valódi adatokat összehasonlítsuk, a kategória Kaplan-Meier analízise során nyert OS értékeket táblázatos formában jelenítettük meg (**15. Táblázat**).

15. Táblázat A Tokuhashi rendszer „excizionális” kategóriájának részletes túlélési analízise során nyert adataink (a félkövérrel kiemelt sor mutatja a csoportnak jóslat túlélési időtartamot és hozzá tartozó valószínűségi értékeket) (forrás: Mezei T, Horvath A, Pollner P, Czigleczi G, Banczerowski P (2020) Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy? Int J Clin Oncol 25 (4):755-764. doi:10.1007/s10147-019-01612-w)

Kontroll időpontok (nap)	OS	Standard hiba	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Irodalmi adatok (OS)
Excizionális csoport					
30	0,966	0,0236	0,921	1	
60	0,932	0,0327	0,870	0,999	
90	0,864	0,0446	0,781	0,956	
180	0,720	0,0596	0,612	0,847	
365	0,541	0,0686	0,422	0,693	0,95
1095	0,368	0,0755	0,246	0,550	
1825	0,26	0,0749	0,148	0,457	

A rendszer által jóslat túlélési ráta (OS=0,95 365 napnál) magasabb, mint populációnk túlélési valószínűségének felső 95%CI értéke az adott időpontra vonatkozóan (365 napnál OS=0,541, 95%CI=0,422-0,693), ami szignifikáns különbséget jelez. A különbség okaként két tényezőt feltételeztünk, vizsgálni a műtét metodikát tudtuk. A rendszer radikális műtét eltávolítást javasolt a kategória páciensei számára, így megnéztük, hogy van e szignifikáns különbség az „excizionális” és „kevésbé invazív” műtét megoldásban részesült betegek között a kategórián belül, azonban nem találtunk szignifikáns különbséget ($p=0,73$), tehát a betegek döntő többsége a javasolt ellátást kapta. A másik potenciális ok a magyar és japán populáció közötti demográfiai, környezeti, genetikai és epigenetikai tényezők, továbbá a két ország egészségügyi rendszereinek és a páciensek orvoshoz fordulási szokásainak különbsége.

A palliatív csoport a rendszer intermedier túlélési kategóriáját képezi (9-11 pont), amely önmagában is szignifikánsan eltér a másik két kategória túlélési értékeitől ($p<0,001$). A részletes túlélési analízist a **16. Táblázat** tartalmazza.

16. Táblázat A Tokuhashi rendszer „palliatív” kategóriájának részletes túlélési analízise során nyert adataink (a félkövérrel kiemelt sor mutatja a csoportnak jóslott túlélési időtartamot és hozzá tartozó valószínűségi értékeket) (forrás: Mezei T, Horvath A, Pollner P, Czigleczki G, Banczerowski P (2020) Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy? Int J Clin Oncol 25 (4):755-764. doi:10.1007/s10147-019-01612-w)

Kontroll időpontok (nap)	OS	Standard hiba	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Irodalmi adatok (OS)
Palliatív csoport					
30	0,969	0,0155	0,939	0,999	
60	0,874	0,0294	0,818	0,934	
90	0,803	0,0353	0,737	0,875	
180	0,653	0,0423	0,575	0,741	0,73
365	0,544	0,0447	0,463	0,639	0,30
1095	0,281	0,0453	0,205	0,386	
1825	0,24	0,0474	0,163	0,353	

A rendszer a 6 hónapos és a 12 hónapos kontroll időponthoz tartozó túlélési valószínűséget is megadja (OS=0,73 180 napnál és OS=0,30 365 napnál) ennél a csoportnál. A féléves kontroll tekintetében adataink megegyeznek a rendszer által jóslottal (OS=0,653, 95%CI=0,575-0,741), a hosszútávú túlélési adataink viszont meghaladják az irodalmi értékeket és betegeink szignifikánsan kedvezőbb túlélési rátákat produkálnak (365 napnál OS=0,544, 95%CI=0,463-0,639), ugyanis az alsó 95%CI is nagyobb, mint az irodalmi 0,30-as átlag túlélési valószínűség. Összehasonlítottuk a palliatív csoportban is, hogy az „excizionális”, radikálisabb műtéti beavatkozások vagy a kevésbé invazív módszerek fordulnak elő gyakrabban a csoporton belül. Statisztikailag szignifikáns különbséget nem találtunk ($p=0,08$), de látható méretű különbséget észleltünk az invazívabb operációk javára.

Végül a rendszer által gyenge életkilátású, „konzervatív” kategóriába (0-8 pont) sorolt betegek értékelésével foglalkoztunk. A fél éves túlélési valószínűség ebben a csoportban 15%-os Tokuhashiék rendszere szerint. A részletes túlélési analízisünket a **17. Táblázatban** olvashatják.

17. Táblázat A Tokuhashi rendszer „konzervatív” kategóriájának részletes túlélési analízise során nyert adataink (a félkövérrel kiemelt sor mutatja a csoportnak jóslott túlélési időtartamot és hozzá tartozó valószínűségi értékeket) (forrás: Mezei T, Horvath A, Pollner P, Czigleczi G, Banczerowski P (2020) Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy? Int J Clin Oncol 25 (4):755-764. doi:10.1007/s10147-019-01612-w)

Kontroll időpontok (nap)	OS	Standard hiba	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Irodalmi adatok (OS)
Konzervatív csoport					
30	0,8623	0,0293	0,8067	0,922	
60	0,7319	0,0377	0,6616	0,81	
90	0,6449	0,0407	0,5698	0,73	
180	0,38	0,0416	0,3066	0,471	0,15
365	0,193	0,035	0,1352	0,275	
1095	0,0505	0,0209	0,0224	0,114	
1825	0,0337	0,0196	0,0108	0,105	

Az irodalmi túlélési ráta (OS=0,15 180 napnál) a populációnk túlélési analízise során nyert OS érték alsó 95%-os CI értéke alatt van (OS=0,38, 95%CI=0,307-0,471), ami beteganyagunk szignifikáns túlélési előnyét jelzi. A befolyásolható faktorok közül egy jelentős különbség volt Tokuhashiék populációja és a mi beteganyagunk között, mégpedig, hogy ők ennél a kategóriánál csupán konzervatív terápiát (kemo-, radioterápiát) javasoltak, nálunk viszont minden páciens legalább egy minimal invazív dekompresziós műtéten esett át.

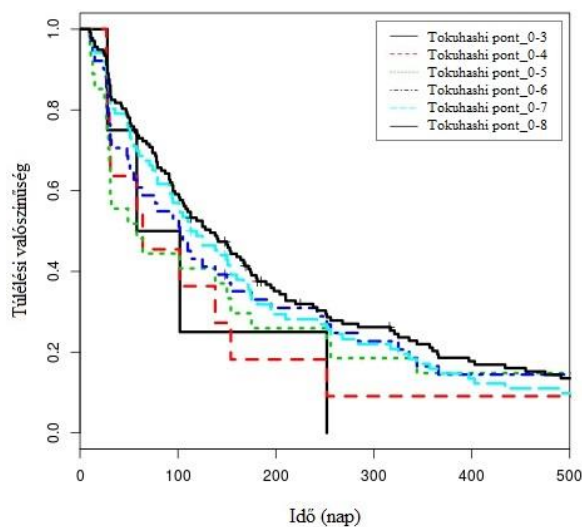
A továbbiakban a konzervatív kategória részletes vizsgálatával folytattuk tanulmányunkat, illetve a gyenge általános állapotú, rossz onkológiai perspektívájú betegek sebészeti kezelésének témakörével foglalkoztunk, a Tokuhashi rendszer tükrében.

5.1.1 A revised Tokuhashi rendszer konzervatív kategóriájának részletes vizsgálata

A 337 fős populációból a pontozást követően 132 fő került a revised Tokuhashi rendszer konzervatív kategóriájába. A további vizsgálatok céljából a betegeket 2 csoportra választottuk szét. Egyik alcsoport a rendszer által jóslott túlélési értékekkel rendelkező pácienseket (n=84), a másik a magasabb túlélés paraméterekkel bíró betegeket

tartalmazta (n=48). Betegeink az irodalmi 0,15-ös OS értéket a 475-ik napon (95%CI=359-796 nap) érik el, 180 helyett. Ez közel 10 hónapos, szignifikáns mértékű túlélési idő növekedést jelent, amit a műtéti kezelések által elért potenciális előnyöknek tulajdonítunk. Megvizsgáltuk a két alcsoport jellemző prognosztikai faktorait, hogy találunk-e eloszlási különbségeket. A „hosszú” túlélésű alcsoporton belül gyakoribb volt a hematológiai malignitások előfordulása ($p=0,020$, $OR=4,05$, $95\%CI=1,17-16,17$) és ritkább a tüdődaganatok megjelenése ($p=0,008$, $OR=0,37$, $95\%CI=0,16-0,81$), egyéb szignifikáns szintű eltérést nem észleltünk.

Mivel ilyen szintű predikciós torzítást észleltünk a kategória esetén a ponthatár módosítását tűztük ki célul. Ehhez először a kategória egyes pontszámaival rendelkező betegcsoportok Kaplan-Meier analízisét végeztük, melyet a **2. Ábra** mutat.

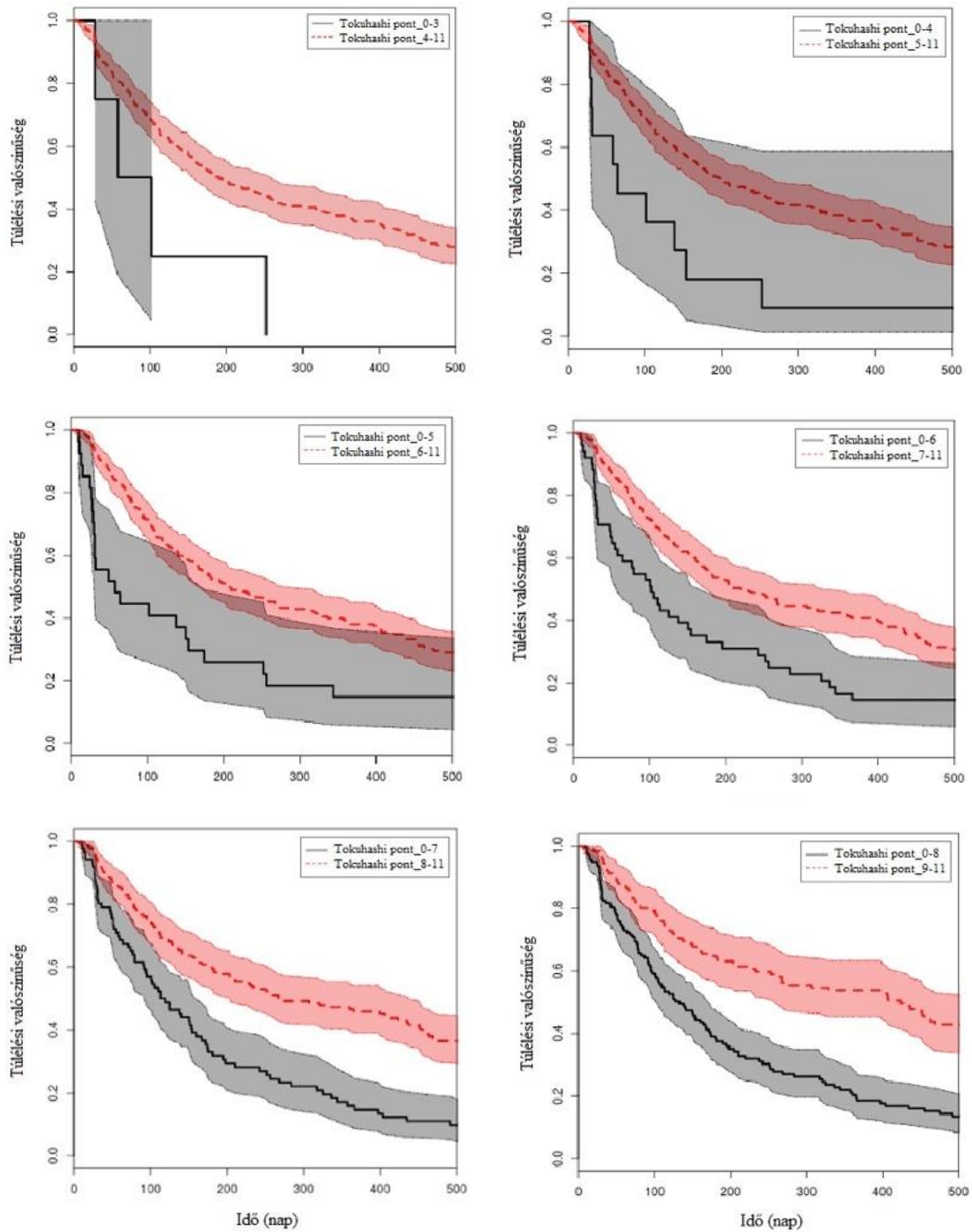


2. Ábra A revised Tokuhashi rendszer konzervatív kategóriájának egyes pontértékeihez tartozó betegcsoportok Kaplan-Meier analízisének grafikonja (forrás: Mezei T, Horvath A, Pollner P, Czigleczki G, Banczerowski P (2020) Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy? *Int J Clin Oncol* 25 (4):755-764.

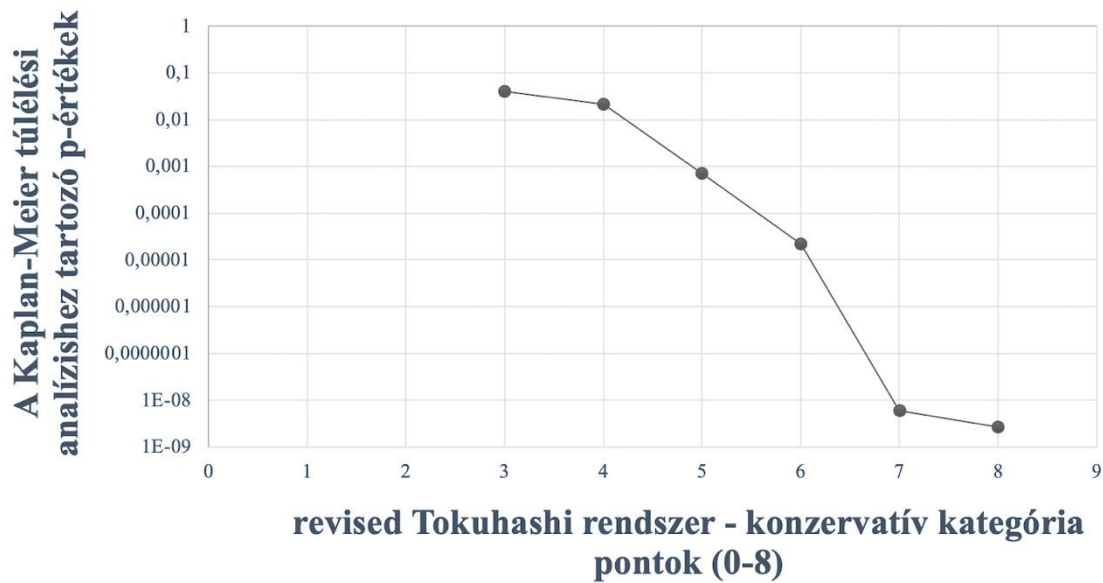
doi:10.1007/s10147-019-01612-w)

Ezután sorban vizsgáltuk a konzervatív és palliatív kategóriák pontjaihoz rendelt betegek túlélési görbéit, az új megváltozott felső határértékű konzervatív és megváltozott alsó határértékű palliatív pontozási metódus kialakításához. Növekvő sorrendben az

alacsonyabb pontszámú csoportok (teoretikus új konzervatív csoport) és annál nagyobb ponttal rendelkező betegek által képzett kontroll populációk (teoretikus új palliatív csoport) Kaplan-Meier analízisét végeztük (**3. Ábra**), majd a görbék log-rank tesztjének eredményét grafikusán ábrázoltuk (**4. Ábra**).



3. Ábra A teoretikus „új konzervatív” és „új palliatív” kategóriák 6 lehetséges ponthatár verzióinak Kaplan-Maier analízise (a görbéket a konfidencia intervallumok feltüntetésével ábrázoltuk)



4. Ábra A konzervatív kategória új felső határértékének vizsgálata. Az új ponthatárok számértékét az adott ponthatár Kaplan-Meier vizsgálatához készített log-rank valószínűségi étekek függvényében ábrázoltuk (forrás: Mezei T, Horvath A, Pollner P, Czigleczi G, Banczerowski P (2020) Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy? Int J Clin Oncol 25 (4):755-764. doi:10.1007/s10147-019-01612-w)

Az Kaplan-Meier görbék OS értékeiből és a **4. Ábrából** látható, hogy a 7-8-as vágópont környékén az OS értékek minimális eltérést mutatnak, azonban a 6-7-es pontszámok között jelentős csökkenés észlelhető a szignifikanciaszintben. Eredményeink alapján a revised Tokuhashi rendszer kategóriáinak pontozási módszerének változtatását javasoljuk az alábbiak szerint:

- Excíziós csoport: 12-15 pont (változatlan)
- **Palliatív csoport: 7-11 pont**
- **Konzervatív csoport: 0-6 pont**

5.1.2 Funkcionális kimenetel vizsgálata a rossz életkilátású betegcsoport esetén

Az előző fejezet eredményei alapján kijelenthetjük, hogy a gyenge életkilátású betegeknél is jelentős túlélési idő növekedést érhetünk el operatív beavatkozással. Ennek oka, hogy a megőrzött vagy helyreállított neurológiai funkcióknak köszönhetően a

betegük performansz státusza nem csökken olyan mértékben, hogy az onkológiai ellátásukat kontraindikálják, így folytathatják/megkezdhetik kezelésüket.

Arra a kérdésre kerestük a választ, hogy a túlélési idő növekedése együtt járt-e az életminőség növekedésével is (ez rendkívül jelentős onkológiai szempont, például fájdalmak között nincs értelme meghosszabbítani egy végstádiumú tumoros beteg életét). A retrospektív vizsgálati módszer miatt csak korlátozottan tudtuk értékelni adatainkat. A preoperatív fennálló fájdalom, motoros deficit, autonóm diszfunkció postoperatív alakulásáról rendelkezünk információval, amelyet a **18. Táblázat** tartalmaz.

18. Táblázat A főbb panaszok postoperatív javulásának adatai a konzervatív kategória alcsoportjainál (forrás: Mezei T, Horvath A, Pollner P, Czigleczi G, Banczerowski P (2020) Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy? Int J Clin Oncol 25 (4):755-764. doi:10.1007/s10147-019-01612-w)

Tokuhashi rendszer konzervatív kategória	Panaszok változása összességében		Százalékos siker	Fájdalom		Százalékos siker	Mozgászavar		Százalékos siker
	Javulás (n)	Nincs változás (n)		Javulás (n)	Nincs változás (n)		Javulás (n)	Nincs változás (n)	
A vártnál hosszabb túlélésű alcsoport (n= 48)	47	1	98	42	6	88	22	26	45
Rövid túlélésű alcsoport (n=84)	83	1	99	80	4	95	44	40	52

Nem találtunk szignifikáns különbséget a két alcsoport között, sem a fájdalom megszűnésének sikerességét ($p=0,533$, $OR=1,35$, $95\%CI=0,54-3,55$), sem a bénulások orvosolhatóságát ($p=0,587$, $OR=1,30$, $95\%CI= 0,60-2,82$) tekintve. A konzervatív kategória mind a 132 betegnél előfordult fájdalom a betegség tüneteként, melyet 130 esetben enyhített az operáció, ami binomiális teszttel szignifikáns ($p<1e-5$) mértékű változást jelez. A jelentős életminőség javulás ellenére (98-99%) a motoros diszfunkció rendeződésének esélye csak 50% körüli (45% a rövid, 52% a hosszú túlélésű csoportnál).

A fennálló autonóm diszfunkció (incontinentia, retentio) mutatta a legrosszabb eredményeket a javulást esélyét tekintve. Összehasonlítva a fájdalommal ($p=0,001$, $OR=5,01$, $CI95\%=1,86-13,97$), és végtaggyengességgel ($p<1e-5$, $OR=10,64$, $CI95\%=3,81-31,35$), az utóbbi kettő probléma szignifikáns mértékben sikeresebben rendezhető.

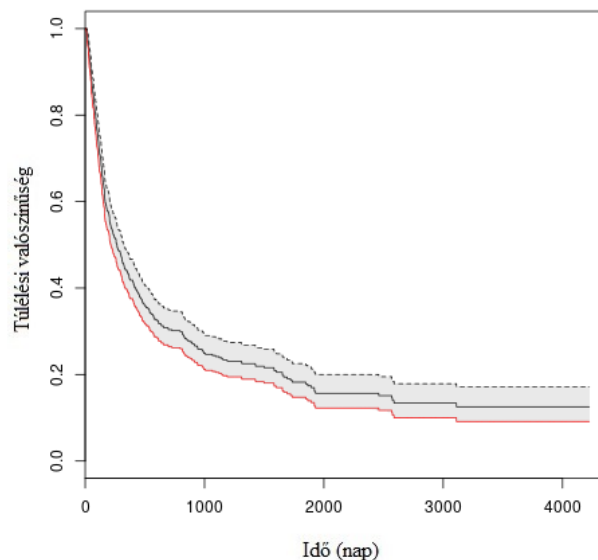
Eredményeink alapján kimondható, hogy a műtéti megoldás az esetek nagy részében jó döntés a gerincáttétes betegeknél, de a beválogatási kritériumok, és prognosztikai előrejelzések pontosítása mindenképpen szükséges az operáció indikációjának felállításához, annak invazivitásának megválasztásához és a megfelelő betegtájékoztatáshoz is.

5.2 Pontrendszerünk létrehozása

A korábbi vizsgálatink során szerzett ismeretanyagra alapozva, adatbázisunk bővítését követően készítettük el saját, prognózist jósló és terápiás opciókat ajánló rendszerünket. A kialakítás metodikáját és a rendszer használatát az alábbiakban ismertetjük.

5.2.1 Bővített populációnk demográfiai jellegzetességei

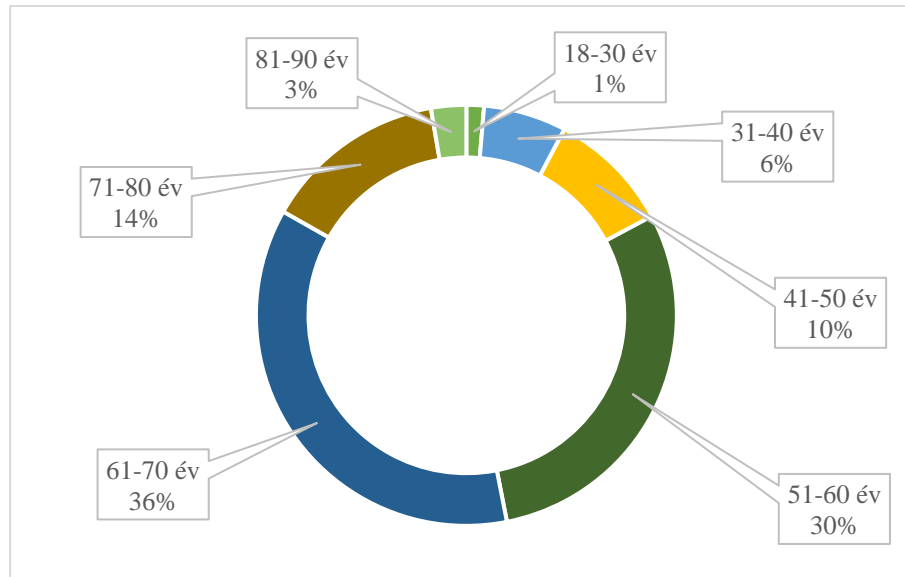
A megbízható statisztikai analízis biztosításához bővítettük adatbázisunk beteganyagát, amely immár 10 éves periódust ölel fel (2008. január 1 – 2018. január 1 közötti intervallum) az Országos Mentális, Ideggyógyászati és Idegsebészeti Intézetben műtétilen kezelt, felnőtt, gerincáttetes beteganyagból. Ez idő alatt 454 páciens 521 műtétje történt Intézetünkben. A populáció teljes medián túlélési ideje 266.5 nap volt (95% CI=215-325 nap) (**5. Ábra**).



5. Ábra Populációnk Kaplan-Meier túlélési analízisének grafikonja (a görbét a konfidencia intervallumok feltüntetésével ábrázoltuk)

A vizsgált beteganyagba 188 nő (41,6%) és 266 (58,6%) férfi került, amely binomiális teszttel szignifikáns mértékű eloszlási különbséget jelzett ($p=0,0003$). A betegek korcsoport megoszlását az **6. Ábra** mutatja. A páciensek kétharmada az 50-70

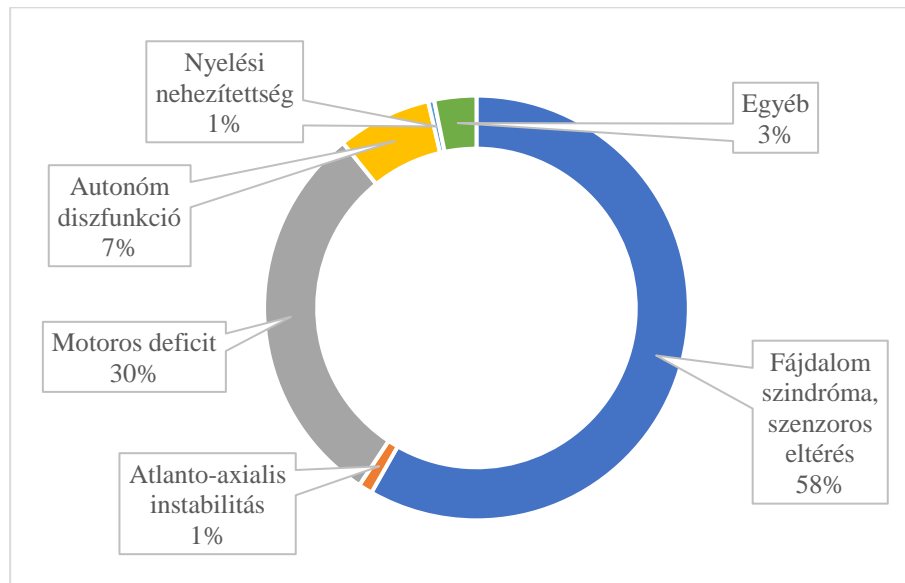
év közötti kategóriában helyezkedik el. A legfiatalabb betegünk 18 éves, a legidősebb 88 éves volt, az átlag életkor 59,8 év.



6. Ábra Az életkor kategóriák százalékos megoszlása

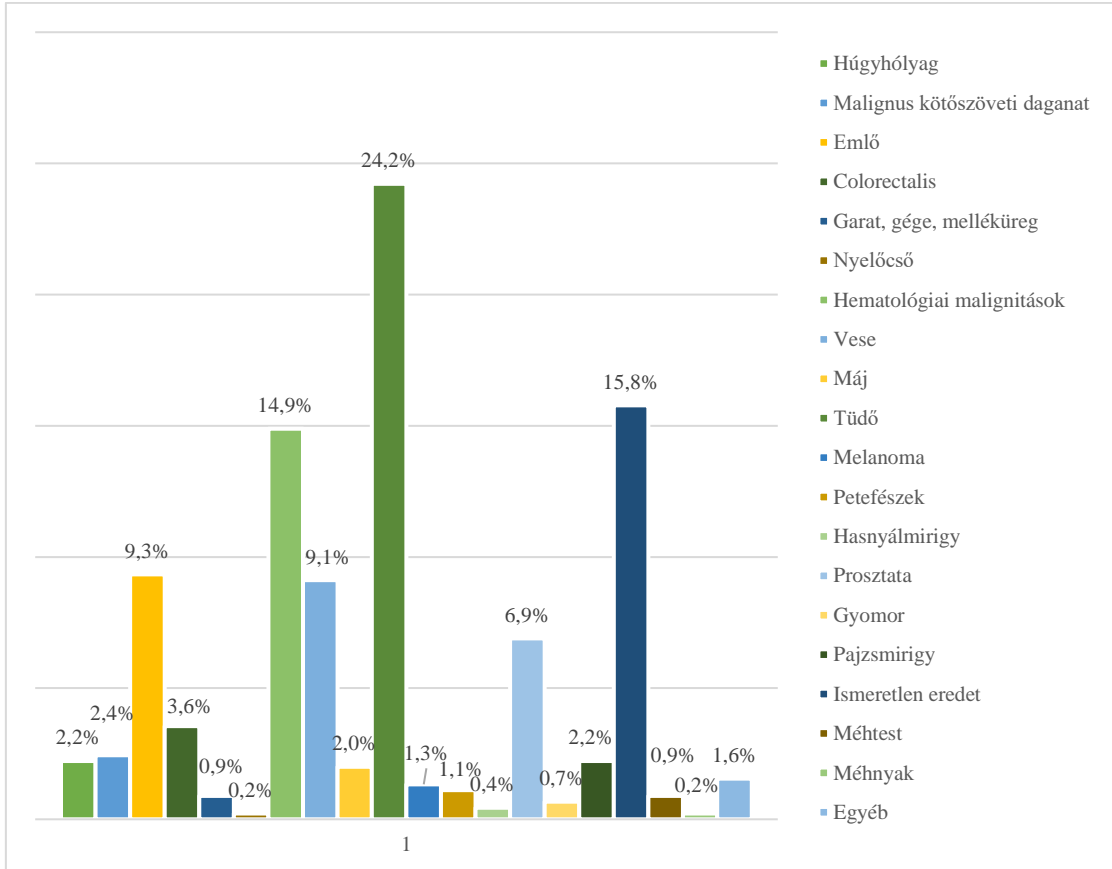
A betegség prezentációs tünetei igen változatosak és különböző súlyosságúak voltak. Nagyobb tünetcsoportokra osztva őket kaptuk a **7. Ábra** szerinti százalékos megoszlásokat. Szeretném kiemelni, hogy a betegek 58%-ánál volt jelen fájdalomszindróma a betegség tüneteként, és ezen esetek közel felénél csak a gerinctáji fájdalom volt a betegség egyetlen tünete. Kvalitását tekintve a fenti páciensek 78,6%-nak volt lokális fájdalma, ami a csontszöveti, illetve egyéb kötőszöveti struktúrák infiltrációjára és a gerinc stabilitásának megbomlására utal. 43,3%-nak volt radiculáris fájdalma, amely az idegek kompresszióját jelzi. Mozgáskorlátozottság az esetek közel felénél (46,9%) volt észlelhető. Járásképtelenség 21,8%-ban fordult elő, amely egy rendkívül riasztó adat. Az utóbbi két tényező oka lehet egyrészt az igen kifejezett fájdalomszindróma (Fischer teszt szignifikáns összefüggést mutatott a két tényező között, $p=0,0007$), másrészt a definitív neurológiai károsodás, bénulás. A **7. Ábrán** látható, hogy a betegek 30%-ban észleltünk paresist az első vizsgálatuk során, amelynek eloszlását leginkább az érintett csigolyamagasság szabja meg, így leggyakrabban paraparesissel (a

paretikus betegek 35%-ánál) találkoztunk. A paretikus betegek többségének 3/5 fokú gyengesége volt már a kórházi vizsgálatuk idején. Preoperatív érzészavart a páciensek 43,3%-ánál észleltünk, kvalitását tekintve leggyakrabban hypesthesia (27,5%) és paresthesia (10%) fordult elő. Autonóm zavar 7%-ban volt jelen a betegeknél.

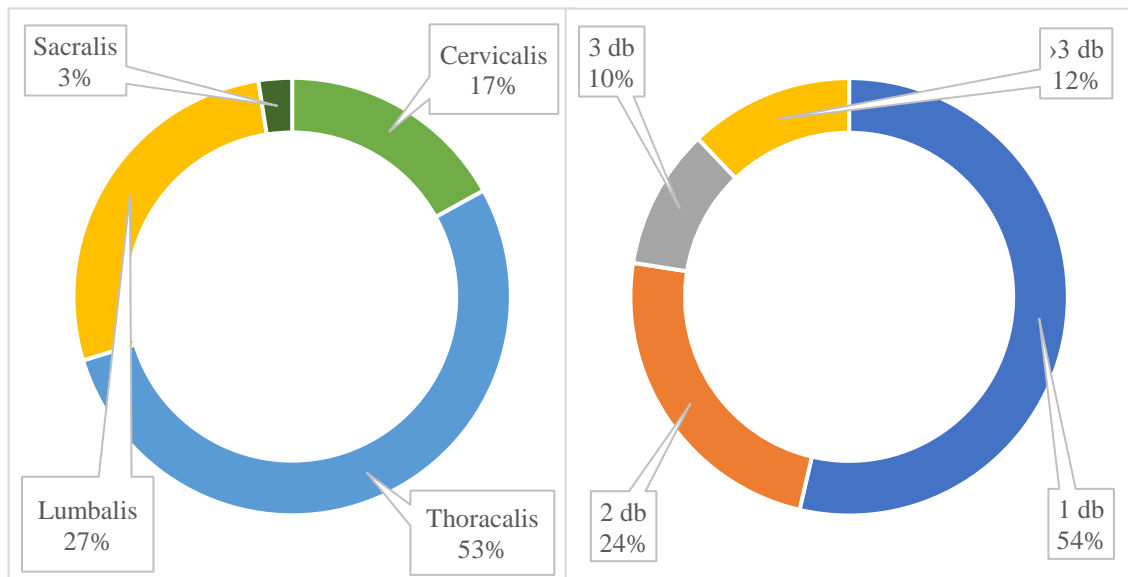


7. Ábra A gerincáttétes betegek prezentációs tüneteinek százalékos megoszlása

Az onkológiai aspektusú leíró adataink bemutatását a primer tumor típusokkal kezdjük (8. Ábra). Összesen 32 tumortípust azonosítottunk, ezek közül az öt leggyakoribb áttétképző daganat a tüdő (24,2%) emlő (9,3%), vese (9,1%) és prosztata (6,9%) carcinomái, valamint a hematológiai malignitások (14,9%) voltak. Leggyakrabban a háti gerincszakasz volt érintett (53%) és az esetek 54%-ban szoliter elváltozásokat észleltünk (9. Ábra). A prognosztizálás fontos aspektusa a daganatos betegség kiterjedésének megítélése, így vizsgáltuk az egyéb áttétek jelenlétét. A betegeink 20,4%-ánál észleltük egyéb belszervi metasztázis (legtöbbször tüdő és máj áttétek) jelenlétét. Extraspinalis csontáttét 16%-ban volt ismert a betegek anamnesztikus adatai között, leggyakrabban a bordákat érintették. További fontos tényező a megelőző onkoterápia, amelyben a betegek 42,5%-a részesült.

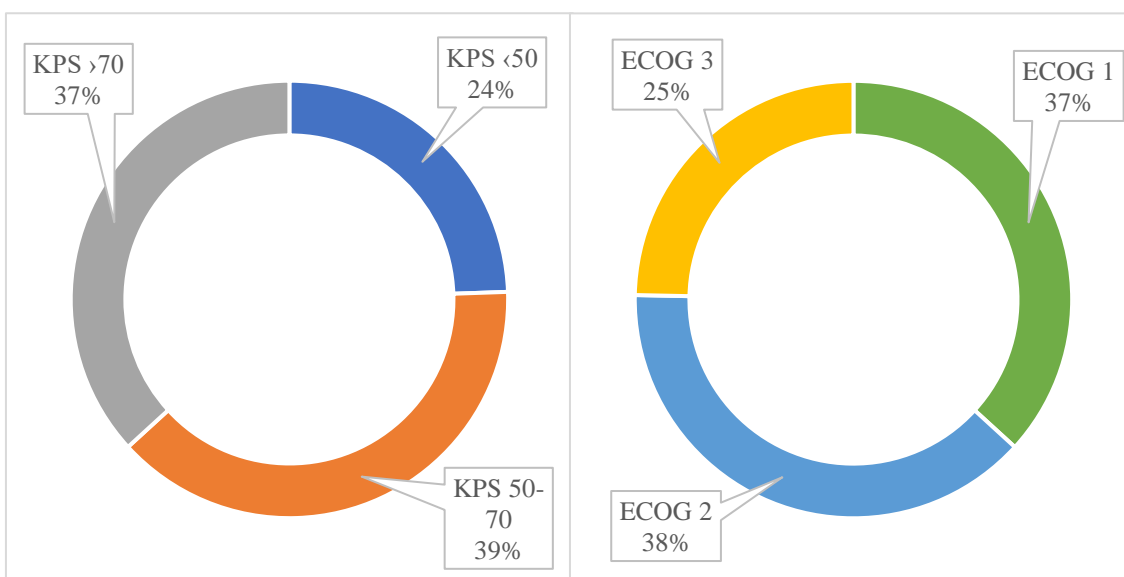


8. Ábra A primer tumor kategóriák százalékos megoszlása (daganat kategóriák fentről lefelé olvasva, a diagramban balról jobbra ábrázolásra kerülő oszlopokat jelölik)



9. Ábra Az érintett csigolyaszakaszok és az intraspinalis áttétek számának százalékos megoszlása

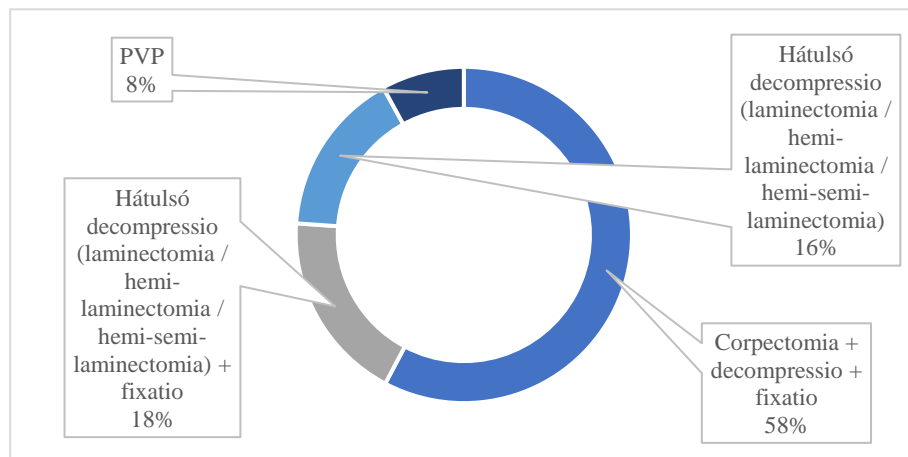
A preoperatív performansz státuszt, Karnofsky index és ECOG pontszám formájában is rögzítettük, melyet az **10. Ábra** mutat. Látható, hogy a két rendszer hasonló méretű csoportokat alakított ki, érdemi működésbeni differenciát nem észleltünk.



10. Ábra A populáció Karnofsky és ECOG státuszának százalékos megoszlása

A műtéti kezelés tekintetében 2 nagy csoportra osztottuk betegeinket, akik corpectomiát is tartalmazó beavatkozáson estek át („excizionális” csoport (57,7%)), és az ennél „kevésbé invazív” dekompressziós műtéten átesett betegek csoportjára (42,3%). A beavatkozásokat kisebb kategóriákra is bontottuk, amelyek százalékos megoszlását az **11. Ábra** mutatja. Intézetünkben leginkább a dorsalis feltáráson alapuló módszerek terjedtek el, ennek egyik legfőbb oka a hasi és mellkassebészeti háttér hiánya. A különböző feltárási típusokat tekintve, módszertani összehasonlításra nem volt lehetőségünk.

A betegek átlagosan 8,3 napot töltöttek kórházban 1-1 műtétet követően (min.: 2 nap, max.: 103 nap).



11. Ábra A műtéti beavatkozások kategóriáinak százalékos megoszlása

5.2.2 A prognosztikai faktorok kiválasztása, a pontrendszer kialakítása és működésének bemutatása

Adatbázisunkba 40db potenciálisan alkalmazható prognosztikai faktort gyűjtöttünk össze. A rendszer kialakításának első lépéseként Kaplan-Meier analízist és log-rank teszteket végeztünk, hogy kiszűrjük a túléléssel nem korreláló faktorokat (**19. és 20. Táblázat**).

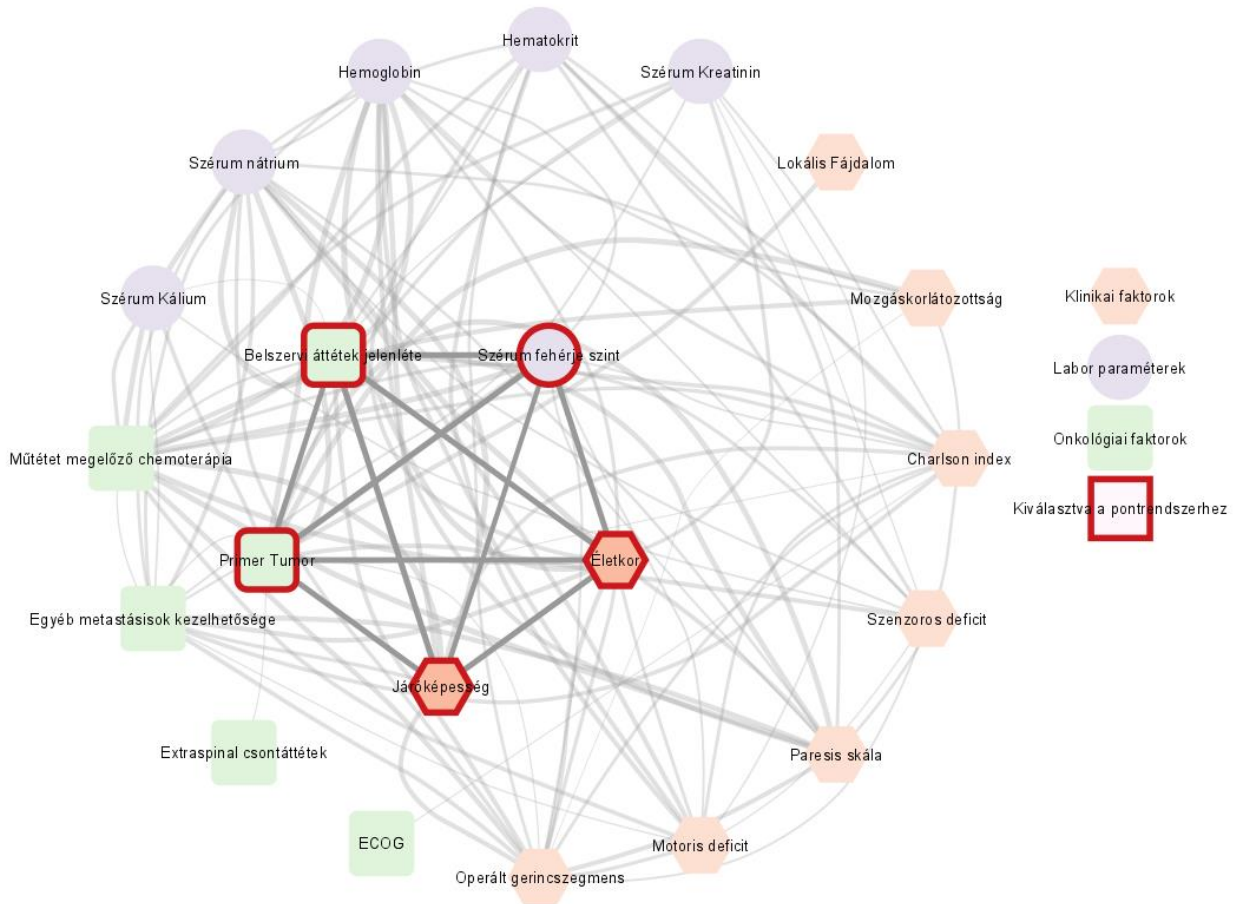
19. Táblázat A túlélést nem befolyásoló faktorok és log-rank analízisük eredménye (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czigleczi G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. Ideggyogy Sz 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Túlélést nem befolyásoló faktorok	
Nem	p=0,453
Extraspinalis csontáttétek jelenléte	p=0,451
Extraspinalis csontáttétek száma	p=0,835
Intraspinalis áttétek száma	p=0,075
Érintett gerincszakasz	p=0,129
Lokális gerincfájdalom fennállása	p=0,678
Radikuláris fájdalom jelenléte	p=0,57
Műtéti kezelés típusa	p=0,068

20. Táblázat A túlélést befolyásoló potenciális prognosztikai faktorok és log-rank analízisük eredménye (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czigleczi G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. *Ideggyogy Sz* 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Túlélést befolyásoló faktorok			
Életkor	p=0,009	Szenzoros deficit típusok	p=0,002
ECOG performansz státusz	p=2e-5	Autonóm diszfunkció jelenléte	p=0,028
Karnofsky performansz státusz	p=4e-5	Frankel grade	p=0,0001
Charlson komorbiditási index	p<1e-10	Műtét invazivitása	p=0,014
ASA kategóriák	p=0,0005	Szérum nátrium	p=0,0001
Preoperatív kemoterápiás kezelés	p=0,005	Szérum kálium	p<1e-10
Primer tumor típus	p=1e-5	Szérum kreatinin	p<1e-10
Egyéb belszervi áttétek jelenléte	p=9e-5	Szérum fehérje	p=1e-10
Belszervi áttétek kezelhetősége	p=0,0002	Szérum albumin	p=1e-9
Operált gerincszakasz	p=8e-10	ALP	p<1e-10
Prezentációs tünet	p=0,008	LDH	p<1e-10
Mozgáskorlátozottság fennállása	p=0,02	Vörösvértest szám	p<1e-10
Járásképtelen státusz	p=2e-6	Fehérvérsejt szám	p<1e-10
Paresis fennállása	p=0,007	Thrombocyta szám	p<1e-10
Részletes paresis skála	p=0,0001	Hemoglobin szint	p=2e-13
Szenzoros deficit fennállása	p=0,041	Hematokrit érték	p=0,0002

Következő lépésben súlyoztuk az egyes prognosztikai faktorok és alcsoportjaik túlélést befolyásoló képességét. Ehhez Cox féle regressziós modellt használtunk. A Cox analízis esetén, mindig szükséges egy ún. „baseline” vagy referencia csoport kijelölése, amelyhez viszonyítani tudjuk a többi kategória kockázati rátáit, kockázati szorzóit (HR, β -koefficiens). A könnyebb értelmezhetőség kedvéért, a referencia csoportot minden esetben úgy jelöltük ki, hogy pozitív együttthatókat kapjunk a többi kategóriánál. 5 faktor bizonyult alkalmasnak a rendszerbe illesztéshez, amelyeket hálózati alapú korrelációs vizsgálattal választottunk ki (**12. Ábra**). Az eljárás lényege, hogy a túlélést hasonló minőségben befolyásoló faktorok láthatóvá tehető, így nem választunk feleslegesen sok, a végleges predikciós funkciót érdemben nem javító faktort egymás mellé. Összefoglalva a faktorkombinációk kiválasztásában nyújtotta a legnagyobb segítséget.



12. Ábra Hálózati analízisünk eredménye. Az alakzatok 1-1 prognosztikai faktort jeleznek (a teljesség igénye nélkül). Piros kerettel jelöltük a rendszerünkbe került faktorokat. A vonalak vastagsága az egyes faktorok közötti kapcsolat erősségét jelzi. Olyan faktor kombinációkat tudtunk tovább juttatni a multivariáns Cox analízisre, amelyek tagjai kölcsönösen, erős kapcsolatban álltak egymással, és orvosszakmai szempontból is helytálló kombinációnak bizonyultak (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czigleczi G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. *Ideggyogy Sz* 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117).

A rendszerbe került 5 prediktor Kaplan-Meier görbéi az **13. Ábrán** láthatóak, univariáns Cox elemzésüknek részletes eredményei pedig a következők:

1) Primer tumor típus:

- a) 1. kategória: hematológiai malignitás, pajzsmirigy carcinoma: β -koefficiens=0, HR=1
- b) 2. kategória: emlő és prostata daganat: β -koefficiens=0,597, HR=1,816, p=0,003
- c) 3. kategória: angiosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing-sarcoma, húgyhólyag, colorectalis, garat, vese, máj, melanoma, ovarium, uterus, parotis, gyomor, ismeretlen primer tumor: β -koefficiens=1,217, HR=3,377, p<1e-5
- d) 4. kategória: méhnyak, nyelőcső, gége, tüdő, hasnyálmirigy, penis, orrmelléküreg eredet: β -koefficiens=1,862, HR=6,437, p<1e-5

2) Életkor:

- a) 40 év alatti: β -koefficiens=0, HR=1
- b) 40 év feletti: β -koefficiens=0,656, HR=1,926, p=0,002

3) Észleléskori járóképesség:

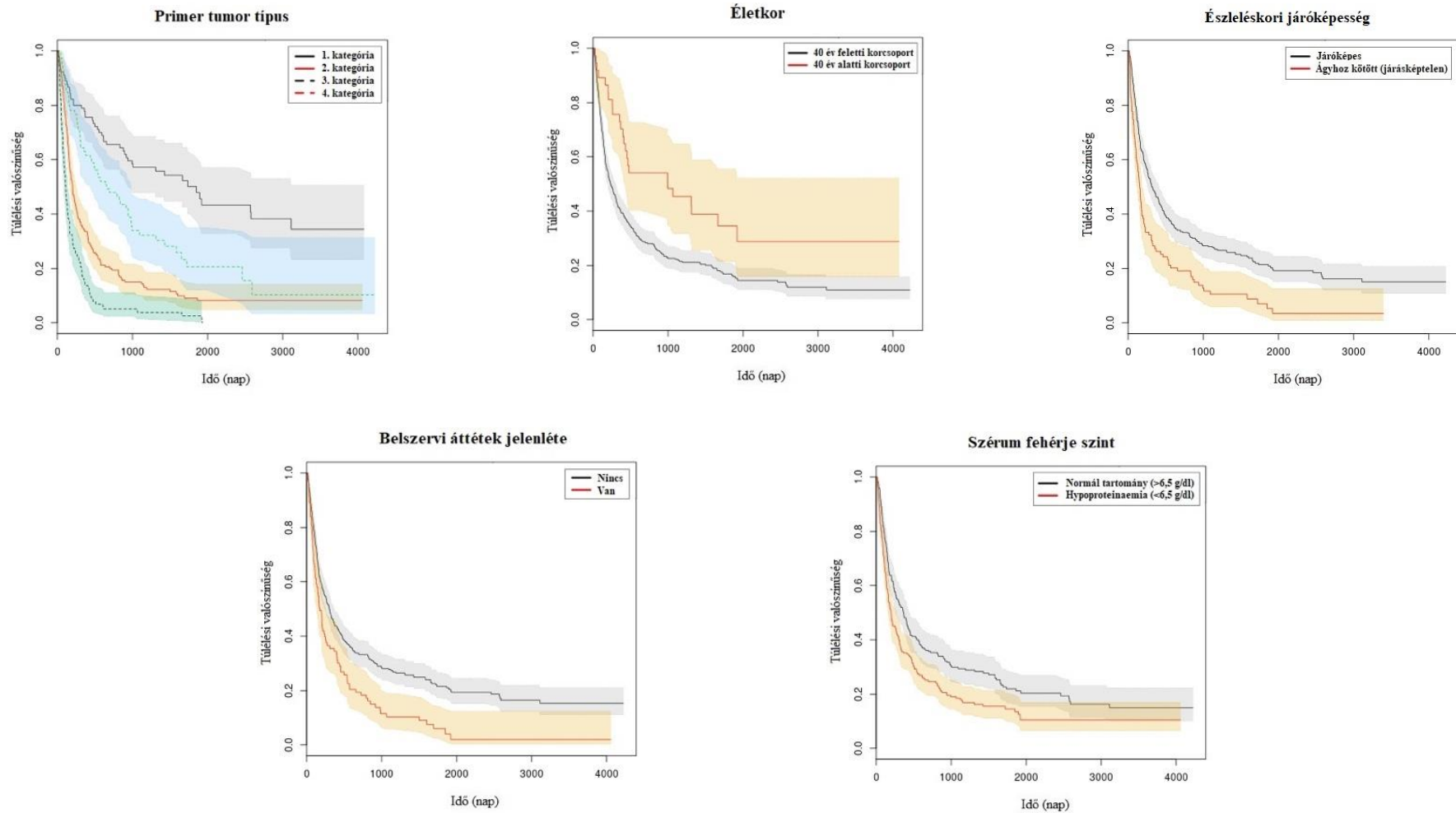
- a) járóképes: β -koefficiens=0, HR=1
- b) ágyhoz kötött (járásképtelen): β -koefficiens=0,559, HR=1,749, p<10e-5

4) Belső szervi áttétek jelenléte:

- a) nincs: β -koefficiens=0, HR=1
- b) van: β -koefficiens=0,475, HR=1,607, p=0,0001

5) Szérum fehérje szint:

- a) normál tartomány (>6,5 g/dl): β -koefficiens=0, HR=1
- b) hypoproteinemia (<6,5 g/dl): β -koefficiens=0,339, HR=1,405, p=0,001



13. Ábra Rendszerünk prognosztikai faktorainak Kaplan-Meier görbéi (a görbéket a konfidencia intervallumok feltüntetésével ábráztuk) (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czizgeczki G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. *Ideggyogy Sz* 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Következő lépcsőben a faktorok multivariáns Cox analízisét végeztük (**21. Táblázat**), amire azért volt szükség, hogy meggyőződjünk a túlélést prognosztizáló képesség függetlenségéről (multivariáns analízis esetén a faktor kombinációk egymásra gyakorolt hatása is megjelenik, így az önmagukban alkalmasnak tűnő, de kombinációban már erősen egymásra ható faktorok kimutatására nyílik lehetőségünk).

21. Táblázat Rendszerünk prognosztikai faktorainak multivariáns Cox analízis eredményei

Prognosztikai faktorok	β -koefficiens	Standard hiba (β -koefficiens)	HR	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Multivariáns Cox p-érték
Primer tumor típus						
1. kategória: hematológiai malignitás, pajzsmirigy carcinoma	0		1			
2. kategória: emlő és prosztatata daganat	0,568	0,202	1,765	1,189	2,620	0,0053
3. kategória: angiosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing-sarcoma, húgyhólyag, colorectalis, garat, vese, máj, melanoma, ovarium, uterus, parotis, gyomor, ismeretlen primer tumor	1,205	0,171	3,338	2,388	4,664	<1e-5
4. kategória: méhnyak, nyelőcső, gége, tüdő, hasnyálmirigy, penis, ormelléküreg eredet	1,861	0,182	6,427	4,504	9,172	<1e-5

21. Táblázat folytatás Rendszerünk prognosztikai faktorainak multivariáns Cox analízis eredményei

Prognosztikai faktorok	β -koefficiens	Std. hiba (β -koefficiens)	HR	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Multivariáns Cox p-érték
Életkor						
1. kategória: 40 év alatt	0		1			
2. kategória: 40 év felett	0,769	0,218	2,158	1,409	3,305	0,0004
Észleléskori járóképesség						
1. kategória: járóképes	0		1			
2. kategória: ágyhoz kötött (járásképtelen)	0,479	0,124	1,614	1,266	2,057	0,0001
Belső szervi áttétek jelenléte						
1. kategória: nincs	0		1			
2. kategória: van	0,364	0,125	1,439	1,126	1,840	0,0036
Szérum fehérje szint:						
1. kategória: normál tartomány (>6,5 g/dl)	0		1			
2. kategória: hypoproteinaemia (<6,5 g/dl)	0,279	0,107	1,321	1,071	1,630	0,0093

Ha összehasonlítjuk az uni- és multivariáns (**21. Táblázat**) Cox eredményeket látható, hogy az univariáns β -koefficiens értékek a multivariáns β -koefficiens standard hibáján belül helyezkednek el (pl: primer tumor típus, 2. kategória esetén: 0,597 - 0,568 +/- 0,202). Ez a kismértékű eltérés a bizonyítéka a független predikációs képességnek.

A kalkulátorunk pontozási módszerének kialakításához a Cox módszer általi „súlyozást” használtuk ki, így a rendszerünk által generált pontszám valóban a túlélés mérőszámaként viselkedik. A kategóriák pontjait a **β -koefficiens értékek 10-es szorzatának felfelé kerekített értékéből** alakítottuk ki (pl: primer tumor típus 2.

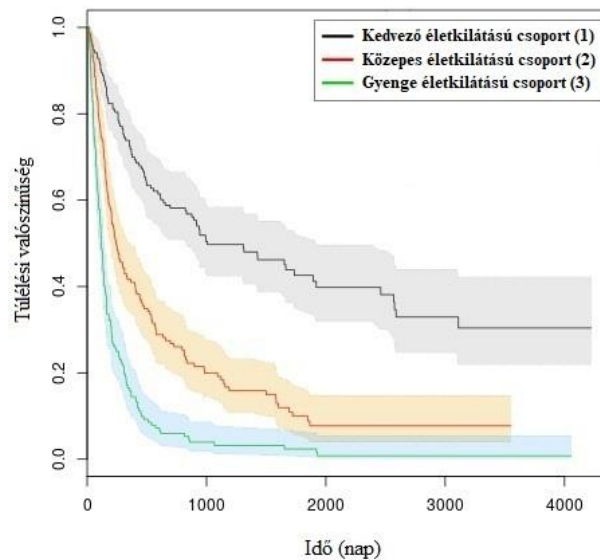
kategóriája esetén $0.597 \cdot 10 = 5,97 \rightarrow 6$ pont a kategória betegeinek). Mivel a koefficiens egy logaritmizált érték, így additív tulajdonságokkal rendelkezik, nem úgy, mint a HR, ami egy szorzószám. A pontértékeket a **22. Táblázat** tartalmazza.

22. Táblázat Rendszerünk prognosztikai faktorainak alcsoportjaihoz rendelt pontértékek (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czigleczi G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. Ideggyogy Sz 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Prognosztikai faktorok	A rizikókalkulátor által generált pont(ok)
Primer tumor típus	
1. kategória: hematológiai malignitás, pajzsmirigy carcinoma	0
2. kategória: emlő és prostata daganat	6
3. kategória: angiosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing-sarcoma, húgyhólyag, colorectalis, garat, vese, máj, melanoma, ovarium, uterus, parotis, gyomor, ismeretlen primer tumor	12
4. kategória: méhnyak, nyelőcső, gége, tüdő, hasnyálmirigy, penis, orrmelléküreg eredet	19
Életkor	
1. kategória: 40 év alatt	0
2. kategória: 40 év felett	8
Észleléskori járóképesség	
1. kategória: járóképes	0
2. kategória: ágyhoz kötött (járásképtelen)	5
Belső szervi áttétek jelenléte	
1. kategória: nincs	0
2. kategória: van	4
Szérum fehérje szint:	
1. kategória: normál tartomány ($>6,5$ g/dl)	0
2. kategória: hypoproteinaemia ($<6,5$ g/dl)	3

5.2.3 A rendszer prognosztikai csoportjainak kialakítása és terápiai javaslataink

A fenti módszertan alapján a páciensek a teoretikus 0-tól, 39-ig lehetnek pontozva. A klinikai használatra azonban egy közel 40 féle kimenetelt tartalmazó rendszer használata nem praktikus, így 3 prognosztikai csoport kialakítását terveztük el. A kategóriákat úgy alakítottuk ki, hogy a „kedvező életkilátású csoport” az 1 évnél hosszabb túlélésű betegek halmazát tartalmazza, a „közepes életkilátású csoport” betegek fél év és 1 év közötti túlélési értékekkel rendelkezzenek, végül azt szeretnénk volna, hogy a „gyenge életkilátású csoport” a fél évnél rövidebb túlélésű betegeket tartalmazza. Kaplan-Meier analízissel a „kedvező életkilátású csoportunk” medián túlélési ideje 1007 napnak adódott (95%CI=832-1920 nap), a „közepes életkilátású csoportunk” medián túlélési ideje 242 nap (95%CI=201-366 nap) és a „gyenge életkilátású” betegeink medián túlélése 119 nap volt (95%CI=104-141 nap), a görbék az **14. Ábrán** láthatóak. Log-rank teszttel a kategóriák szignifikánsan különböztek egymástól ($p < 1e-5$).



14. Ábra Rizikókalkulátorunk prognosztikai csoportjainak Kaplan-Meier görbéi (a görbéket a konfidencia intervallumok feltüntetésével ábráztuk) (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czizgleczki G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. *Ideggyogy Sz* 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Ahhoz, hogy a csoportokhoz ponthatárokat tudjunk rendelni, multivariáns Cox analízis elvégzésére volt szükség, amelynek eredményeit az **23. Táblázatban** láthatjuk. Mivel a β -koefficiens értékek 10-es szorzatának összege nem éri el a 39-et, így arányossági elven alapuló módszertannal határoztuk meg pontértékeket.

23. Táblázat Rendszerünk prognosztikai csoportjainak multivariáns Cox elemzése

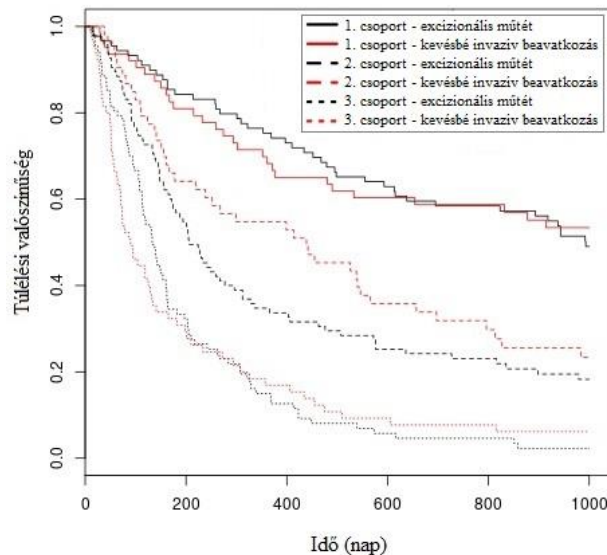
Rendszerünk prognosztikai csoportjai	β-koefficiens	Standard hiba (β-koefficiens)	HR	Alsó 95% CI	Felső 95% CI	Multivariáns Cox p-érték
Kedvező életkilátású csoport	0		1			
Közepes életkilátású csoport	0,912	0,138	2,490	1,897	3,269	<1e-5
Gyenge életkilátású csoport	1,654	0,140	5,226	3,970	6,880	<1e-5

A csoportok végleges ponthatárai a következőképp alakultak:

- 1. Kedvező életkilátású csoport: 0-17 pont**
- 2. Közepes életkilátású csoport: 18-24 pont**
- 3. Gyenge életkilátású csoport: 25-39 pont**

Az előző alfejezetben kialakított prognosztikai csoportok terápiás javaslatának kialakítása a következőképp történt. Mindegyik csoport esetén 2-2 alcsoportot képeztünk, a corpectómiás lépést is magába foglaló, radikális tumoreltávolítást célul kitűző és a kevésbé invazív műtéten átesett betegekből. Az „excizionális” csoportba 283 beteg került, a „kevésbé invazív” csoport 238 pácienset tartalmazott (ebbe a kategóriába tartoznak azok a műtétek, ahol nem történt radikális tumorresectio, itt a myelonkompresszió megszüntetése volt az elsődleges cél a különböző dekompresziós technikák segítségével,

illetve instabilitás esetén a gerinc fixatioja). Kaplan-Meier túlélési analízist végeztünk, melynek eredményét az **15. Ábra** szemlélteti.



15. Ábra A műtétek invazivitásának túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata prognosztikai rendszerünk csoportjain (1. csoport = „kedvező életkilátású csoport”, 2. csoport = „közepes életkilátású csoport”, 3. csoport = „gyenge életkilátású csoport”)

A kialakított alcsoportokat mind a három kategórián belül log-rank teszttel vizsgáltuk, azonban nem találtunk szignifikáns mértékű túlélési idő különbséget közöttük. Amennyiben a vizsgálati idő intervallumot beszűkítettük 0,5 – 2,5 év közé, úgy indikatív szignifikanciát találtunk a közepes túlélésű csoport esetén, miszerint a kevésbé invazív technikákkal ellátott betegek életkilátásai tűntek kedvezőbbnek ($p=0,037$).

Eredményeink alapján terápiás javaslatainkat a következőképp fogalmazzuk meg:

- 1. Kedvező életkilátású csoport:** Műtéti ellátás javasolt. Radiológiai morfológia alapján választandó meg a pontos műtéttechnika, javasoljuk a maximálisan lehetséges radikális eltávolítást („excizionális műtét”).
- 2. Közepes életkilátású csoport:** Műtéti ellátás javasolt, azonban kevésbé invazív műtéttechnika preferálandó ebben a csoportban, ne törekedjünk minden áron a makroszkóposan teljes resectiora.

3. **Gyenge életkilátású csoport:** Elsősorban palliatív onko-radioterápia javasolt, amennyiben minimál invazív beavatkozással funkciójavulást, életminőség növekedést, fájdalomcsillapítást érhetünk el, abban az esetben műtéti ellátás is szóba jön.

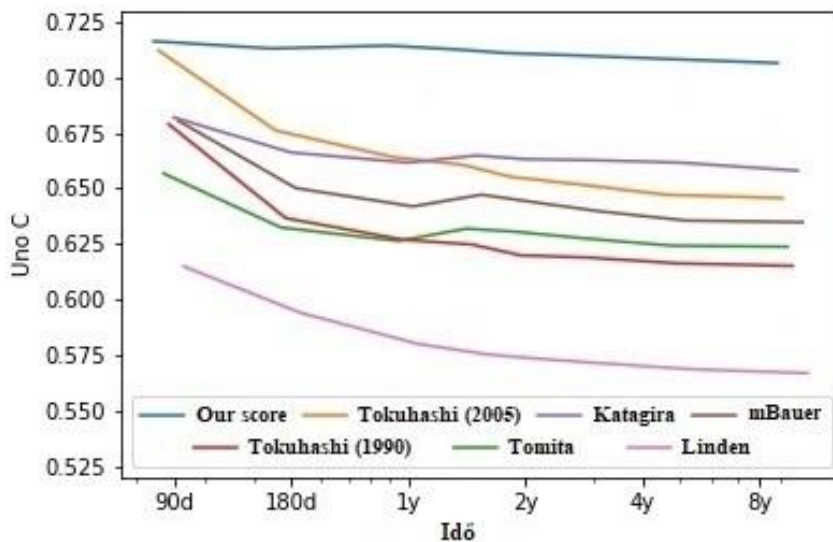
5.2.4 Rendszerünk predikciós képességének validálása

Kialakított rizikókalkulátorunk túlélést jósoló képességét az irodalomban ismert és hivatkozott Tokuhashi, revised Tokuhashi, Tomita, modified Bauer, van der Linden és Katagiri pontrendszerekkel hasonlítottuk össze. A módszertanunk az Uno-féle C-statisztika volt, ami a ROC analízis kis esetszámokra és cenzorált (a vizsgálati idő végén még életben lévő) adatokra kidolgozott becslése. A ROC analízis során generált AUC értékeket Uno-ék módszere más módon számolja, egyfajta becslést ad rá. A statisztikai értelemben "kis méretű" populációnk esetén a ROC analízis AUC értékei jelentős bizonytalansággal terheltek (jelentősen magasabb esetszámmal kellene rendelkezünk, ahhoz, hogy a fenténél pontosabb értékeket generálhassunk). Az analízis eredményét a **24. Táblázat** mutatja.

24. Táblázat A kontroll időpontokhoz tartozó C-indexek, mind a hét vizsgált rendszer esetén (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czigleczi G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. *Ideggyogy Sz* 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Kontroll időpontok (nap)	Saját rendszerünk	Tokuhashi (1990)	revised Tokuhashi (2005)	Tomita	modified Bauer	van der Linden	Katagira
90	0,716	0,679	0,711	0,657	0,680	0,615	0,682
180	0,713	0,637	0,676	0,632	0,650	0,594	0,666
360	0,714	0,627	0,664	0,626	0,642	0,580	0,662
540	0,712	0,625	0,661	0,632	0,647	0,575	0,665
720	0,711	0,619	0,655	0,630	0,644	0,574	0,663
1080	0,709	0,618	0,652	0,628	0,639	0,571	0,663
1800	0,708	0,616	0,647	0,624	0,636	0,569	0,662
3600	0,706	0,615	0,646	0,623	0,635	0,567	0,658

A táblázatról leolvasható, hogy rendszerünk 10 éves periódusra számolt átlag Uno C értéke a legmagasabb **0,706** (95%CI=0,679-0,733), ezt követik a Katagiri **0.658**-as (CI95%=0,628-0,688), revised Tokuhashi **0,645** (95%CI=0,616–0,675), modified Bauer **0.635** (CI95%=0,605-0,664), Tomita **0,624** (95%CI=0,593–0,654), eredeti Tokuhashi **0,615** (95%CI=0,586–0,644) és van der Linden **0,567** (95%CI=0,538–0,596) rendszerek. Az idő függvényében grafikusán ábrázolva az Uno C értékeket látható, hogy rendszerünk predikciós képessége a vizsgálati periódus alatt kiegyensúlyozottabbnak bizonyult a többi rendszerrel összehasonlítva (**16. Ábra**).

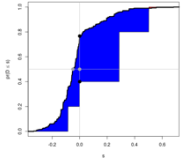
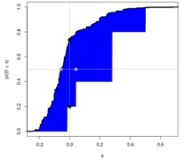
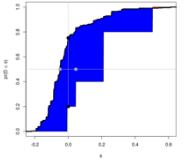
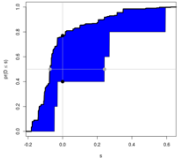
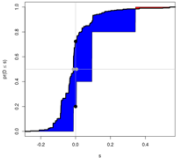
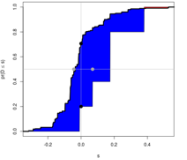
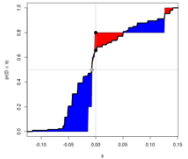
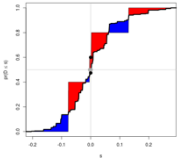
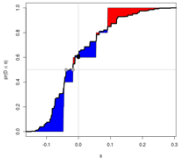
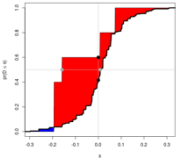
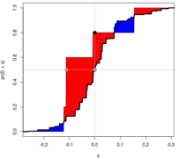


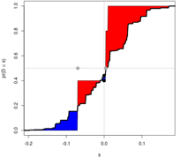
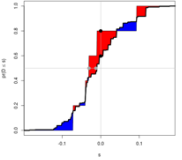
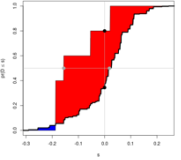
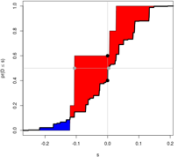
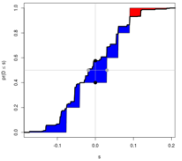
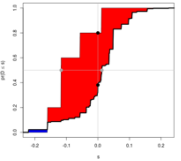
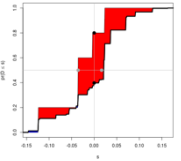
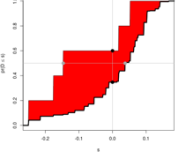
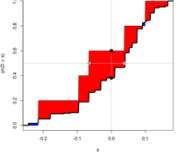
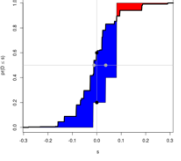
16. Ábra A predikciós rendszerek Uno C-indexe az idő függvényében ábrázolva

A rendszerek közötti jóslási képesség számszerű kimutatására, D-statisztikát [73] és a belőle generált IDI féle grafikus ábrázolást [74,75] alkalmaztuk (**25. Táblázat**). A táblázatban félkövérrel szedett diagonális vonal a rendszerek C-indexét tartalmazza konfidencia intervallumokkal. Az átló által kialakított alsó háromszögletű terület a D-statisztika eredményeit mutatja. Amennyiben a D-index negatív értéket vesz fel, az oszlopban megnevezett rendszer funkcióbeni előnyét jelzi a sorban elhelyezkedőhöz képest (pl: „Saját rendszerünk” oszlop és „van der Linden” sor által kijelölt cella -0,139-es D-értéket tartalmaz, ami azt jelenti, hogy a mi rendszerünk szignifikáns mértékben, kb. 14%-kal pontosabb, túlélést jósló képessége tekintetében, mint a van der Linden

rendszer). A felső háromszögletű terület ugyan ezt a funkciót látja el grafikus megoldással, IDI plot segítségével. Amikor a diagramon a görbe alatti terület piros színt kap, az oszlopban elhelyezkedő rendszer funkcionális előnyét jelzi a sorban elhelyezkedőhöz képest, a kék görbe alatti terület az ellenkező viszony ábrázolására szolgál. A **25. Táblázaton** láthatjuk, hogy rendszerünk mind a 6 vizsgált rendszernél megbízhatóbb jóslást biztosít: Katagirinél **5%-kal**, revised Tokuhashinál **6%-kal**, modified Bauenál **7%-kal**, Tomitánál **8%-kal**, az eredeti Tokuhashinál **9%-kal** és van der Linden rendszernél **14%-kal** pontosabb.

25. Táblázat D-statisztika eredmények a 6 vizsgált prognózist előrejelző pontrendszer és az új kockázatkalkulátorunk predikciós erejéről. Az alsó háromszögletű terület a D-indexeket mutatja (ha pozitív az érték, akkor a sor pontozási rendszere jobban működik, mint az oszlopban lévő, negatív érték esetén ennek a fordítottja igaz). A különbség akkor szignifikáns, ha a konfidencia-intervallum nem tartalmaz 0-t felvehető értéként. A felső háromszögletű terület a számításaink grafikus ábrázolását (IDI plotok) mutatja (ha a görbe alatti terület kék, akkor a sorban lévő rendszer jobban működik, amikor a görbe alatti terület piros, akkor az oszlopban lévő rendszer a jobb). Az átlós cellák a C-index értékeket tartalmazzák konfidencia intervallumukkal.

C-statisztika	Saját rendszerünk	Tokuhashi (2005)	Tokuhashi (1990)	Tomita	Linden	Katagiri	mBauer
Saját rendszerünk	0,706 (95%CI=0,679–0,733)						
Tokuhashi (2005)	-0,061 (95%CI=-0,085–-0,037)	0,645 (95%CI=0,616–0,675)					

Tokuhashi (1990)	-0,091 (95% CI=-0,124- -0,059)	-0,031 (95% CI=-0,046- -0,014)	0,615 (95% CI= 0,586 - 0,644)				
Tomita	-0,083 (95% CI=-0,105- -0,060)	-0,022 (95% CI=- 0,049-0,005)	0,009 (95% CI=- 0,018-0,035)	0,624 (95% CI= 0,593 - 0,654)			
van der Linden	-0,139 (95% CI=-0,177- -0,102)	-0,079 (95% CI=-0,106- -0,052)	-0,048 (95% CI=-0,074- -0,023)	-0,057 (95% CI=-0,090- -0,023)	0,567 (95% CI= 0,538 - 0,596)		
Katagiri	-0,048 (95% CI=-0,069- -0,028)	0,012 (95% CI=0,013 - 0,037)	0,043 (95% CI=0,009- 0,076)	0,034 (95% CI=0,013- 0,055)	0,091 (95% CI=0,062- 0,120)	0,658 (95% CI= 0,628 - 0,688)	
mBauer	-0,072 (95% CI=-0,098- -0,045)	-0,011 (95% CI=- 0,041-0,019)	0,019 (95% CI=0,008- 0,047)	0,011 (95% CI=0,005- 0,027)	0,068 (95% CI=0,026- 0,109)	-0,023 (95% CI=-0,045- -0,002)	0,635 (95% CI= 0,605 - 0,664)

6 Megbeszélés

A daganatos betegségek egyre szélesebb körű megismerése, élettani-kórélettani folyamataik tanulmányozása, az új biológiai terápiák megjelenése, az onkosebészet fejlődése által a tumoros betegek élettartama az elmúlt 3 évtizedben átlagosan 20-30%-kal nőtt [76,77]. A prolongált túlélés azonban újabb problémákat, szövődményeket von maga után, amely vélhetően a halmozódó tumorsejt mutációk következménye, ezek közé tartozik a növekvő metasztatizáló potenciál is [78]. A máj és a tüdő után a gerincoszlop az emberi szervezet harmadik leggyakrabban áttétek által érintett része, amely a daganatos betegek közel 70%-át (!) érintheti [4]. Klinikai tüneteket a gerincmetasztázisok 10%-a produkál, azonban a metasztatikus epiduralis (gerincvelői) kompresszió okozta tünettan szignifikáns csökkenést okozhat a betegek életminőségében, amely alkalmatlanná teszi őket a további, onkológiai kezelésre, így csökkentve az életkilátásukat [79].

Témaválasztásunk jelentőségét mutatja, hogy a mai napig megoldatlan onkológiai problémának számító glioblastoma medián túlélési ideje a maximális, biztonságos műtéti rezekció és az azt követő konkomittáns radio-kemoterápia majd adjuváns kemoterápia (Stupp protokoll) mellett 14,6 hónap [80], ezzel szemben gerincáttétes pácienseink medián túlélési ideje 8,9 hónap (266.5 nap, 95%CI=215-325 nap) volt. Eredményünk identikus az irodalmi adatokkal. Rades és mtsai [81] radioterápián átesett betegpopulációt vizsgálva, 2-, 4-, és 11 hónapos medián túlélési időket írtak le betegeiknél, da Silva [82] és mtsai tüdődaganatos populáció gerincáttétes eseteit vizsgálva 8-12 hónapos medián túlélési időket észleltek.

Patchell és mtsai [83] 2005-ös publikációja óta elfogadott tény, hogy a gerincáttétek elsőszámú kezelési opciója a műtét, majd adjuváns irradiatio, amelyet az alapbetegség onkológiai kezelése követ. Az operáció jelentős kockázatokat rejthet magában (vérzés, intenzív osztályos ápolási igény, sebgyógyulási zavar, sebfertőzés, neurológiai állapotrosszabbodás, csavardiszfunkció/malpozíció), szövődményekre a perioperatív időszakban 25-30%-os valószínűséggel számíthatunk [84], a reoperációs ráta 8% körüli az átfogó irodalomkutatási eredmények alapján [85], így a rizikó-haszon elemzés minden beteg esetén szükséges. A pontos műtéttechnika kiválasztásához, az operáció esetleges

kontraindikáláshoz számos klinikai, neurológiai és onkológiai szempontot kell figyelembe vennünk. A korábban említett tényezők határozzák meg a páciensek prognózisát, várható élettartamát, amelynek pontos ismerete elengedhetetlen, a számukra legalkalmasabb állapotjavító (állapotstabilizáló) eljárás kiválasztásához, a személyre szabott medicina megvalósításához.

A prognózis pontos becslése bármilyen etiológiájú betegség esetén általános, orvosi törekvés. Jó példa erre a stroke betegek ellátása során alkalmazott ASPECTS pontrendszer [86], amely radiológiai kép alapján jósol kimenetelt, így segíti a mechanikus thrombectomia indikációjának felállítását. A gerincáttétes betegek prognózist jósló, és terápiás opciót ajánló rendszerei is ismertek az irodalomban [35,36], azonban használhatóságukról megosztó eredmények állnak rendelkezésre.

Doktori disszertációm középpontjába a gerincáttétes betegek predikciós rendszerei, és azok alkalmazhatósága került a terápiás döntéstámogató-folyamatok fényében.

6.1 Prognosztikai faktorok és predikciós rendszerek megbeszélése

Kutatásunkban igyekeztünk minél több prognosztikai faktor túlélést befolyásoló képességét vizsgálni, hogy független prediktorokat találjunk. Betegink túlélési valószínűségére a következő faktorok gyakoroltak szignifikáns mértékű hatást: életkor, ECOG performansz státusz, Karnofsky performansz státusz, ASA kategória, Charlson komorbiditási index, preoperatív onkoterápia, primer tumor típus, egyéb belszervi áttétek jelenléte, belszervi áttétek kezelhetősége, operált gerincszakasz magassága, prezentációs tünet, észleléskori paresis, mozgáskorlátozottság, járásképtelen státusz, szenzoros deficit, szenzoros deficit típusa, autonóm diszfunkció jelenléte, Frankel grade, műtét invazivitása, szérum nátrium, szérum kálium, szérum kreatinin, szérum fehérje, szérum albumin, ALP, LDH szint, vörösvértest szám, fehérvérsejt szám, thrombocyta szám, hemoglobin szint, hematokrit érték. Újdonságként kiemelném a Charlson komorbiditási indexet, mint a társbetegségek gyűjtőegységét, azonban a Cox analízisek során nem mutatott független predikciós képességet, így nem tudtuk rendszerünkbe integrálni. Az ALP és LDH enzimszintek is a csontszövet metabolizmusát jellemző laborparaméterek [87], az LDH pedig önmagában is prognosztikus értékkel bír daganatos alapbetegség

esetén [88]. Azonban a faktorok Schoenfeld analízis során nem feleltek meg Cox analízishez szükséges stacionáris feltételnek, így kizárásra kerültek a további analízisből. A kvantitatív és kvalitatív vérvértékelések is újdonságnak számítanak, azonban az ALP és LDH szintekhez hasonló probléma miatt kizárásra kerültek az analízisből. Ugyan a mi populációnk esetén nem bizonyultak alkalmazható faktornak, egyéb centrumok populációja esetén potenciális tényezői lehetnek egy predikciós rendszernek, így javasoljuk eredményeink diszkusszióját más kutatócsoportok által. Részletesen a rendszerünkbe integrált és ahhoz kapcsolódó faktorokat tárgyalom. Az **életkor** betegeink esetén erős, független prediktora túlélésnek, 40 év feletti pácienseinknek 2,158-szoros rizikója (HR) volt a halál bekövetkezésére, a 40 évnél fiatalabb betegekhez képest. Hozzánk hasonlóan Eap és mtsai [89] is az előrehaladott életkort negatív prognosztikai markernek írták le, azonban előfordulnak publikációk, melyek az idős pácienseken végzett műtétek pozitív terápiás kimeneteleiről számolnak be [90]. A **preoperatív mozgászavar jelenléte** a performansz státusz és az életminőség negatív irányú befolyásolása révén a túlélés prediktorának tekinthető. Vizsgáltuk, hogy a definitív motoros funkciókiesés, annak rendszer szinten történő kiértékelése (Frankel grádus rendszer), a paresis súlyossági skálája vagy csupán a járásképtelen státusz rögzítése biztosítja számunkra a pontosabb becslést, és bár mindegyik paraméter alkalmasnak bizonyult, multivariáns elemzésünk az ambuláns, fentjáró státuszt hozta ki a legjobb eredménnyel. Az ágyhoz kötött pácienseknek a halál bekövetkeztére 1,6-szeres rizikójuk volt (95% CI=1,266-2,057). Az irodalom egyértelmű a fenti faktor tekintetében, a motoros deficit fennállása, illetve a tünetek kialakulásának sebessége a túlélés egyértelmű prediktorának tekinthető [91,92,22]. A laboratóriumi markerek integrálása a rendszerekbe újabb keletű próbálkozás, a klasszikus rendszerek nem tartalmaztak csak klinikai tényezőket. Beteganyagunk esetén az alacsony **szérum fehérje szint** bizonyult a legalkalmasabbnak a multivariáns Cox analízis eredményei alapján a rendszerbe történő illesztésre. Ez újításának tekinthető. Switlyk és mtsai [93] az albuminról írnak, mint túlélést befolyásoló tényező gerincáttétes betegek esetén, Zhao és mtsai [94] emlőtumoros populációjuk predikciós rendszerébe az albumin/globulin rátát illesztették a predikciós képesség fokozása érdekében. A **primer tumor origója/típusa** határozza meg legmarkánsabban a betegek túlélését. Nincs prognosztikai rendszer, amely valamilyen formában ne integrálta volna a fenti tényezőt [95]. Rendszerünk primer tumor

kategóriájában 4 alcsoportot alakítottunk ki, amely szigorú túlélési analízis és onkológiai szakmai szempontok szerint alakult. Szeretném megjegyezni, hogy a jövőben jelentős átrendeződés várható a tumorkategória alcsoportjait tekintve. A változás oka a daganatok egyre részletesebb, molekuláris szinten történő megismerése, és az egyre hatékonyabb biológiai terápiák megjelenése, amely mellett a korábban gyógyíthatatlan betegségek, kezelhetővé válnak. Jó példa erre a kissejtes tüdőtumorkok molekuláris profil alapján történő kezelése [96] vagy a metasztatikus melanoma esetén alkalmazott immun checkpoint inhibitorok hatásossága [97].

Eredményeink alapján a következő tényezők nem rendelkeznek OS-t befolyásoló képességgel: nem, extraspinalis csontáttétek jelenléte, extraspinalis csontáttétek száma, intraspinalis áttétek száma, érintett gerincszakasz, lokális gerincfájdalom fennállása, radikuláris fájdalom jelenléte, műtéti kezelés típusa. Az irodalomban akadnak kutatócsoportok, akik eredményeinkkel ellentétes megállapításokat tettek. Hosono és mtsai [98] a gyógyszerrezisztens fájdalom szindróma túlélést befolyásoló képességéről nyilatkoznak. Úgy gondoljuk, hogy a fájdalom kiváló indikátora lehet a betegség fennállásának, recidívájának, progressziójának, azonban az élettartamot nem befolyásolja. Populációnkban a páciensek közel 60%-ánál tapasztaltunk fájdalom szindrómát. Szeretném, ha minden klinikusban felmerülne az áttétes gerincbetegség lehetősége, tumoros anamnézisű betegek nyak, hát, illetve derékfájdalma esetén. Meglepő eredményt kaptunk, miszerint a csigolyaáttétek száma nem befolyásolta a túlélést populációnk esetén. A betegség multiplicitásának életkilátásokat rontó ténye több közleményben is leírásra került [99-101], azonban Barzilai és mtsai [102] közleménye alapján láthatjuk, hogy ha túlélési időt érdemben nem is tudunk hosszabbítani, palliatív szempontból, életminőség javítására a fenti populáció esetén is komoly sikerek érhetőek el operációval.

A prognosztikai rendszerek túlélési idejüknek megfelelően osztályozzák a betegeket, amelyhez egyesek terápiás opciót is ajánlanak. Mindegyiknek közös célja a személyre szabott terápiavezérlés támogatása. Az irodalomban legismertebb és legszélesebb körben hivatkozott a Tokuhashi és mtsai által publikált rendszer, melynek eredeti verzióját 1990-ben [37], módosított verzióját pedig 2005-ben publikálták [39]. Saját rendszerünk validálása céljából egy 183 fős prospektív vizsgálatot indítottak [40],

melynek eredménye alapján 88%-ban jósolta meg a rendszer a betegek valós túlélési idejét. Yamashita és mtsai [103] 79%, Hessler és mtsai [104] 69%-os pontosságról írnak, azonban mind a ketten igen alacsony 100 fő alatti betegpopulációkon végeztek vizsgálatokat. A nagyobb esetszámú külső validálása a rendszernek átlagosan csupán 60-65%-os predikciós pontosságot mutatott [92,46,105], amellyel saját eredményeink is korrelálnak (60,8%) [106]. Tokuhashiék a gerincáttétes betegek prognosztikai rendszereinek alappilléret tették le, a régi hozzá hasonló metodikával (Kaplan-Meier túlélési analízis, korrelációs és konzisztencia analízis) kialakított rizikókalkulátorok működőképességét mégis egyre gyakrabban kérdőre vonja az irodalom [107,108,64], és új generációs szisztémák kialakítását tartják szükségesnek.

6.2 Új, saját kialakítású prognosztikai rendszerünk bemutatása, predikciós rendszerek megbeszélése

Korábbi kutatási eredményeinkre és napjaink orvosi statisztikai ismereteire támaszkodva megalkottuk saját prognózist becselő és terápiás opciót ajánló rendszerünket, amelynek a klinikai használatra szánt formája a **26. Táblázatban** látható. Alkalmazását elősegítendő weboldalt is létrehoztunk a kalkulátor számára, amely a <https://emk.semmelweis.hu/gerincmet> címen érhető el (részletesen lásd **Szupplementum**). A rendszert az előző alfejezetben már részletezett 5 darab prognosztikai faktor építi fel, amelyek 12 alcsoportra oszlanak. A kalkulátorunk az irodalomban ismert rendszerekhez hasonlóan egy egyszerű számot társít az alcsoportokhoz, amelyek aztán összeadódva a betegeket 3 prognosztikai kategóriába sorolják. A túlélési analízisünk alapján 25-39 pont között húztuk meg a határt a „gyenge életkilátású” kategória esetén. A csoportban a várható median túlélési idő 4 hónap. A „közepes életkilátású csoportba” 18-24 pontérték esetén kerülnek a betegek, a rendszerünk által jósolt median túlélési idő 8 hónap. A kedvező életkilátású betegeink 0-17 pontot kaphatnak, ennek a kategóriának a várható median túlélési ideje 2,8 év. A rendszerünk kialakításának statisztikai metodikája Zhou és mtsai [70] iránymutatása alapján történt. Fontos kiemelnünk, hogy a pontrendszer kialakítása nem csupán statisztikai alapon történt. Az első körös túlélési analízisek (Kaplan-Meier és uni- és multivariáns Cox elemzések) során több rizikófaktor is alkalmasnak bizonyult a

használatra. Ezek közül választhattuk ki a szakmailag, a sebészeti/neurológiai/onkológiai szempontból legfontosabb(akat)at, amelyek mellé a hálózati alapú korrelációs vizsgálatunk kijelölte a potenciális társ faktorokat, végül multivariáns Cox analízissel validálhattuk a legpontosabb kombinációt.

26. Táblázat Prognosztikai rendszerünk (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czigleczi G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. *Ideggyogy Sz* 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Prognosztikai faktorok	A rizikókalkulátor által generált pont(ok)
Primer tumor típus	
1. kategória: hematológiai malignitás, pajzsmirigy carcinoma	0
2. kategória: emlő és prostata daganat	6
3. kategória: angiosarcoma, chondrosarcoma, osteosarcoma, Ewing-sarcoma, húgyhólyag, colorectalis, garat, vese, máj, melanoma, ovarium, uterus, parotis, gyomor, ismeretlen primer tumor	12
4. kategória: méhnyak, nyelőcső, gége, tüdő, hasnyálmirigy, penis, orrmelléküreg eredet	19
Életkor	
1. kategória: 40 év alatt	0
2. kategória: 40 év felett	8
Ambulátoros státusz	
1. kategória: járóképes	0
2. kategória: ágyhoz kötött (járásképtelen)	5
Belső szervi áttétek jelenléte	
1. kategória: nincs	0
2. kategória: van	4
Szérum fehérje szint:	
1. kategória: normál tartomány (>6,5 g/dl)	0
2. kategória: hypoproteinaemia (<6,5 g/dl)	3
Rendszerünk prognosztikai csoportjai	
Kedvező életkilátású csoport	0-17 A radiológiai morfológia alapján választandó meg a pontos műtétechnika, javasoljuk a maximálisan lehetséges radikális eltávolítást („excizionális műtét)

26. Táblázat folytatás Prognosztikai rendszerünk (forrás: Mezei T, Baskay J, Pollner P, Horvath A, Nagy Z, Czigleczi G, Banczerowski P (2022) [New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors]. *Ideggyogy Sz* 75 (3-04):117-127. doi:10.18071/isz.75.0117)

Rendszerünk prognosztikai csoportjai	A rizikókalkulátor által generált pont(ok)
Közepes életkilátású csoport	18-24 Műtéti ellátás javasolt, azonban „kevésbé invazív beavatkozást” preferálandó ebben a csoportban
Gyenge életkilátású csoport	25-39 Elsősorban palliatív onko-radioterápia javasolt (amennyiben minimal invazív beavatkozással jelentős funkciójavulást, életminőség növekedést, fájdalomcsillapítást érhetünk el, abban az esetben műtéti ellátás is szóba jön)
Stabilizáció szükségességének megítélésében SINS nyújthat segítséget.	

A rendszerek működőképességének validálására Uno-féle C-statisztikát használtunk [73], amely a klasszikus ROC analízis módosított változata. A vágópont analízis egyre elterjedtebb az irodalomban a rendszerek specificitásának értékelése során. Eredményeink alapján mind az egyes kontroll időpontokat tekintve, mind hosszmetzetben rendszerünk bizonyult a legpontosabbnak, 0,706 átlagos C-index-szel a 10 éves vizsgált periódusra nézve. Ezt követően a Katagiri rendszer értékei bizonyultak a legjobbnak (0,658), amelynél rendszerünk közel 5%-al pontosabb. A revised Tokuhashi rendszer C-indexe 0,654, a modified Bauer 0,635, a Tomita 0,624, az eredeti Touhashi 0,615, a van der Linden rendszer pedig 0,576-os értéket produkált. Mivel a Linden rendszer C értéke közelíti a 0,5-öt így klinikai használhatósága megkérdőjelezhető.

Az ideális AUC érték vagy 0 vagy 1, amelynek elérésére törekszünk a predikciós rendszerek kialakítása során. Choi és mtsai [72] 2019-ben egy nagy esetszámú multicentrikus prospektív vizsgálat eredményeként publikálták saját prognózist jósló rendszerüket, amely általános érvényű minden gerincáttétes beteg esetén és a klasszikus gépi tanulást nélkülöző módszertannal készült. Rendszerük külső validálása során 0,68-as C-index értéket sikerült elérniük. Korábbi prospektív vizsgálatuk során 6 darab pontrendszer használhatóságát vizsgálták, amely során a legpontosabb is csupán 0,66-os

C értékkel bírt [109]. A fenti irodalmi eredmények azt sugallják, hogy az eddig megismert és használt prognosztikai faktorokból, és klasszikus statisztikai módszerek által nem tudunk 0,7-es AUC értéknél eredményesebb általános érvényű, flexibilis rendszert kialakítani. Úgy gondoljuk, hogy még hiányoznak eddig nem kategorizált prognosztikai tényezők, amellyel a jóslási képesség fokozható lenne. A gépi tanulási módszeren alapuló rendszerek kialakítása is kedvező változást sejtet, azonban egy rendkívül sok tényezős, fix struktúra létrehozását eredményezik, amely „nélkülözi az orvost” a döntési folyamat létrehozásában és használatukat még most tanulja a szakma [63]. Az általános érvényű rendszerek pontosításának további lehetőségét a populáció-specifikus rendszerek kialakítása képezi. Hipotézisünket megerősíti az a tény, hogy az egyes rendszerek jóslási ereje a kialakított populációkban rendszerint jóval magasabb, mint a külső értékelések esetén. A predikciós képesség növelésének másik lehetősége, hogy egy-egy tumortípusra specifikusan készítsünk rendszereket, amelybe szövettani, molekuláris biológiai vagy kezelési jellegzetességek kerülhetnek faktorként. Jó példa erre Zhao és mtsa. [94] által publikált rendszer, amely emlőtumoros pácienseknek készült és az alapbetegégre jellemző prognosztikai faktorok (preoperatív postmenopausalis státusz, ösztrogén-receptor tulajdonságok, a daganat thrombocyta/lymphocyta és lymphocyta/monocytaráta) integrációja mellett 0,834 átlag AUC értéket írnak le a rendszer használata során. Uei és mtsai [110] és Cai és mtsai [111] a revised Tokuhashi rendszert módosították tüdőtumoros páciensek részére (szövettani jellegzetességet, tumormarkereket és biológiai terápia lehetőségét integrálták) és mind a két munkacsoport a predikciós képesség szignifikáns javulásáról ír.

6.3 A terápia tervezésének megbeszélése

A gerincdaganatos betegek elsőszámú kezelési opciója a műtét. A rövid időn belül (48 óra) kialakuló, rapid neurológiai állapotromlás szinte kivétel nélkül operatív megoldást igényel. A problémát a „kivételes esetek” műtéti elbírálása jelenti, ebben nyújthatnak segítséget a rendszerek. A beavatkozás tervezéséhez több klinikai tényezőt is figyelembe kell vennünk, amelyeket a rendszerek mintegy csokorba fűzik és egyszerűen kiértékelhetővé teszik számunkra. Az invazívabb beavatkozásoknál magas a szövődmények valószínűsége, amiket szintén helyesen kell értékeljünk. Fontos annak a

kérdésnek a megválaszolása, hogy betegek meddig profitálnak az egyes beavatkozásokból.

A prognosztikai rendszerek vizsgálata során részletesen elemeztük a revised Tokuhashi rendszer predikciós képességét. Azt tapasztaltuk, hogy populációnk esetén a „konzervatív kategóriába” került betegek messze meghaladják a jóslott túlélési értékeket. Az irodalmi 0,15-ös OS értéket 180 nap helyett, a 475-ik napon érték el, ez 295 napos szignifikáns mértékű differenciát jelent. A különbséget a terápiás metódusok különbségében véltük felfedezni, mivel a rendszer csupán szupportív terápiát javasolt a kategória betegeinek, nálunk viszont minden páciensnél legalább egy dekompressziós beavatkozás történt. Pelegrini és mtsai [108] is kritizálták a Tokuhashi rendszer terápiás javaslatát, Oliveira és mtsai [107] publikációjukban leírják, hogy a Tokuhashi rendszer terápiás javaslatát alapján nem lehet vezérelni a kezelést. A pontatlanság korrigálása céljából új ponthatár javaslatot tettünk a rendszer palliatív és konzervatív kategóriájára számára.

A neurológiai funkciók megőrzése/helyreállítása, a gerinc stabilitásának megőrzése /helyreállítása és a fájdalomszindróma szanálása által a műtéti beavatkozások jelentős életminőség és performansz státusz javulást eredményezhetnek, amelynek köszönhetően a páciensek élettartama is nyújtható. Több tanulmány is bizonyította a beavatkozások életminőségre gyakorolt pozitív hatását [112,113], de Ruitter és mtsai közleményükben az invazív, nyílt műtéti megoldásokról nyilatkoznak, miszerint nincs negatív hatásuk a betegek élettartamára [114].

Kutatási eredményeinkre, illetve az irodalomkutatás során szerzett ismeretanyagunkra alapozva rendszerünk terápiás javaslatát az alábbiak szerint fogalmaztuk meg:

1. **Kedvező életkilátású csoport:** Műtéti ellátás javasolt. Radiológiai morfológia alapján választandó meg a pontos műtéttechnika, javasoljuk a maximálisan lehetséges radikális eltávolítást („excizionális” műtét).
2. **Közepes életkilátású csoport:** Műtéti ellátás javasolt, azonban kevésbé invazív műtéttechnika preferálandó ebben a csoportban, ne törekedjünk minden áron a makroszkóposan teljes resectiora.

- 3. Gyenge életkilátású csoport:** Elsősorban palliatív onko-radioterápia javasolt, amennyiben minimál invazív beavatkozással funkciójavulást, életminőség növekedést, fájdalomcsillapítást érhetünk el, abban az esetben műtéti ellátás is szóba jön.

Látható, hogy rendszerünk „gyenge életkilátású” csoportja sem zárja ki az operatív kezelési lehetőséget. A gerincsebészeti technikák fejlődése, a minimalisan invazív technikák elterjedése által egyre szélesebb körben kezelhetőek betegeink műtéti úton. Például a minimal invasive fúziós technikák által kisebb műtéti megterhelés mellett állíthatjuk helyre a gerincoszlop mechanikáját [115,116], vagy kisméretű feltáráson át (pl: hemi-semi laminectomiával) dekomprimálhatjuk a gerinccsatornát [117], amellyel komoly tüneti javulást érhetünk el.

A stabilizáló eljárások szükségességének megítéléséhez a Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) használatát javasoljuk, azokban az esetekben amikor nem tervezünk corpectomiát és felmerül a kérdés a fúzió tekintetében. A rendszert multicentrikus vizsgálatuk eredményéül Fischer és mtsai [118] 2010-ben közzölték, és azóta több pozitív eredményt publikáltak a használhatóságáról [119-121].

Végül szeretném hangsúlyozni, hogy a műtéttechnika megválasztása idegsebészeti/gerincsebészeti kompetencia. A prognosztikai rendszerek nem hivatottak és nem is képesek helyettesíteni a több évtizedes szakmai tapasztalatot a döntéshozatali folyamat során, viszont használatuk által közelebb kerülhetünk a személyre szabott terápia megvalósításához.

6.4 Jövőbeni terveink

Célunk a megalkotott pontozási rendszer klinikai alkalmazásának bevezetése, prospektív egycentrumos vizsgálat során, annak validálása. Használhatóságának megerősítését követően széles körű adaptációját és multicentrikus vizsgálatokat tervezünk.

Szeretnénk vizsgálni az új, gépi tanuláson alapuló módszerek használhatóságát a gerincáttétes betegek prognosztikai rendszereinek kialakítása során.

A populáció specificitás témakörével is foglalkozunk. Célunk egy informatikai algoritmus létrehozása, amely egyéb idegsebészeti centrumok beteganyagának táblázatos adataiból a centrumra/régióra specifikus pontrendszer kialakítására képes. A létrehozott rizikókalkulátorok további vizsgálatok alapját képezhetik.

Úgy gondoljuk, hogy a rendszerek hiányzó elemét képezi egy radiológiai morfológián alapuló csoport, mivel a műtéti kezelhetőségnek ez szab korlátot leginkább, így a kimenetelre is szignifikáns hatása van. Így célunk egy radiológiai besorolást biztosító rendszer megalkotása, annak integrálása rizikókalkulátorunkba.

A testösszetétel a tumoros betegek független prognosztikai faktora, amely külön a subcutan zsírszövet és az izomtömeg tekintetében is bizonyítást nyert az irodalomban [122,123]. Leggyakrabban CT vizsgálatot alkalmaztak a kutatócsoportok a fenti paraméterek meghatározására. Irodalomkutatásunk alapján a bioelektromos impedancián alapuló eszközökkel is igen jó közelítést nyerhetünk izomtömeg és testzsírszázalék kvantitatív meghatározásának tekintetében [124]. Célunk, hogy bizonyítsuk az áttétes gerincdaganattal rendelkező betegek körében is a fenti megállapítást, miszerint független prognosztikai faktort nyerhetünk egy igen egyszerűen kivitelezhető és egyszerűen kiértékelhető vizsgálat kapcsán.

Jövőbeni eredményeinket összegezve, leendő prospektív populációnk kiértékelésén alapulva rendszerünk predikciós erejének további növelését tűztük ki fő célul.

7 Következtetések

Az áttétes gerincdaganatos betegek kezelését komplex gerincsebészeti, onkológiai, sugárterápiás szempontból kell mérlegeljük. A betegség jelentőségét az egyre növekvő incidencia és prevalencia adatok, az instabilitás és az idegelemek kompressziója által okozott progresszív neurológiai tünetek adják, amelyek jelentős állapotrosszabbodáshoz vezetnek, így betegeink elesnek a további onkoterápia lehetőségétől. A prognózist jósló pontrendszerek segítségül szolgálhatnak a terápiás döntéshozatal folyamatában.

Doktori disszertációmban a gerincáttétes betegek prognózist jósló rendszereinek átfogó vizsgálatát végeztem, amelynek főbb megállapításai, újdonságai és eredményei a következők:

1. Egy, az irodalomban eddig nem publikált méretű, európai egy-centrumos retrospektív klinikai vizsgálat keretein belül gyűjtöttük össze felnőtt gerincáttétes betegek prognosztikai faktorait és ismertettük a populáció jellemzőit.
2. A túlélést szignifikánsan befolyásoló faktorok között új tényezőket azonosítottunk (pl: szérum fehérje szint, szérum nátrium szint, hemoglobin érték, Charlson komorbiditási index), illetve a meglévő faktorok alcsoportjainak újraklaszterezésével becslési képességük fokozását értük el.
3. Több klinikai tényezőről is megállapítottuk, hogy alkalmatlanok a gerincdaganatos betegek életkilátásának becslésére. Ezek közül szeretném kiemelni az extraspinalis csontáttétek jelenlétét és számát, illetve az érintett gerincszakaszt és az intraspinalis áttétek számát.
4. Vizsgáltuk az irodalomban legtöbbet hivatkozott prognosztikai rendszerek predikciós képességét egy magyar gerincáttétes populáción. Megállapítottuk, hogy a rendszerek képesek túlélési idejüknek megfelelően szeparálni a betegeket, azonban jelentős predikciós torzítást észleltünk, amely limitálja használhatóságukat.
5. Minta rendszerként részletesen vizsgáltuk a revised Tokuhashi rendszert. A predikciós pontatlanságának fő okát a kategóriák pontozási metodikájában és a

kezelési javaslatokban gyanítjuk, ugyanis a rendszer túl szigorú a „gyenge életkilátású” betegcsoporttal, azoknak csak szupportív terápiát javasolt. Eredményeink alapján még a rossz kórjóslatú betegeket is érdemes műtéti ellátásban részesíteni, ugyanis jelentős élethosszbeni növekedést érhetünk el, az életminőség javulása mellett (az operáció szignifikáns mértékben képes csökkenteni a betegek fájdalmát).

6. Javaslatot tettünk a revised Tokuhashi rendszer prognosztikai kategóriáinak ponthatár módosítására a jobb predikciós képesség elérése érdekében.
7. Az irodalomkutatás és saját eredményeink alapján megállapítható, hogy populációspecifikus rendszerek kialakítása szükséges a környezeti faktorok, genetikai és epigenetikai sajátosságok, szociális különbségek kiküszöbölése céljából.
- 8. Létrehoztuk és validáltuk saját prognózist jósló és terápiás opciót ajánló rendszerünket, amely számára webes felületet is biztosítottunk.**
<https://emk.semmelweis.hu/gerincmet>
9. Bemutattuk egy klinikai predikciós rendszer kialakításának korszerű statisztikai módszertanát, amely kiváló alapot nyújthat egyéb nagy centrumok saját rizikókalkulátorának kialakításához.

8 Összefoglalás

Az egyre hatékonyabb onkoterápiás kezelési lehetőségeknek köszönhetően az elmúlt két évtizedben jelentősen nőtt a daganatos betegek várható élettartama, azonban ez újabb problémákat vet fel a kezelés tekintetében. A tumoros betegségek progressziója, hosszú időtartamú fennállása esetén nő az áttétek kialakulásának valószínűsége, gerincoszlopunk pedig szervezetünk harmadik leggyakrabban áttétek által érintett része, amely szimptomás formában a páciensek közel 10%-át is érintheti. Elfogadott tény, hogy az áttétes gerincbetegség elsőszámú kezelési opciója a műtét majd az azt követő radioterápia. Az indikáció, kontraindikáció kérdésköre és a pontos műtéttechnika megválasztása személyre szabott megoldásokat igényel. A probléma megoldását célozva jöttek létre a prognózist jósló és terápiás opciót ajánló rendszerek, amelyek a döntéshozatal menetét hivatottak segíteni.

Doktori értekezésemben sebészi terápián átesett betegek esetén vizsgáltuk az irodalomban legtöbbet hivatkozott rendszerek működőképességét. Megállapítottuk, hogy a rendszerek faktorainak megválasztása megfelelő, azonban a pontozási módszertanuk kialakítása, így a prognosztizáló képességük inszufficiens. A rizikókalkulátorok mai szemmel elavult módszertannal készültek, de kiváló alapot nyújtanak az új generációs rendszerek megalkotására. Feltártuk az irodalomban legtöbbet hivatkozott, revised Tokuhashi rendszer hibáinak potenciális forrásait és módosítási javaslatot tettünk a predikciós képességének javítása érdekében. Eredményeink alapján elmondhatjuk, hogy még a gyenge életkilátású betegek esetén is jelentős élethossz és életminőség növekedést érhetünk el operatív megoldásokkal.

Korszerű biostatistikai ismereteken alapulva megalkottuk saját, populáció-specifikus prognosztikai rendszerünket, amely funkcióját tekintve felülmúlja társait. Új fejlesztésű rendszerünk klinikai alkalmazhatóságának megerősítéséhez külső centrumban végzett kiértékelés szükséges.

Rendszerünk nem hivatott helyettesíteni a több évtizedes szakmai tapasztalatot, azonban a komplex döntéshozatali mechanizmus részét tudja képezni, aktívan támogatva a szakemberek munkáját. A társzaktárban dolgozó orvoskollégáknak is segítséget nyújthat műtéti elbírálást igénylő betegek vizsgálata során.

9 Summary

The ever-expanding oncological treatment opportunities have increased the life expectancy of cancer patients by orders of magnitude, but this poses additional treatment challenges. During the progression of tumorous diseases, the probability of developing a metastasis increases. The vertebral column is the third most commonly affected part of our body by a metastasis, which can affect nearly 10% of patients in a symptomatic form with severe neurologic dysfunctions. It is an accepted fact that the primary treatment option for metastatic spinal disease is surgery followed by radiotherapy. The assessment of the indication and contraindication of the operation and the choice of the appropriate surgical procedure requires personalized solutions. In order to solve this problem, systems have been developed that predict the prognosis and recommend a therapeutic option, which are intended to support the decision-making process.

In my doctoral thesis, we examined the clinical functionality of the well-known prognosis predicting scoring systems in a surgically treated Hungarian population. We found that the choice of the factors of the systems is appropriate, however, the development of their scoring methodology, so their predictive ability, is an insufficiency. Risk calculators are based on an obsolete methodology, but they provide an excellent basis for creating new generation of systems. We explored potential sources of inaccuracy of the revised Tokuhashi system, which is the most cited in the literature, and proposed modifications to improve its predictive power. Based on our results, we can say that even in the case of patients with a poor life expectancy, we can achieve a significant increase in life expectancy and quality of life with operative solutions.

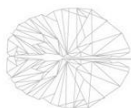
Based on the modern medical statistical principles, we have created our population-specific prognostic system, which surpasses its peers in terms of function. An external evaluation is required to confirm the clinical applicability of our newly developed system.

Our system cannot replace the integrative medical experience of human experts, but it can be part of a complex decision-making mechanism, supporting the work of the neuro/spine surgeons. It can also serve as a reliable guide for clinicians with other specialty to select suitable patients for surgical care.

10 Szupplementum

Vizsgálati eredményeink gyakorlati alkalmazását, klinikai translációját elősegítendő, létrehoztuk rizikókalkulátorunk webes felületét, amely a Semmelweis Egyetem és az Eötvös Loránd Tudományegyetem szerverein került hostolásra (<https://emk.semmelweis.hu/gerincmet>, <https://hal.elte.hu/gerincmet/>) (1. Melléklet).

Az oldal használata rendkívül egyszerű és felhasználóbarát. Legördülő menükön választhatóak ki az adott beteg rizikófaktorai és radiológiai eredményének birtokában a Spinal Instability Neoplastic Score (SINS) részletei, így a beteg prognózisa mellett az adott gerincszakasz biomechanikájáról is információ nyerhető. A kalkulációt az oldal automatikusan végrehajtja, a prognosztikai besorolás, SINS kategória besorolás mellett a beteg halálozási rizikójáról idő függvényében grafikus ábrázolást is készít. A nyomtatási lehetőség által a beteg adatai könnyen kinyerhetőek, azt kórházi „etikett matricával”, vagy a beteg törzsszámával ellátva könnyen alapul szolgálhat további retro-, vagy prospektív, egy- vagy többcentrumos klinikai vizsgálatokhoz.



Kalkulátor Kapcsolat Nyomtatás

ORSZÁGOS MENTÁLIS, IDEGGYÓGYÁSZATI ÉS IDEGSEBÉSZETI INTÉZET METASZTATIKUS GERINC DAGANAT PROGNÓZIS KALKULÁTOR

Prognosztikai faktorkok

Primer tumor típusa: **6 pont**

Emlő daganat

Életkor: **8 pont**

40 év felett

Ambulátoros státusz: **0 pont**

Járóképes

Belső szervi áttétek jelenléte: **0 pont**

Nincs

Szérum fehérje szint: **0 pont**

Normál tartomány (>6.5 g/dl)

SINS (Spinal Instability Neoplastic Score)¹

Lokalizáció: **1 pont**

Sennitigidi gerincszakasz (Th11-X)

Fájdalom: **2 pont**

Van

Csontlézió típusa: **2 pont**

Osteolyticus

Gerincstabilitás: **0 pont**

Normál

Csigolyatest kompresszió mértéke: **0 pont**

A fentiek közül egyik sem

A spinális elemek postero-laterális érintettség: **2 pont**

Unilaterális

Eredmény

Eredmény

Prognosztikai csoportok

Kedvező életkilátású csoport (0-17: 14 pont) Műtéti kezelés javasolt. A radiológiai morfológia alapján választandó meg a pontos műtéti technika, javasoljuk a maximálisan lehetséges radikális eltávolítást („exciziós műtét”).

Stabilizáció szükségességének megítéléséhez SINS nyújthat segítséget.

A feltételezett instabilitás mértéke

Potenciálisan instabil gerincszakasz. (7-12: 8 pont)

Halál kockázata

1 hónap: 4.5 %

3 hónap: 11.8 %

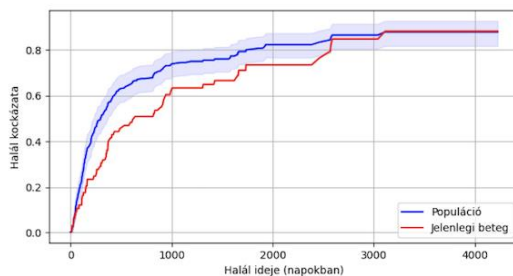
6 hónap: 23.4 %

1 év: 36.1 %

2 év: 50.9 %

4 év: 66.5 %

8 év: 84.7 %



Amennyiben kutatásunkat, pontrendszerünket hasznosnak találta, kérjük hivatkozza kőziratunkat a további fejlődés elősegítése céljából.

- Czigléczki G., Mezei T., Pollner P., Horváth A., Banczerowski P. (2018) *Prognostic factors of surgical complications and overall survival of patients with metastatic spinal tumor* World Neurosurgery. 113:e20-e28. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.092
- Pollner P., Horváth A., Mezei T., Banczerowski P., Czigléczki G. (2018) *Analysis of four scoring systems for the prognosis of patients with metastasis of the vertebral column* World Neurosurgery. 112:e675-e682. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.124
- Mezei T., Horváth A., Pollner P., Czigléczki G., Banczerowski P. (2020) *Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy?* International Journal of Clinical Oncology, 25 (4):755-764. DOI:10.1007/s10147-019-01612-w

Felhasználói irodalom

[1.] Fisher, C.G. et al. (2010) *A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from the Spine Oncology Study Group.* Spine (Phila Pa 1976) 35 (22):E1221-1229. DOI:10.1097/BRS.0b013e3181e16au2

1. Melléklet Képernyőfotó rizikókalkulátorunk weboldaláról, egy emlőtumoros páciens pontozása esetén

11 Irodalomjegyzék

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018) Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 68 (6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, Gavin A, Visser O, Bray F (2018) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 103:356-387. doi:10.1016/j.ejca.2018.07.005
3. Bartels RH, van der Linden YM, van der Graaf WT (2008) Spinal extradural metastasis: review of current treatment options. *CA Cancer J Clin* 58 (4):245-259. doi:10.3322/CA.2007.0016
4. Choi D, Crockard A, Bungler C, Harms J, Kawahara N, Mazel C, Melcher R, Tomita K, Global Spine Tumor Study G (2010) Review of metastatic spine tumour classification and indications for surgery: the consensus statement of the Global Spine Tumour Study Group. *Eur Spine J* 19 (2):215-222. doi:10.1007/s00586-009-1252-x
5. Jacobs WB, Perrin RG (2001) Evaluation and treatment of spinal metastases: an overview. *Neurosurg Focus* 11 (6):e10
6. Ren G, Esposito M, Kang Y (2015) Bone metastasis and the metastatic niche. *J Mol Med (Berl)* 93 (11):1203-1212. doi:10.1007/s00109-015-1329-4
7. Roodman GD (2004) Mechanisms of bone metastasis. *N Engl J Med* 350 (16):1655-1664. doi:10.1056/NEJMra030831
8. Paget S (1989) The distribution of secondary growths in cancer of the breast. 1889. *Cancer Metastasis Rev* 8 (2):98-101

9. Kogure A, Kosaka N, Ochiya T (2019) Cross-talk between cancer cells and their neighbors via miRNA in extracellular vesicles: an emerging player in cancer metastasis. *J Biomed Sci* 26 (1):7. doi:10.1186/s12929-019-0500-6
10. Yin JJ, Pollock CB, Kelly K (2005) Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Res* 15 (1):57-62. doi:10.1038/sj.cr.7290266
11. Van Goethem JW, van den Hauwe L, Ozsarlak O, De Schepper AM, Parizel PM (2004) Spinal tumors. *Eur J Radiol* 50 (2):159-176. doi:10.1016/j.ejrad.2003.10.021
12. Harel R, Angelov L (2010) Spine metastases: current treatments and future directions. *Eur J Cancer* 46 (15):2696-2707. doi:10.1016/j.ejca.2010.04.025
13. Coleman RE (2001) Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27 (3):165-176. doi:10.1053/ctrv.2000.0210
14. Sciubba DM, Petteys RJ, Dekutoski MB, Fisher CG, Fehlings MG, Ondra SL, Rhines LD, Gokaslan ZL (2010) Diagnosis and management of metastatic spine disease. A review. *J Neurosurg Spine* 13 (1):94-108. doi:10.3171/2010.3.SPINE09202
15. Ecker RD, Endo T, Wetjen NM, Krauss WE (2005) Diagnosis and treatment of vertebral column metastases. *Mayo Clin Proc* 80 (9):1177-1186. doi:10.4065/80.9.1177
16. Ohlmann-Knafo S, Tarnoki AD, Tarnoki DL, Pickuth D (2015) MR Diagnosis of Bone Metastases at 1.5 T and 3 T: Can STIR Imaging Be Omitted? *Rofo* 187 (10):924-932. doi:10.1055/s-0035-1553207
17. Cook AM, Lau TN, Tomlinson MJ, Vaidya M, Wakeley CJ, Goddard P (1998) Magnetic resonance imaging of the whole spine in suspected malignant spinal cord compression: impact on management. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 10 (1):39-43. doi:10.1016/s0936-6555(98)80111-8

18. Jakubicek R, Chmelik J, Jan J, Ourednicek P, Lambert L, Gavelli G (2020) Learning-based vertebra localization and labeling in 3D CT data of possibly incomplete and pathological spines. *Comput Methods Programs Biomed* 183:105081. doi:10.1016/j.cmpb.2019.105081
19. Boussios S, Cooke D, Hayward C, Kanellos FS, Tsiouris AK, Chatziantoniou AA, Zakynthinakis-Kyriakou N, Karathanasi A (2018) Metastatic Spinal Cord Compression: Unraveling the Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Anticancer Res* 38 (9):4987-4997. doi:10.21873/anticancer.12817
20. D'Oronzo S, Coleman R, Brown J, Silvestris F (2019) Metastatic bone disease: Pathogenesis and therapeutic options: Up-date on bone metastasis management. *J Bone Oncol* 15:004-004. doi:10.1016/j.jbo.2018.10.004
21. Barzilai O, Fisher CG, Bilsky MH (2018) State of the Art Treatment of Spinal Metastatic Disease. *Neurosurgery* 82 (6):757-769. doi:10.1093/neuros/nyx567
22. Rades D, Blach M, Bremer M, Wildfang I, Karstens JH, 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 (5):1403-1408
23. Sheehan JP, Shaffrey CI, Schlesinger D, Williams BJ, Arlet V, Lerner J (2009) Radiosurgery in the treatment of spinal metastases: tumor control, survival, and quality of life after helical tomotherapy. *Neurosurgery* 65 (6):1052-1061; discussion 1061-1052. doi:10.1227/01.NEU.0000359315.20268.73
24. Glicksman RM, Tjong MC, Neves-Junior WFP, Spratt DE, Chua KLM, Mansouri A, Chua MLK, Berlin A, Winter JD, Dahele M, Slotman BJ, Bilsky M, Shultz DB, Maldaun M, Szerlip N, Lo SS, Yamada Y, Vera-Badillo FE, Marta GN, Moraes FY (2020) Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Management of Spinal Metastases: A Review. *JAMA Oncol* 6 (4):567-577. doi:10.1001/jamaoncol.2019.5351

25. Barr JD, Barr MS, Lemley TJ, McCann RM (2000) Percutaneous vertebroplasty for pain relief and spinal stabilization. *Spine (Phila Pa 1976)* 25 (8):923-928. doi:10.1097/00007632-200004150-00005
26. Kumar N, Tan B, Zaw AS, Khine HE, Maharajan K, Lau LL, Rajendran PC, Gopinathan A (2016) The role of preoperative vascular embolization in surgery for metastatic spinal tumours. *Eur Spine J* 25 (12):3962-3970. doi:10.1007/s00586-016-4494-4
27. Kato S, Murakami H, Minami T, Demura S, Yoshioka K, Matsui O, Tsuchiya H (2012) Preoperative embolization significantly decreases intraoperative blood loss during palliative surgery for spinal metastasis. *Orthopedics* 35 (9):e1389-1395. doi:10.3928/01477447-20120822-27
28. Liu JK, Apfelbaum RI, Chiles BW, 3rd, Schmidt MH (2003) Cervical spinal metastasis: anterior reconstruction and stabilization techniques after tumor resection. *Neurosurg Focus* 15 (5):E2
29. Cohen ZR, Fourney DR, Gokaslan ZL, Walsh GL, Rhines LD (2004) Anterior stabilization of the upper thoracic spine via an "interaortocaval subinnominate window": case report and description of operative technique. *J Spinal Disord Tech* 17 (6):543-548. doi:10.1097/01.bsd.0000117541.10843.c9
30. Molina C, Goodwin CR, Abu-Bonsrah N, Elder BD, De la Garza Ramos R, Sciubba DM (2016) Posterior approaches for symptomatic metastatic spinal cord compression. *Neurosurg Focus* 41 (2):E11. doi:10.3171/2016.5.FOCUS16129
31. 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 (5):1412-1422. doi:10.1016/j.wneu.2015.06.072

32. Pascal-Moussellard H, Broc G, Pointillart V, Simeon F, Vital JM, Senegas J (1998) Complications of vertebral metastasis surgery. *Eur Spine J* 7 (6):438-444
33. Kumar S, van Popta D, Rodrigues-Pinto R, Stephenson J, Mohammad S, Siddique I, Verma RR (2015) Risk factors for wound infection in surgery for spinal metastasis. *Eur Spine J* 24 (3):528-532. doi:10.1007/s00586-013-3127-4
34. Greenberg MS. *Handbook of Neurosurgery (Eighth Edition)*. Thieme, New York, 2016: 814-822.
35. Tokuhashi Y, Uei H, Oshima M, Ajiro Y (2014) Scoring system for prediction of metastatic spine tumor prognosis. *World J Orthop* 5 (3):262-271. doi:10.5312/wjo.v5.i3.262
36. Tokuhashi Y, Uei H, Oshima M (2017) Classification and scoring systems for metastatic spine tumors: a literature review. *Spine Surg Relat Res* 1 (2):44-55. doi:10.22603/ssrr.1.2016-0021
37. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Toriyama S, Kawano H, Ohsaka S (1990) Scoring system for the preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 15 (11):1110-1113
38. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Kawano H, Sano S (1994) [The indication of operative procedure for a metastatic spine tumor: a scoring system for the preoperative evaluation of the prognosis]. *Nihon Seikeigeka Gakkai Zasshi* 68 (5):379-389
39. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J (2005) A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 30 (19):2186-2191
40. Tokuhashi Y, Ajiro Y, Umezawa N (2009) Outcome of treatment for spinal metastases using scoring system for preoperative evaluation of prognosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 34 (1):69-73. doi:10.1097/BRS.0b013e3181913f19

41. Enkaoua EA, 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 (Phila Pa 1976)* 22 (19):2293-2298. doi:10.1097/00007632-199710010-00020
42. 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 (Phila Pa 1976)* 30 (19):2222-2226. doi:10.1097/01.brs.0000181055.10977.5b
43. Hernandez-Fernandez A, Velez R, Lersundi-Artamendi A, Pellise F (2012) External validity of the Tokuhashi score in patients with vertebral metastasis. *J Cancer Res Clin Oncol* 138 (9):1493-1500. doi:10.1007/s00432-012-1222-2
44. Majeed H, Kumar S, Bommireddy R, Klezl Z, Calthorpe D (2012) Accuracy of prognostic scores in decision making and predicting outcomes in metastatic spine disease. *Ann R Coll Surg Engl* 94 (1):28-33. doi:10.1308/003588412X13171221498424
45. Tabouret E, Cauvin C, Fuentes S, Esterni B, Adetchessi T, Salem N, Madroszyk A, Goncalves A, Casalonga F, Gravis G (2015) Reassessment of scoring systems and prognostic factors for metastatic spinal cord compression. *Spine J* 15 (5):944-950. doi:10.1016/j.spinee.2013.06.036
46. Quraishi NA, Manoharan SR, Arealis G, Khurana A, Elsayed S, Edwards KL, Boszczyk BM (2013) Accuracy of the revised Tokuhashi score in predicting survival in patients with metastatic spinal cord compression (MSCC). *Eur Spine J* 22 Suppl 1:S21-26. doi:10.1007/s00586-012-2649-5
47. Pointillart V, Vital JM, Salmi R, Diallo A, Quan GM (2011) Survival prognostic factors and clinical outcomes in patients with spinal metastases. *J Cancer Res Clin Oncol* 137 (5):849-856. doi:10.1007/s00432-010-0946-0

48. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T (2001) Surgical strategy for spinal metastases. *Spine (Phila Pa 1976)* 26 (3):298-306
49. 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 (Phila Pa 1976)* 38 (17):E1090-1095. doi:10.1097/BRS.0b013e3182983bf8
50. Cho DC, Sung JK (2009) Palliative surgery for metastatic thoracic and lumbar tumors using posterolateral transpedicular approach with posterior instrumentation. *Surg Neurol* 71 (4):424-433. doi:10.1016/j.surneu.2008.02.049
51. Papastefanou S, Alpantaki K, Akra G, Katonis P (2012) Predictive value of Tokuehashi and Tomita scores in patients with metastatic spine disease. *Acta Orthop Traumatol Turc* 46 (1):50-56
52. Aoude A, Amiot LP (2014) A comparison of the modified Tokuehashi and Tomita scores in determining prognosis for patients afflicted with spinal metastasis. *Can J Surg* 57 (3):188-193
53. van der Linden YM, Dijkstra SP, Vonk EJ, Marijnen CA, Leer JW, Dutch Bone Metastasis Study G (2005) Prediction of survival in patients with metastases in the spinal column: results based on a randomized trial of radiotherapy. *Cancer* 103 (2):320-328. doi:10.1002/cncr.20756
54. Bauer HC, Wedin R (1995) Survival after surgery for spinal and extremity metastases. Prognostication in 241 patients. *Acta Orthop Scand* 66 (2):143-146
55. 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. *Eur Spine J* 17 (11):1488-1495. doi:10.1007/s00586-008-0763-1

56. 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 (Phila Pa 1976)* 36 (23):1977-1986. doi:10.1097/BRS.0b013e3182011f84
57. Katagiri H, Takahashi M, Wakai K, Sugiura H, Kataoka T, Nakanishi K (2005) Prognostic factors and a scoring system for patients with skeletal metastasis. *J Bone Joint Surg Br* 87 (5):698-703. doi:10.1302/0301-620X.87B5.15185
58. Rades D, Dunst J, Schild SE (2008) The first score predicting overall survival in patients with metastatic spinal cord compression. *Cancer* 112 (1):157-161. doi:10.1002/cncr.23150
59. Rades D, Douglas S, Veninga T, Stalpers LJ, Hoskin PJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Basic H, Dunst J, Schild SE (2010) Validation and simplification of a score predicting survival in patients irradiated for metastatic spinal cord compression. *Cancer* 116 (15):3670-3673. doi:10.1002/cncr.25223
60. Rades D, Douglas S, Schild SE (2013) A validated survival score for breast cancer patients with metastatic spinal cord compression. *Strahlenther Onkol* 189 (1):41-46. doi:10.1007/s00066-012-0230-0
61. Rades D, Douglas S, Veninga T, Bajrovic A, Stalpers LJ, Hoskin PJ, Rudat V, Schild SE (2012) A survival score for patients with metastatic spinal cord compression from prostate cancer. *Strahlenther Onkol* 188 (9):802-806. doi:10.1007/s00066-012-0106-3
62. Douglas S, Schild SE, Rades D (2012) Metastatic spinal cord compression in patients with cancer of unknown primary. Estimating the survival prognosis with a validated score. *Strahlenther Onkol* 188 (11):1048-1051. doi:10.1007/s00066-012-0130-3
63. Karhade AV, Shin JH, Schwab JH (2019) Prognostic models for spinal metastatic disease: evolution of methodologies, limitations, and future opportunities. *Ann Transl Med* 7 (10):219. doi:10.21037/atm.2019.04.87

64. Pennington Z, Ehresman J, Cottrill E, Lubelski D, Lehner K, Feghali J, Ahmed AK, Schilling A, Sciubba DM (2020) To operate, or not to operate? Narrative review of the role of survival predictors in patient selection for operative management of patients with metastatic spine disease. *J Neurosurg Spine*:1-15. doi:10.3171/2020.6.SPINE20707
65. 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 Med* 3 (5):1359-1367. doi:10.1002/cam4.292
66. Paulino Pereira NR, Janssen SJ, van Dijk E, Harris MB, Hornicek FJ, Ferrone ML, Schwab JH (2016) Development of a Prognostic Survival Algorithm for Patients with Metastatic Spine Disease. *J Bone Joint Surg Am* 98 (21):1767-1776. doi:10.2106/JBJS.15.00975
67. Paulino Pereira NR, McLaughlin L, Janssen SJ, van Dijk CN, Bramer JAM, Laufer I, Bilsky MH, Schwab JH (2017) The SORG nomogram accurately predicts 3- and 12-months survival for operable spine metastatic disease: External validation. *J Surg Oncol* 115 (8):1019-1027. doi:10.1002/jso.24620
68. Karhade AV, Thio Q, Ogink PT, Bono CM, Ferrone ML, Oh KS, Saylor PJ, Schoenfeld AJ, Shin JH, Harris MB, Schwab JH (2019) Predicting 90-Day and 1-Year Mortality in Spinal Metastatic Disease: Development and Internal Validation. *Neurosurgery* 85 (4):E671-E681. doi:10.1093/neuros/nyz070
69. Pennington Z, Sciubba DM (2019) Commentary: Predicting 90-Day and 1-Year Mortality in Spinal Metastatic Disease: Development and Internal Validation. *Neurosurgery* 85 (4):E682-E683. doi:10.1093/neuros/nyz158
70. Zhou ZR, Wang WW, Li Y, Jin KR, Wang XY, Wang ZW, Chen YS, Wang SJ, Hu J, Zhang HN, Huang P, Zhao GZ, Chen XX, Li B, Zhang TS (2019) In-depth mining of clinical data: the construction of clinical prediction model with R. *Ann Transl Med* 7 (23):796. doi:10.21037/atm.2019.08.63

71. Hidalgo CA, Blumm N, Barabasi AL, Christakis NA (2009) A dynamic network approach for the study of human phenotypes. *PLoS Comput Biol* 5 (4):e1000353. doi:10.1371/journal.pcbi.1000353
72. Choi D, Pavlou M, Omar R, Arts M, Balabaud L, Buchowski JM, Bunger C, Chung CK, Coppes MH, Depreitere B, Fehlings MG, Kawahara N, Lee CS, Leung Y, Martin-Benloch JA, Massicotte EM, Mazel C, Meyer B, Oner FC, Peul W, Quraishi N, Tokuhashi Y, Tomita K, Ulbricht C, Verlaan JJ, Wang M, Crockard HA (2019) A novel risk calculator to predict outcome after surgery for symptomatic spinal metastases; use of a large prospective patient database to personalise surgical management. *Eur J Cancer* 107:28-36. doi:10.1016/j.ejca.2018.11.011
73. Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ (2011) On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med* 30 (10):1105-1117. doi:10.1002/sim.4154
74. Pencina MJ, D'Agostino RB, Sr., Steyerberg EW (2011) Extensions of net reclassification improvement calculations to measure usefulness of new biomarkers. *Stat Med* 30 (1):11-21. doi:10.1002/sim.4085
75. Uno H, Tian L, Cai T, Kohane IS, Wei LJ (2013) A unified inference procedure for a class of measures to assess improvement in risk prediction systems with survival data. *Stat Med* 32 (14):2430-2442. doi:10.1002/sim.5647
76. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A (2016) Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends--An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 25 (1):16-27. doi:10.1158/1055-9965.EPI-15-0578
77. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A (2021) Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 71 (1):7-33. doi:10.3322/caac.21654
78. Eccles SA, Welch DR (2007) Metastasis: recent discoveries and novel treatment strategies. *Lancet* 369 (9574):1742-1757. doi:10.1016/S0140-6736(07)60781-8

79. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH (2018) Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer* 18 (1):44. doi:10.1186/s12885-017-3922-0
80. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, Belanger K, Brandes AA, Marosi C, Bogdahn U, Curschmann J, Janzer RC, Ludwin SK, Gorlia T, Allgeier A, Lacombe D, Cairncross JG, Eisenhauer E, Mirimanoff RO, European Organisation for R, Treatment of Cancer Brain T, Radiotherapy G, National Cancer Institute of Canada Clinical Trials G (2005) Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 352 (10):987-996. doi:10.1056/NEJMoa043330
81. Rades D, Conde-Moreno AJ, Cacicedo J, Veninga T, Segedin B, Stanic K, Schild SE (2018) A scoring system to predict local progression-free survival in patients irradiated with 20 Gy in 5 fractions for malignant spinal cord compression. *Radiat Oncol* 13 (1):257. doi:10.1186/s13014-018-1203-y
82. da Silva GT, Bergmann A, Thuler LCS (2017) Impact of Symptomatic Metastatic Spinal Cord Compression on Survival of Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer. *World Neurosurg* 108:698-704. doi:10.1016/j.wneu.2017.09.079
83. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, Payne R, Saris S, Kryscio RJ, 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 (9486):643-648. doi:10.1016/S0140-6736(05)66954-1
84. Lau D, Leach MR, Than KD, Ziewacz J, La Marca F, Park P (2013) Independent predictors of complication following surgery for spinal metastasis. *Eur Spine J* 22 (6):1402-1407. doi:10.1007/s00586-013-2706-8
85. Tarawneh AM, Pasku D, Quraishi NA (2020) Surgical complications and re-operation rates in spinal metastases surgery: a systematic review. *Eur Spine J*. doi:10.1007/s00586-020-06647-6

86. Barber PA, Demchuk AM, Zhang J, Buchan AM (2000) Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. *Lancet* 355 (9216):1670-1674. doi:10.1016/s0140-6736(00)02237-6
87. Marais LC, Bertie J, Rodseth R, Sartorius B, Ferreira N (2015) Pre-treatment serum lactate dehydrogenase and alkaline phosphatase as predictors of metastases in extremity osteosarcoma. *J Bone Oncol* 4 (3):80-84. doi:10.1016/j.jbo.2015.09.002
88. Deme D, Telekes A (2017) [Prognostic importance of lactate dehydrogenase (LDH) in oncology]. *Orv Hetil* 158 (50):1977-1988. doi:10.1556/650.2017.30890
89. 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 (4):483-488. doi:10.1016/j.otsr.2015.03.007
90. Amelot A, Balabaud L, Choi D, Fox Z, Crockard HA, Albert T, Arts CM, Buchowski JM, Bungler C, Chung CK, Coppes MH, Depreitere B, Fehlings MG, Harrop J, Kawahara N, Kim ES, Lee CS, Leung Y, Liu ZJ, Martin-Benlloch JA, Massicotte EM, Meyer B, Oner FC, Peul W, Quraishi N, Tokuhashi Y, Tomita K, Ulbricht C, Verlaan JJ, Wang M, Mazel C (2015) Surgery for metastatic spine tumors in the elderly. Advanced age is not a contraindication to surgery! *Spine J*. doi:10.1016/j.spinee.2015.07.440
91. Lee BH, Kim TH, Chong HS, Moon ES, Park JO, Kim HS, Kim SH, Lee HM, Cho YJ, Kim KN, Moon SH (2013) Prognostic factor analysis in patients with metastatic spine disease depending on surgery and conservative treatment: review of 577 cases. *Ann Surg Oncol* 20 (1):40-46. doi:10.1245/s10434-012-2644-4
92. Luksanaprukha P, Buchowski JM, Hotchkiss W, Tongyai S, Wilatratsami S, Chotivichit A (2016) Prognostic factors in patients with spinal metastasis: a systematic review and meta-analysis. *Spine J*. doi:10.1016/j.spinee.2016.12.003

93. Switlyk MD, Kongsgaard U, Skjeldal S, Hald JK, Hole KH, Knutstad K, Zaikova O (2015) Prognostic factors in patients with symptomatic spinal metastases and normal neurological function. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 27 (4):213-221. doi:10.1016/j.clon.2015.01.002
94. Zhao C, Wang Y, Cai X, Xu W, Wang D, Wang T, Jia Q, Gong H, Sun H, Wu Z, Xiao J (2020) Prognostic Significance of a Novel Score Model Based on Preoperative Indicators in Patients with Breast Cancer Spine Metastases (BCSM). *Cancer Manag Res* 12:11501-11513. doi:10.2147/CMAR.S273785
95. Bollen L, Jacobs WCH, Van der Linden YM, Van der Hel O, Taal W, Dijkstra PDS (2018) A systematic review of prognostic factors predicting survival in patients with spinal bone metastases. *Eur Spine J* 27 (4):799-805. doi:10.1007/s00586-017-5320-3
96. Arbour KC, Riely GJ (2019) Systemic Therapy for Locally Advanced and Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA* 322 (8):764-774. doi:10.1001/jama.2019.11058
97. Luke JJ, Flaherty KT, Ribas A, Long GV (2017) Targeted agents and immunotherapies: optimizing outcomes in melanoma. *Nat Rev Clin Oncol* 14 (8):463-482. doi:10.1038/nrclinonc.2017.43
98. 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* (436):196-201
99. Rades D, Lange M, Veninga T, Stalpers LJ, Bajrovic A, Adamietz IA, Rudat V, Schild SE (2011) Final results of a prospective study comparing the local control of short-course and long-course radiotherapy for metastatic spinal cord compression. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 79 (2):524-530. doi:10.1016/j.ijrobp.2009.10.073
100. Chong S, Shin SH, Yoo H, Lee SH, Kim KJ, Jahng TA, Gwak HS (2012) Single-stage posterior decompression and stabilization for metastasis of the thoracic spine:

prognostic factors for functional outcome and patients' survival. *Spine J* 12 (12):1083-1092. doi:10.1016/j.spinee.2012.10.015

101. Rades D, Fehlaue F, Schulte R, Veninga T, Stalpers LJ, Basic H, Bajrovic A, Hoskin PJ, Tribius S, Wildfang I, Rudat V, Engenhardt-Cabilic R, Karstens JH, Alberti W, Dunst J, Schild SE (2006) Prognostic factors for local control and survival after radiotherapy of metastatic spinal cord compression. *J Clin Oncol* 24 (21):3388-3393. doi:10.1200/JCO.2005.05.0542

102. Barzilai O, Versteeg AL, Sahgal A, Rhines LD, Bilsky MH, Sciubba DM, Schuster JM, Weber MH, Pal Varga P, Boriani S, Bettgowda C, Fehlings MG, Yamada Y, Clarke MJ, Arnold PM, Gokaslan ZL, Fisher CG, Laufer I, The Ao Spine Knowledge Forum T (2019) Survival, local control, and health-related quality of life in patients with oligometastatic and polymetastatic spinal tumors: A multicenter, international study. *Cancer* 125 (5):770-778. doi:10.1002/cncr.31870

103. Yamashita T, Siemionow KB, Mroz TE, Podichetty V, Lieberman IH (2011) A prospective analysis of prognostic factors in patients with spinal metastases: use of the revised Tokuhashi score. *Spine (Phila Pa 1976)* 36 (11):910-917. doi:10.1097/BRS.0b013e3181e56ec1

104. 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 (Phila Pa 1976)* 36 (12):983-989. doi:10.1097/BRS.0b013e3181e8f7f8

105. Bollen L, Wibmer C, Van der Linden YM, Pondaag W, Fiocco M, Peul WC, Marijnen CA, Nelissen RG, Leithner A, Dijkstra SP (2016) Predictive Value of Six Prognostic Scoring Systems for Spinal Bone Metastases: An Analysis Based on 1379 Patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 41 (3):E155-162. doi:10.1097/BRS.0000000000001192

106. 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. doi:10.1016/j.wneu.2018.01.124

107. Oliveira MF, Barros Bde A, Rotta JM, Botelho RV (2013) Tokuhashi Scoring System has limited applicability in the majority of patients with spinal cord compression secondary to vertebral metastasis. *Arq Neuropsiquiatr* 71 (10):798-801. doi:10.1590/0004-282X20130125

108. Pelegrini de Almeida L, Vidaletti T, Martins de Lima Cecchini A, Sfreddo E, Martins de Lima Cecchini F, Falavigna A (2018) Reliability of Tokuhashi Score to Predict Prognosis: Comparison of 117 Patients. *World Neurosurg* 111:e1-e6. doi:10.1016/j.wneu.2017.11.033

109. Choi D, Ricciardi F, Arts M, Buchowski JM, Bungler C, Chung CK, Coppes M, Depreitere B, Fehlings M, Kawahara N, Leung Y, Martin-Benloch A, Massicotte E, Mazel C, Meyer B, Oner C, Peul W, Quraishi N, Tokuhashi Y, Tomita K, Ulbricht C, Verlaan JJ, Wang M, Crockard A (2018) Prediction Accuracy of Common Prognostic Scoring Systems for Metastatic Spine Disease: Results of a Prospective International Multicentre Study of 1469 Patients. *Spine (Phila Pa 1976)* 43 (23):1678-1684. doi:10.1097/BRS.0000000000002576

110. Uei H, Tokuhashi Y (2018) Prognostic factors in patients with metastatic spine tumors derived from lung cancer-a novel scoring system for predicting life expectancy. *World J Surg Oncol* 16 (1):131. doi:10.1186/s12957-018-1439-x

111. Cai Z, Tang X, Yang R, Yan T, Guo W (2019) Modified score based on revised Tokuhashi score is needed for the determination of surgical intervention in patients with lung cancer metastases to the spine. *World J Surg Oncol* 17 (1):194. doi:10.1186/s12957-019-1738-x

112. Tang Y, Qu J, Wu J, Liu H, Chu T, Xiao J, Zhou Y (2016) Effect of Surgery on Quality of Life of Patients with Spinal Metastasis from Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Bone Joint Surg Am* 98 (5):396-402. doi:10.2106/JBJS.O.00629
113. Miyazaki S, Kakutani K, Sakai Y, Ejima Y, Maeno K, Takada T, Yurube T, Terashima Y, Ito M, Kakiuchi Y, Takeoka Y, Hara H, Kawamoto T, Sakashita A, Okada T, Kiyota N, Kizawa Y, Sasaki R, Akisue T, Minami H, Kuroda R, Nishida K (2017) Quality of life and cost-utility of surgical treatment for patients with spinal metastases: prospective cohort study. *Int Orthop* 41 (6):1265-1271. doi:10.1007/s00264-017-3463-9
114. de Ruyter GC, Nogarede CO, Wolfs JF, Arts MP (2017) Quality of life after different surgical procedures for the treatment of spinal metastases: results of a single-center prospective case series. *Neurosurg Focus* 42 (1):E17. doi:10.3171/2016.6.FOCUS16150
115. Rao PJ, Thayaparan GK, Fairhall JM, Mobbs RJ (2014) Minimally invasive percutaneous fixation techniques for metastatic spinal disease. *Orthop Surg* 6 (3):187-195. doi:10.1111/os.12114
116. Barzilai O, McLaughlin L, Amato MK, Reiner AS, Ogilvie SQ, Lis E, Yamada Y, Bilsky MH, Laufer I (2018) Minimal Access Surgery for Spinal Metastases: Prospective Evaluation of a Treatment Algorithm Using Patient-Reported Outcomes. *World Neurosurg* 120:e889-e901. doi:10.1016/j.wneu.2018.08.182
117. Banczerowski P, Czigleccki G, Papp Z, Veres R, Rappaport HZ, Vajda J (2015) Minimally invasive spine surgery: systematic review. *Neurosurg Rev* 38 (1):11-26; discussion 26. doi:10.1007/s10143-014-0565-3
118. Fisher CG, DiPaola CP, Ryken TC, Bilsky MH, Shaffrey CI, Berven SH, Harrop JS, Fehlings MG, Boriani S, Chou D, Schmidt MH, Polly DW, Biagini R, Burch S, Dekutoski MB, Ganju A, Gerszten PC, Gokaslan ZL, Groff MW, Liebsch NJ, Mendel E, Okuno SH, Patel S, Rhines LD, Rose PS, Sciubba DM, Sundaresan N, Tomita K, Varga PP, Vialle LR, Vrionis FD, Yamada Y, Fourney DR (2010) A novel classification system for spinal instability in neoplastic disease: an evidence-based approach and expert consensus from

the Spine Oncology Study Group. *Spine (Phila Pa 1976)* 35 (22):E1221-1229. doi:10.1097/BRS.0b013e3181e16ae2

119. Fox S, Spiess M, Hnenny L, Fourney DR (2017) Spinal Instability Neoplastic Score (SINS): Reliability Among Spine Fellows and Resident Physicians in Orthopedic Surgery and Neurosurgery. *Global Spine J* 7 (8):744-748. doi:10.1177/2192568217697691

120. Pennington Z, Ahmed AK, Westbrook EM, Cottrill E, Lubelski D, Goodwin ML, Sciubba DM (2019) SINS Score and Stability: Evaluating the Need for Stabilization Within the Uncertain Category. *World Neurosurg* 128:e1034-e1047. doi:10.1016/j.wneu.2019.05.067

121. Pennington Z, Ahmed AK, Cottrill E, Westbrook EM, Goodwin ML, Sciubba DM (2019) Intra- and interobserver reliability of the Spinal Instability Neoplastic Score system for instability in spine metastases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Transl Med* 7 (10):218. doi:10.21037/atm.2019.01.65

122. Ebadi M, Martin L, Ghosh S, Field CJ, Lehner R, Baracos VE, Mazurak VC (2017) Subcutaneous adiposity is an independent predictor of mortality in cancer patients. *Br J Cancer* 117 (1):148-155. doi:10.1038/bjc.2017.149

123. Caan BJ, Cespedes Feliciano EM, Prado CM, Alexeeff S, Kroenke CH, Bradshaw P, Quesenberry CP, Weltzien EK, Castillo AL, Olobatuyi TA, Chen WY (2018) Association of Muscle and Adiposity Measured by Computed Tomography With Survival in Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. *JAMA Oncol.* doi:10.1001/jamaoncol.2018.0137

124. Pietilainen KH, Kaye S, Karmi A, Suojanen L, Rissanen A, Virtanen KA (2013) Agreement of bioelectrical impedance with dual-energy X-ray absorptiometry and MRI to estimate changes in body fat, skeletal muscle and visceral fat during a 12-month weight loss intervention. *Br J Nutr* 109 (10):1910-1916. doi:10.1017/S0007114512003698

12 Saját publikációk

12.1 A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

1. Czigléczi G, **Mezei T**, Pollner P, Horváth A, Banczerowski P
Prognostic factors of surgical complications and overall survival of patients with metastatic spinal tumor
World Neurosurgery, 113:e20-e28. (2018)
doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.092
IF: 1,723
2. Pollner P*, Horváth A*, **Mezei T**, Banczerowski P, Czigléczi G
Analysis of four scoring systems for the prognosis of patients with metastasis of the vertebral column
World Neurosurgery, 112:e675-e682. (2018)
doi: 10.1016/j.wneu.2018.01.124
IF: 1,723
3. **Mezei T**, Horváth A, Pollner P, Czigléczi G, Banczerowski P
Research on the predicting power of the revised Tokuhashi system: how much time can surgery give to patients with short life expectancy?
International Journal of Clinical Oncology, 25 (4):755-764. (2020)
doi: 10.1007/s10147-019-01612-w
IF: 3,402
4. **Mezei T**, Baskay J, Pollner P, Horváth A, Nagy Z, Czigléczi G, Banczerowski P
[New, innovative prognosis calculator for patients with metastatic spinal tumors].
Ideggyógyászati Szemle, 75 (3-04):117-127. (2022)
doi: 10.18071/isz.75.0117
IF: 0,427

12.2 A disszertációhoz kapcsolódó előadások, poszterek

1. Czigléczi G, **Mezei T**, Padányi Cs, Papp Z, Banczerowski P
A gerincmetasztázisok sebészi kezelésének prognózisát befolyásoló tényezők átfogó vizsgálata: 385 beteg elemzése.
A Magyar Idegsebészeti Társaság és a Magyar Neuroonkológiai Társaság 2016. évi Kongresszusa. A haladás iránya az idegsebészetben, Miskolc-Lillafüred, 2016, Abstract füzet pp 49, 2016
2. Czigléczi G, **Mezei T**, Padányi Cs, Papp Z, Banczerowski P
Prognostic Factors Of Surgical Outcome In Spinal Metastases - Overview Of 385 Cases.
AANS Annual Scientific Meeting, Los Angeles, 2017 April 22–26.
3. **Mezei T**, Pollner P, Czigléczi G, Banczerowski P, Horváth A
Áttétes gerincdaganattal rendelkező páciensek műtéti indikációinak vizsgálata
Magyar Onkológia, Vol. 61 Suppl.1 pp 34, 2017. november (*idézhető absztrakt*)
4. **Mezei T**, Pollner P, Czigléczi G, Horváth A, Banczerowski P
Prognosztikai rendszerek vizsgálata, használhatósága áttétes gerincdaganattal rendelkező pácienseknél.
Magyar Onkológia, Vol.61 Suppl.1 pp 66, 2017. november (*idézhető absztrakt*)
5. Banczerowski P, **Mezei T**, Padányi Cs, Papp Z, Czigléczi G
Prognostic Factors Of Surgical Outcome In Spinal Metastases - Overview Of 385 Cases.
Indo-Japan Neurosurgical Meeting, Secunderabad, 2018 March 3-4.
6. Banczerowski P, Pollner P, Horváth A, **Mezei T**, Czigléczi G
Prognostic Factors Of Surgical Outcome In Spinal Metastases - Overview Of 337 Cases.
7th Annual Meeting, Walter E. Dandy Neurosurgical Society, Cabo San Lucas, Mexico, 10.12-10.14. 2018.

7. Czigléczi G, **Mezei T**, Horváth A, Pollner P, Banczerowski P
Gerincáttétes betegek túlélését befolyásoló prognosztikai faktorok átfogó vizsgálata.
A Magyar Idegsebészeti Társaság és a Magyar Neuroonkológiai Társaság közös kongresszusa, Pécs, 2018. május 10-12.
8. **Mezei T**, Czigléczi G, Horváth A, Pollner P, Banczerowski P
Gerincmetasztázissal kezelt betegek prognózisát meghatározó score rendszerek vizsgálata.
A Magyar Idegsebészeti Társaság és a Magyar Neuroonkológiai Társaság közös kongresszusa, Pécs, 2018. május 10-12.
9. Banczerowski P, Pollner P, Horváth A, **Mezei T**, Czigléczi G
Prognostic Factors Of Surgical Outcome In Spinal Metastases - Overview Of 337 Cases.
5th International Conference on Spine and Spinal disorders, April 22-23, 2019, Rome, Italy
10. Banczerowski P, Pollner P, Horváth A, **Mezei T**, Czigléczi G
Prognostic factors of surgical outcome in spinal metastases - overview of 337 cases.
33rd Annual Congress Hellenic Neurosurgical Society, 4th Congress SeENS South East Europe Neurosurgical Society, e-poster P13, abstract book pp.37. 2019, Thessaloniki, Greece
11. **Mezei T**, Horvath A, Pollner P, Czigleczi G, Banczerowski P
Research On The Predicting Power Of The Revised Tokuhashi System – How Much Time Can Give Surgery To Short Life Expectancy Patients? Analysis Of 329 Patients.
AANS Annual Scientific Meeting 2020, Boston, P 2662.
12. **Mezei T**, Pollner P, Nagy Z, Czigléczi G, Banczerowski P, Horváth A
Predikációs rendszer fejlesztése gerincáttétes betegek számára
Magyar Onkológia, Vol.65 Suppl.1 pp 42, 2021. november (*idézhető absztrakt*)

12.3 A disszertációtól független közlemények

1. **Mezei T**, Hajdu M, Czigléczi G, Lotz G, Kocsis J, Kulka J, Horváth A
Sterile, abscess-like cerebral lesion during trastuzumab therapy after HER2 status switch in a triple negative breast cancer patient: a case report and literature review
BMC Cancer, 20 (1):615 (2020)
doi: 10.1186/s12885-020-07114-7
IF: 4,430
2. **Mezei T**, Mészáros D, Pollner P, Bagó A, Fedorcsák I, Banczerowski P, Sipos L
[Supplementary valproate therapy for glioma patients. An alternative opportunity to enhance the efficiency of radio-chemotherapy]
Orvosi Hetilap, 2021; 162(24): 960–967. (2021)
doi: 10.1556/650.2021.32110
IF: 0,540

12.4 A disszertációtól független előadások, poszterek

1. Banczerowski P, Slowik F, Czigléczi G, **Mezei T**, Simó M, Benoist Gy
Primary intramedullary glioblastoma multiforme of the spinal cord: The uncommon disease - 55 years of experience.
XXII World Congress of Neurology, Santiago, Chile, 2015
2. Banczerowski P, Czigléczi G, **Mezei T**, Benoist Gy, Veres R
Primary intramedullary glioblastoma multiforme of the spinal cord: The uncommon disease - 55 years of experience
World Spine 7, Gurgaon, India, 2016
3. Banczerowski P, Czigléczi G, **Mezei T**, Benoist Gy, Simó M, Veres R
Primary intramedullary glioblastoma multiforme of the spinal cord: The uncommon disease
Annual Scientific Meeting of the Neurosurgical Society of Australasia, Sydney, Australia, 2016, Abstract book pp 52, 2016

4. **Mezei T**, Czegléczki G, Hajdú M, Horváth A
Tripla negatív, agyi metasztázissal rendelkező emlőrákos beteg HER-2 fenotípusváltást követő trastuzumab terápia okozta szeronegatív tályogszerű elváltozása
A Magyar Idegsebészeti Társaság és a Magyar Neuroonkológiai Társaság közös kongresszusa, Pécs, 2018. május 10-12.

5. **Mezei T**, Czegléczki G, Hajdu M, Kulka J, Horváth A
Agyi metasztatektómián átesett emlőrákos beteg HER-2 fenotípusváltást követő immunterápia okozta steril, tályogszerű elváltozása
Fiatal Onkológusok Szekciójának (FIOSZ) VII. Konferenciája, Budapest, Országos Onkológiai Intézet, 2018. szeptember 14., Absztrakt füzet pp 20, 2018. szeptember

6. Banczerowski P, **Mezei T**, Czegléczki G, Várallyay P, Szikora I
Progressive Foix-Alajouanine syndrome in case of tethered cord patient with complex spinal developmental disease
5th Annual Meeting of Serbian Neurosurgical Society, SNSS Annual Meeting 2019 with international participation, Neurovascular supersessions: Exo? Endo? Hybrid? Quo vadis? Joint Venture with EANS Section for Vascular Neurosurgery, Hungarian Neurosurgical Society and Japan Neurosurgical Society, Section for Vascular Neurosurgery. Joint Meeting with Southeast Europe Neurosurgical Society and WFNS Cerebrovascular Diseases & Therapy Committee. Kragujevac, Serbia, 24.10.2019-27.10.2019. Abstract book pp.179

7. **Mezei T**, Mészáros D, Pollner P, Bagó A, Fedorcsák I, Banczerowski P, Sipos L
Szupratentoriális gliomás betegek valproátterápiájának hatása a túlélésre – szupportív lehetőség radio-kemoterápia esetén?
Magyar Onkológia, Vol.65 Suppl.1 pp 42, 2021. november *(idézhető absztrakt)*

13 Köszönetnyilvánítás

Banczerowski Péter professzor úrnak köszönöm, hogy bevezetett a klinikai kutatás alapjaiba, hálás vagyok, hogy szakorvosképzésem mellett mindvégig támogatta kutatói ambíciómat. *Pollner Péter* doktornak köszönöm, hogy precizításra tanított, hogy gondolkodásmódja által egy egészen más aspektusból szemlélhettem a klinikai tudományos munkát. Szakmai és baráti jellegű tanácsai nagyban hozzájárultak a munkám sikeréhez. Ha lehetett volna harmadik témavezetőm, az mindenképp *Horváth Anna* doktornő lett volna, aki kutatásom onkológiai hátterét biztosította. Köszönöm az ötleteit, és hogy láthattam milyen szenvedéllyel végzi gyógyító munkáját. Köszönöm *Jankus Katalinnak*, az Idegsebészeti Tanszék munkatársának az adminisztratív munkában nyújtott segítségét. Köszönöm kollégáimnak, *Dr. Czigléczi Gábornak* és *Dr. Nagy Zoltánnak* az adatbázis elkészítésében nyújtott segítségüket. Köszönöm *Báskay Jánosnak* a statisztikai munka során nyújtott értékes tanácsait és segítségét. Köszönettel tartozom továbbá *Nagy Gábor* és *Sipos László* főorvos uraknak, hogy tanácsaikkal segítették munkámat.

A beteganyagunk halálozási adatainak rendelkezésünkre bocsátásért köszönettel tartozom a Nemzeti Rákregiszter munkatársainak és *Kenessey István főorvos úrnak*.

Végezetül szeretnék köszönetet mondani *feleségemnek, gyermekeimnek, szüleimnek és húgomnak*, hogy végig bátorítottak, támogattak és elviseltek azon a hosszú úton, ami a disszertációm elkészüléséhez vezetett. Mindvégig biztosították és biztosítják azt a hátteret, ami munkám végzéséhez szükséges. Ezért nem tudok elégszer köszönetet mondani és elég hálás lenni, így ezt a dolgot nekik ajánlom.

14 Támogatás

Ezt a kutatást a Semmelweis Egyetem Doktori Iskolája támogatta. A tanulmány a „Kiegészítő Kutatási Kiválósági Ösztöndíj” és az ahhoz kapcsolódó „Rendszeres PhD Fokozatszerzési Kiválósági Ösztöndíj” EFOP-3.6.3-VEKOP-16-2017-00009 számú támogatás keretén belül készült el.

A kutatást részben az Innovációs és Technológiai Minisztérium Tématerületi Kiválósági Programja (2020-4.1.1.-TKP2020) támogatta, a Semmelweis Egyetem Digitális Biomarker tématerületi programja keretében.