

Kolorektális eredetű májattétek preoperatív kemoterápiás kezelést követő reszekciós eredményeinek klinikai vizsgálata

Doktori tézisek

Dr. Dede Kristóf

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Programvezető: Dr. Somogyi Anikó, DSc., egyetemi tanár
Konzulensek: Dr. Jakab Ferenc, DSc., egyetemi tanár
Dr. Bursics Attila Ph.D., osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Kóbori László, egyetemi tanár
Dr. Bodoky György, egyetemi magántanár
osztályvezető főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Harsányi László, intézetvezető egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Lengyel Gabriella, med.habil., egyetemi docens
Dr. Benkő Tamás, Ph.D., főorvos

Budapest
2014

1 Bevezetés

A kolorektális eredetű májástétek (CRCLM) kezelésének egyetlen potenciálisan kuratív terápiája a sebészi reszekció. A preoperatív alkalmazott kemoterápiás kezelés több ponton kapcsolódhat bele a kezelési algoritmusba. Emelni lehet a reszekábilis betegek számát, javítani lehet a rossz prognózisú betegek sikeres kezelésének esélyét.

A kolorektális eredetű májástétes betegek sebészeti szempontból három csoportba sorolhatóak. A könnyen reszekálható, alacsony kiújulási kockázatú betegeknél azonnali sebészeti megoldás javasolt. Az un. borderline, azaz potenciálisan reszekábilis betegeknél preoperatív kemoterápiás kezelés, majd reszekció és sz.e. adjuváns kezelés javasolt. Az irreszekábilis betegeknél a kemoterápia esélyt adhat a reszekcióra jó válaszadás esetén.

A neoadjuváns kezelés során többféle kemoterápiás gyógyszer alkalmazható. Manapság a tisztán citotoxikus kezelés mellett a célzott biológiai kezelésekkel történő különböző kombinációkat alkalmazzák a leggyakrabban.

A perioperatív kemoterápiás kezelés mindazonáltal számos új klinikailag megfigyelhető változást okoz/okozhat a májreszekciók során. Az első és legfontosabb kérdés, hogy biztonságos-e a májreszekció egy kemoterápiás előkezelést követően. Igazolható továbbá, hogy a preoperatív kemoterápiás kezelés jelentős változásokat okoz a műtét előtti képalkotó diagnosztika értékelésében és a posztoperatív szövettani feldolgozás tekintetében is. A közelmúltig alkalmazott RECIST 1.0 beosztásról egyre biztosabban kimondható, hogy gyakorta alkalmatlan és pontatlan egy kezelés hatásának lemérésére, ennek megújításában a kemoterápiával előkezelt, majd reszekált betegek vizsgálata kiemelkedő jelentőséggel bír. A kemoterápiás előkezelésre adott patológiai válasz értékelésében az irodalmi adatok alapján még nincs egységes álláspont, újabb

hisztopatológiai változásokról igazolódott, hogy összefüggést mutatnak a kemoterápiára adott válasszal és számos esetben a betegek túlélésével.

A kolorektális eredetű májjáttétek sebészi kezelésével kapcsolatban kijelenthető, hogy a preoperatív kezelés megjelenésével számos ponton kell újraértékelni a perioperatív és hosszútávú klinikai eredményeket és az értékelés kritériumai még jelenleg is változóban vannak.

2 Célkitűzés

1. Magyarországi beteganyagban kívántuk elemezni a kolorektális májjáttétek preoperatív kemoterápiás kezelést követő májreszekciós eredményeit a nemzetközi irodalomban közölt adatok tükrében. A következő összefüggéseket elemeztük:
 - a. a preoperatív kezelés és a májreszekció biztonsága
 - b. a májreszekció után többszörös méréssel követett májfunkciós laborparaméterek változása a preoperatív kezelés függvényében
 - c. a preoperatív kezeléssel kombinált májreszekció túlélési eredményei
2. A preoperatív kemoterápiás kezelés hatására kialakult patológiai választ vizsgáltuk kolorektális eredetű májjáttétek esetében. A következő elemzéseket végeztük:
 - a. a patológiai választ meghatározó különböző morfológiai vizsgálatok meghatározása, összehasonlítása
 - b. a képalkotó és a patológiai vizsgálat eredményeinek összevetése
 - c. a különböző patológiai választ meghatározó módszerek és a túlélési eredmények összehasonlítása

3 Anyag és módszer

Az Uzsoki utcai Kórház Sebészeti-Onkosebészeti Osztályán kolorektális eredetű májjátét miatt kuratív céllal májreszekált betegek adatait vizsgáltuk. A 2006.09.01. és 2013.12.31. közötti időszakban operált 200 beteg adatait gyűjtöttük össze. A kutatás során prospektív módon gyűjtöttük az adatokat. (ETT-TUKEB engedély: 8-23/2009-1018EKU-ad.60/PI/09.) A következő klinikai adatok kerültek elemzésre: betegadatok (kor, nem, társbetegségek), preoperatív kemoterápia (típusa, kezelés hossza), képalkotó vizsgálatok (típusa, áttétek száma, áttétek mérete, kezelésre adott radiológiai válasz), perioperatív adatok (reszekció típusa, egyéb műtéti beavatkozás, ápolási napok, műtéti idő, ischaemiás idő, morbiditás, mortalitás, laboratóriumi tesztek), patológiai vizsgálat (makroszkópos adatok: áttétek száma-, mérete, hisztopatológiai eltérések - patológiai válasz), túlélés (betegségmentes-, teljes túlélés).

A betegeket alapvetően az alapján csoportosítottuk, hogy kaptak-e a májreszekációt megelőzően preoperatív kemoterápiát vagy sem.

3.1 Képalkotó vizsgálatok értékelése

A betegek leggyakrabban CT-, ritkábban MR-felvétel alapján kerültek reszekcióra. Amennyiben preoperatív kezelést kaptak a betegek, úgy minden 2-3 hónapban történt kontroll képalkotó vizsgálat. A daganatos betegség kiterjedésének becslésére a májmetasztázisok számának és a legnagyobb elváltozás méretének meghatározását alkalmaztuk. A képalkotó vizsgálat és a patológiai vizsgálat összehasonlítása során, mivel a daganatos góc méretének meghatározása a képalkotó vizsgálaton és a már fixált szövet patológiai feldolgozása során jelentősen eltérhet, csak az áttétek számában észlelhető eltéréseket vizsgáltuk; a több vagy kevesebb elváltozást tekintettük eltérésnek (a vizsgálat során legalább 1 cm-es göcot tekintettük olyan áttétnek, amelyet a CT vizsgálatnak detektálnia

kellett). A preoperatív kemoterápiára adott radiológiai válaszreakciót a RECIST 1.0 alapján értékeltük.

3.2 A morbiditás vizsgálata

A májreszekciót követő morbiditást a Clavien-Dindo klasszifikáció alapján határoztuk meg, a reszekció technikáját illetően nem volt különbség a betegcsoportok között.

3.3 A májfunkciós laborparaméterek vizsgálata

Gyűjtöttük és elemeztük a műtét előtt, és a posztoperatív időszakban a szérum bilirubin és INR értékeket a máj konjugáló-, kiválasztó- és szintetizáló képességének meghatározásához; az aszpartát-aminotranszferáz (AST) és alanin-aminotranszferáz (ALT) értékeket a sejtpusztulás értékeléséhez.

3.4 Túlélési vizsgálatok

Vizsgáltuk a teljes túlélést (OS) és a betegségmentes túlélést (DFS). Az OS a májreszekció dátumától a beteg haláláig eltelt idő, míg a DFS a reszekció időpontjától a daganatos betegség kiújulásáig eltelt idő, függetlenül annak lokalizációjától. Az adatokat betegenként gyűjtöttük a kórházi rendszerből lekérdezéssel, betegkövetési rendszerünkben személyes megjelenés, vagy telefonos konzultáció alapján

3.5 A patológiai vizsgálat

Az eltávolított szövet paraffinos blokkjaiból 5 µm vastag metszetek készültek hematoxilin-eozin festéssel. A tumoros és a tumor melletti ép parenchyma is szisztematikus vizsgálatra került. A daganatos terület nagyságától

függően több metszet vizsgálatának átlagából történt az adott elváltozás értékelése. Az irodalomban eddig közölt hisztomorfológiai változásokat vizsgáltuk.

- (1) a TRG (Tumor Regression Grade) beosztás, amely alapján TRG1: nincs élő tumorsejt, fibrosis látható csak; TRG2: elvétve észlelhető élő tumorsejt, jelentős mennyiségben fibrosis; TRG3: nagyobb számú élő tumorsejt, de még jelentősebb fibrosis; TRG4: több élő tumorsejt, mint fibrosis; TRG5: csak élő tumorsejt, fibrosis nincs.
- (2) a maradék élő tumorsejt arány meghatározása, amely alapján komplett a patológiai válasz, amennyiben nincs maradék élő tumorsejt; major patológiai válasz esetén 50%-nál kevesebb élő tumorsejt, minor patológiai válasz esetén 50%-nál több maradék élő tumorsejt látható a metszetben.
- (3) a TNI (Tumor Thickness at the Tumor-Normal Interface) meghatározása, amely során a tumor és az ép máj szövet határán azt a leghosszabb távolságot határozzák meg, ahol a legbelső tumoros góc és a szélső tumoros góc között nincs fibrosis, mucin vagy ép parenchyma, csak élő tumorsejtek láncolata.
- (4) A nekrozis típusának meghatározása, amely alapján az egyik típusú nekrozis, az un. "usual necrosis" (UN), a másik típus az un. "infarct-like necrosis" (ILN). Ez utóbbi a terápiás hatás egyik jelzője.
- (5) A tumorsejtek eloszlásának elemzése alapján, miszerint egyes esetekben az élő tumorsejtek inkább a metasztatizisok perifériáján voltak észlelhetőek, míg a másik esetben a maradék tumorsejtek véletlenszerűen oszlottak el a korábbi teljes tumortérfogat területén a fibrotikus állományban.

A hepatotoxicitás vizsgálatánál a steatohepatitist (grade 0: $\leq 5\%$; grade 1: 5-33%; grade 2: $\geq 33-66\%$; grade 3: $\geq 66\%$) és a sinusoidális obstrukciós szindróma (grade 0: nincs; grade 1: $< 30\%$; grade 2: 31-60%; grade 3: $> 60\%$) kialakulását vizsgáltuk. Hepatotoxikus elváltozásnak minősítettük a grade 2-3 eseteket.

3.6 Statisztikai elemzések

A folytonos, normál eloszlású változók összehasonlítása esetén a kétmintás t-tesztet, nem normál eloszlásnál a Mann-Whitney tesztet alkalmaztuk. A kinegyzet tesztet alkalmaztuk a kategórikus változók elemzéséhez. A laboratóriumi vizsgálatok összehasonlító vizsgálatánál a Kruskal-Wallis tesztet használtuk. A komplikációk elemzésénél egy- és többváltozós logisztikus regressziót alkalmaztunk. A túlélési elemzésekhez Kaplan-Meier görbét és logrank-tesztet használtunk. Statisztikai elemzéshez az SPSS programot használtuk (SPSS version 17 software, Chicago, IL, USA), statisztikailag szignifikáns értéknek a $p < 0,05$ értéket tekintettük.

4 Eredmények

A kemoterápia után májreszekált csoportba 102 beteg, míg a preoperatív kezelés nélkül májreszekált csoportba 98 beteg került. A kemoterápiát kapott csoporton belül megkülönböztettünk további alcsoportokat a kemoterápia típusa alapján. 35 betegek csak citotoxikus kemoterápiát 60 beteg bevacizumabbal kombinált kemoterápiás kezelést, további 7 beteg cetuximabbal kombinált kezelést kapott.

4.1 Általános betegadatok

A betegek átlag életkora 63 év volt, a csoportok között nem volt szignifikáns különbség az átlagéletkor tekintetében ($p=0,094$). A nem, a primer tumor stádiuma és a primer tumor elhelyezkedése alapján sem volt különbség a csoportok között ($p=0,341$; $p=0,410$; $p=0,426$). A kemoterápiát nem kapott csoportban szignifikánsan több volt a szoliter áttét ($p<0,001$), a májjáttétek legnagyobb méretét tekintve szintén nem volt különbség ($p=0,687$). A májjáttétek megjelenésének ideje szintén nem különbözött a két csoport között ($p=0,568$), valamint az R0 reszekciós arány is megegyezett ($p=0,129$). A preoperatív kemoterápiát kapott csoportban viszont szignifikánsan nagyobb arányban történt major, azaz legalább 3 szegmentumot érintő reszekció ($p=0,015$).

4.2 Morbiditás

Az összes májreszekált beteg adatait vizsgálva 39%-ban alakult ki valamilyen szövődmény a májreszekciót követően. A major májreszekált betegcsoportban több szövődmény fordult elő, mint a minor reszekciót kapott betegeknél ($p<0,001$).

A preoperatív kemoterápia alkalmazása és a morbiditás között nem volt szignifikáns összefüggés, de a sebészi intervenciót igénylő szövődmény egyértelműen gyakoribb volt az előkezelt csoportban ($p=0,913$; $p=0,073$). Külön

összehasonlítottuk a preoperatív kemoterápiás kezelést kapott betegcsoportban a csak citotoxikus kemoterápiát és a célzott kezeléssel kombinált kemoterápiát kapott betegek morbiditási adatait, és nem igazoltunk szignifikáns különbséget sem az összes szövődmény, sem a sebészi intervenciót igénylő szövődmény tekintetében ($p=0,929$; $p=0,097$). A preoperatív kemoterápiás csoportban a hepatotoxicitás és a morbiditás között nem igazoltunk összefüggést ($p=0,413$).

4.3 Májfunkciós paraméterek

A posztoperatív első napon mért ALT és AST értékek magasabbak voltak a preoperatív kezelést kapott csoportban, mint a nem kezelt csoportban ($p<0,001$; $p<0,001$), de a későbbi posztoperatív napokon már nem volt különbség az előkezelt és a nem kezelt betegek értékei között ($p=0,099$; $p=0,436$ és $p=0,166$; $p=0,777$). Az INR és szérum bilirubin értékek esetén nem volt különbség a különböző posztoperatív napokon mért eredmények összevetésénél a preoperatív kemoterápiát kapott és az előkezelés nélkül reszekált csoportok között ($p=0,590$; $p=0,438$ és $p=0,777$; $p=0,915$).

A preoperatív csak citotoxikus kemoterápiát és a bevacizumabbal kombinált kezelést kapott alcsoportok között nem észleltünk különbséget sem a posztoperatív ALT és AST, sem az INR és szérum bilirubin értékek vizsgálatakor ($p=0,477$; $p=0,406$; $p=0,481$; $p=0,099$).

4.4 Képkeltő vizsgálatok

A műtét előtti képkeltő vizsgálat valamint a májreszekciót követő patológiai vizsgálat összevetése alapján 72%-ban észleltünk egyezést a májjáttétek számát vizsgálva. A betegek 22%-ánál a patológiai vizsgálat alapján több daganatos gócot igazoltunk, mint azt a képkeltő vizsgálat alapján vártuk.

A patológiai választ jelző TRG beosztás és a RECIST 1.0 által jelzett kemoterápiára adott radiológiai válasz összehasonlítása esetén a két modalitás nem mutatott korrelációt vizsgálatainkban ($p=0,171$).

4.5 Túlélési adatok

20 hónapos medián követési idő alapján a betegségmentes (DFS) 5 éves túlélés 22% volt, az 5 éves teljes túlélés (OS) 35% volt. A medián OS 41 hónap volt. A betegségmentes túlélést szignifikánsan rosszabbnak találtuk a preoperatív kemoterápiát kapott csoportban, mint a kezelés nélkül operált csoportban ($p=0,017$) és teljes túlélés tekintetében is volt a különbség a két csoport között ($p=0,065$).

Amennyiben a kemoterápiás csoportból csak azokat a betegeket vizsgáltuk, akik célzott biológiai kezeléssel kombinált kemoterápiás kezelést kaptak, úgy a kezelést nem kapott csoporthoz viszonyított túlélésekben a szignifikáns különbség a DFS tekintetében eltűnt ($p=0,337$). Amennyiben a preoperatív kemoterápiát kapott csoportban összehasonlítottuk a célzott terápiával kombinált kezelést kapott betegeket és a csak citotoxikus kemoterápiát kapott betegeket, akkor a DFS szignifikánsan jobb volt a célzott kezeléssel kombinált betegcsoportban ($p=0,006$), míg az OS nem mutatott szignifikáns különbséget ($p=0,262$).

A daganatos betegeknél ismert prognosztikai faktorok (áttétek száma, megjelenése, mérete) alapján végzett túlélési vizsgálatokban azt találtuk, hogy a jobb prognózisú betegeknél rosszabb eredmények voltak az előkezelt csoportban, mint az előkezelés nélkül operált betegeknél, míg a rossz prognosztikai faktorok esetében ez a különbség eltűnt.

4.6 Patológiai vizsgálatok

A kemoterápia hatásának meghatározásához ajánlott morfológiai elváltozások egyike sem jelentkezett kizárólagosan a kemoterápiát kapott

betegcsoportban. A maradék élő tumorsejt arány vizsgálatakor a kemoterápiát kapott csoportban ugyan magasabb volt a major válasz aránya (65%), de a preoperatív kemoterápia nélkül operált betegek 41%-ban is hasonlóan major választ lehetett volna megállapítani, szignifikáns különbség nem volt a két csoport között ($p=0,085$). A TRG beosztás esetén jelentősebb különbség volt igazolható a kezelést kapott betegcsoport és a kontroll csoport között, mivel a kemoterápiás csoportban a betegek 48%-nál lehetett a kezelést jelző TRG1, TRG2 és TRG3 stádiumot megállapítani, míg a kontroll csoportban csupán a betegek 6%-a kapta ezen értékelések egyikét ($p=0,002$). A TNI vizsgálatakor a kemoterápiával előkezelt csoportban szignifikánsan rövidebb volt ez a távolság, mint a nem kezelt csoportban (1,15 mm vs. 2,40 mm; $p=0,021$). A tumorban észlelt nekrozis típusának vizsgálata során a preoperatív kezelést kapott csoportban szignifikánsan gyakrabban észleltük az ILN jelenlétét, mint a kezelést nem kapott csoportban (46% vs. 18%; $p=0,031$). Az élő tumorsejtek eloszlásának vizsgálata során a kemoterápiát kapott csoportban helyezkedtek el gyakrabban körkörösén a tumorsejtek (24% vs. 6%; $p=0,009$).

4.7 Hisztomorfológiai eltérések és a túlélés

Betaganyagunkban a különböző hisztomorfológiai eltérések és beosztások egyikénél sem találtunk szignifikáns összefüggést a betegségmentes-, vagy a teljes túléléssel. A TRG beosztással meghatározható patológiai válasz mutatott összefüggést mind a betegségmentes-, mind a teljes túléléssel, de ezek nem voltak szignifikáns eltérések ($p=0,089$; $p=0,169$). Azok a betegek, akiknél a TNI <2 mm volt, azoknál jobb DFS és OS értékeket találtunk, mint a 2 mm-nél nagyobb TNI-vel rendelkező betegeknél, de szignifikáns különbség itt sem volt ($p=0,170$; $p=0,156$).

5 Következtetések, új megállapítások

A kolorektális eredetű májástét miatt reszekált betegek perioperatív adatainak elemzése alapján a következők állapíthatók meg:

- a) A preoperatív kemoterápiás kezelés kis mértékben ugyan növeli a májreszekció morbiditását, de szignifikáns különbséget nem igazoltunk a preoperatív kezelés után és a kezelés nélkül májreszekált betegcsoportok között.
- b) A preoperatív citotoxikus kemoterápiás kezelés bevacizumabbal történő kombinációja nem növeli a szövődmények előfordulását.
- c) A perioperatív szérum bilirubin, INR, aszpartát-aminotranszferáz (AST) és alanin-aminotranszferáz (ALT) értékek vizsgálata alapján nem találtunk különbséget a májreszekciót követő, laborparaméterekkel jellemezhető májfunkcióban a preoperatív kemoterápiát kapott és az előkezelés nélkül reszekált betegek között.

Összefoglalva elmondható, hogy 3-6 ciklus preoperatív kemoterápiás kezelés után 4-5 héttel biztonsággal végezhető májreszekció.

- d) A műtét előtti képalkotó vizsgálat valamint a májreszekciót követő patológiai vizsgálat összevetése alapján 72%-ban volt egyezés a májástétek számát vizsgálva. A betegek 22%-ánál a patológiai vizsgálat alapján több daganatos góc igazolódott, mint azt a képalkotó vizsgálat alapján vártuk.
- e) A májreszekciót követő túlélési eredmények megfelelnek a nemzetközi irodalomban közölt eredményeknek. A betegségmentes túlélés rosszabbnak igazolódott a preoperatív kemoterápiát kapott betegcsoportban, mint a kezelés nélkül operált csoportban, ami leginkább azzal magyarázható, hogy a

kemoterápiát kapott csoportban előrehaladottabb betegséggel operált betegek tartoztak.

- f) A jobb prognózisú betegeknél reszekábilis esetben egyértelműen a reszekció az elsődleges. Az eredmények alapján a jobb prognosztikai faktorokkal rendelkező betegeknél a preoperatív kemoterápiát kapott betegcsoportban rosszabb túlélést igazoltunk, mint az előkezelés nélkül operált betegeknél.
- g) A célzott biológiai terápiával kombinált kemoterápiás kezelést kapott betegek betegségmentes túlélése jobb volt, mint a csak citotoxikus kezelést kapott betegeké. A kombinált preoperatív kezelést kapott betegek betegségmentes túlélése megegyezett a kezelést nem kapott betegek betegségmentes túlélésével, akik az eleve jobb prognózisú betegcsoportba tartoztak.

Összefoglalva megállapítható, hogy a májreszekció a lehető legkorábban kell, hogy megtörténjen legfőképp a jó prognosztikai faktorokkal rendelkező reszekábilis betegeknél. Az ún. borderline reszekábilis betegeknél egyértelműen javasolt a célzott kezeléssel kombinált neoadjuváns kemoterápia. Az előrehaladott, onkológiailag fokozott rizikójú reszekábilis betegeknél megfontolandó egy rövid preoperatív kemoterápia a májreszekció előtt, de az áttétek eltűnése mindenképpen elkerülendő.

A vizsgálatok során Magyarországon elsőként elemeztem az eddig ismert összes, kemoterápiára adott patológiai választ meghatározó hisztomorfológiai eltérést egy intézetből származó beteganyagban. A reszekált kolorektális eredetű májástétek szövettani vizsgálata alapján a következők állapíthatók meg:

- a) A nem tumoros májparenchyma vizsgálata során steatohepatitis a preoperatív előkezelést kapott betegeknél és a nem kezelt betegeknél is igazolható volt, de súlyos steatohepatitis csak az irinotecan kemoterápiával előkezelt csoportban volt.
- b) A kemoterápiás kezelést követő, irodalmi adatok alapján összegyűjtött hisztomorfológiai elváltozások jól megfigyelhetők a májreszekált betegek szövettani vizsgálata során, és ezek megjelenése összefüggést mutat azzal, hogy a beteg kapott-e preoperatív kemoterápiás kezelést.
- c) A különböző hisztomorfológiai eltérések közül a TRG (Tumor Regression Grade) és a TNI (Tumor Thickness at the Tumor-Normal Interface) meghatározás mutatott összefüggést a betegségmentes-, és a teljes túléléssel, bár szignifikáns összefüggés egyik esetben sem igazolódott. Saját eredményeim is azt a megfigyelést támasztják alá, hogy a fibrosis jelenléte és a maradék élő tumorsejtek csökkenése együtt jelzik a kemoterápiára adott pozitív választ.

Összefoglalva megállapítható, hogy javasolt a kolorektális eredetű májástétek reszekciót követő célzott hisztomorfológiai vizsgálata, elsősorban a TRG beosztás alkalmazása és a TNI mérés. Ezek alapján pontosabban értékelhető egy kemoterápia hatékonysága, ami segítheti az adjuváns illetve a későbbi onkológiai kezelés kiválasztását.

6 Közlemények

A dolgozathoz kapcsolódó közlemények

1. **Dede K**, Salamon F, Landherr L, Jakab F, Bursics A. (2015) Pathologic Assessment of Response to Chemotherapy in Colorectal Cancer Liver Metastases after Hepatic Resection: Which Method to Use? *Pathol Oncol Res* 21:173-9.
IF:1,806
2. **Dede K**, Mersich T, Besznyák I, Zaránd A, Salamon F, Baranyai ZS, Landherr L, Jakab F, Bursics A. (2013) Bevacizumab Treatment Before Resection of Colorectal Liver Metastases: Safety, Recovery of Liver Function, Pathologic Assessment. *Pathol Oncol Res* 19:501-508.
IF:1,806
3. **Dede K**, Láng I, Pörnczei B, Mester G, Fekete A, Kószegi Gy, Mersich T, Besznyák I, Bursics A. (2013) Preoperatív kemoterápia a colorectalis májajátétes betegek sebészi kezelésében. *Magyar Sebészet* 66:325–330
4. Jakab F, **Dede K**. (2011) A műtét előtti kemoterápia-targetkezelés és a kolorektális májajátétek reszekciója. *Onkológia* 4:249-54.

A disszertáció témájától független közlemények

1. **Dede K**, Salamon F, Taller A, Bursics A. (2014) Pancreastumort utánzó autoimmun pancreatitis. *Magyar Sebészet* 67:18–23.
2. Baranyai ZS, Krzystanek M, Jósa V, **Dede K**, Agoston E, Szász AM, Sinkó D, Szarvas V, Salamon F, Eklund AC, Szállási Z, Jakab F. (2014) The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. *Thromb Haemost* 111:483-90.
IF:5,760

3. Mersich T, Faludi S, Ping Oa, Jóbaházi J, Szabó B, **Dede K**, Besznyák I, Bursics A. (2013) Hová tartasz sentinelbiopszia, avagy az elmúlt 15 év gyakorlata az axilla ellátásában az Uzsoki Utcai Kórházban. *Magyar Sebészet* 66:320–324.
4. Besznyák I, Svastics I, Egyed T, Szentpétery F, Teknős D, Nagy P, Mersich T, **Dede K**, Bursics A. (2013) Laparoscopos appendectomia 2013-ban – hogyan vált egy megtúrt műtét gold standard beavatkozássá? *Magyar Sebészet* 66:316–319.
5. Jakab F, **Dede K**, Láng I, Bursics A, Mersich T. (2012) A hanging manőver újabb indikációi a májsebészetben. *Magyar Sebészet* 65:407-415.
6. Baranyai ZS, Mersich T, **Dede K**, Besznyák I, Zaránd A, Teknős D, Nagy P, Salamon F, Nagy P, Nagy Z, Kótai Z, Szász M, Lukács L, Szállási Z, Jósa V, Jakab F. (2011)Projektalapú mintagyűjtéstől a biobankig. *Orv Hetil*152:606-9
7. Szasz AM, Tokes AM, Micsinai M, Krenacs T, Jakab C, Lukacs L, Nemeth Z, Baranyai Z, **Dede K**, Madaras L, Kulka J. (2011) Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis.*Clin Exp Metastasis* 28:55-63.
IF: 3,524
8. Zaránd A, Bajtai A, Baranyai ZS, **Dede K**, Jakab F (2011) Inflammation of ectopic pancreatic tissue in the Meckel's diverticulum with multiple ectopy causing acute abdominal symptoms: a case report and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 19:359-63.
IF:1,000
9. **Dede K**, Mersich T, Faludi S, Blans B, Salamon F, Jakab F. (2010) Mesenterialis cysta laparoszko-pos exstirpációja. *Orv Hetil* 151:449-52.
10. Boer K, Helinger E, Helinger A, Pocza P, Pos Z, Demeter P, Baranyai ZS, **Dede K**, Darvas Z, Falus A. (2008) Decreased expression of histamine H1

and H4 receptors suggests disturbance of local regulation in human colorectal tumours by histamine. Eur J Cell Biol 87:227-36.

IF:3,955

11. **Dede K**, Mersich T, Zaránd A, Besznyák I, Baranyai Z, Atkári B, Jakab F. (2008) Laparoszko-pos vagy nyílt appendectomia? Orv Hetil 149:2357-61.
12. **Dede K**, Mersich T, Nagy P, Baranyai Zs, Zaránd A, ifj Besznyák I, Faludi S, Jakab F. (2007) A laparoszko-pia szerepe a májdaganatok reze-kábilításának megítélésében. Magyar Sebészet 60:248-52.
13. Mersich T, Zaránd A, Egyed Zs, **Dede K**, Jakab F. (2005) Eróziós vérzéssel szövödött krónikus pancreatitis mint a hemobilia egy különleges esete. Magyar Sebészet 58:187-9.

7 Köszönetgyilvánítás

Jakab Ferenc professzor úrnak szeretném megköszönni, hogy felkeltette érdeklődésemet a májsebészet és az onkológiai sebészet iránt, és azt, hogy a klinikai munkám mellett a tudományos érdeklődésemet és igyekezeteimet is töretlenül támogatta. **Bursics Attila** főorvos úrnak köszönöm a megkezdett munkám további támogatását, a rendszeres konzultációkat, valamint a májsebészet műveléséhez nyújtott segítségét. Köszönöm kollégáimnak, az **Uzsoki utcai Kórház Sebészeti- Onkosebészeti Osztályának dolgozóinak** a közös munkát. Az onkológiai sebészet és ezen belül a májsebészet nem egyszemélyes szakterület, minden dolgozónak közös munkája. A tudományos munka során számtalan tanácsot, segítséget kaptam **Mersich Tamás, Baranyai Zsolt, Besznyák István** és **Zaránd Attila** kollégáimtól, akikkel sokszor együtt végeztük az adatgyűjtést és az elemzéseket, a felmerülő kérdések átgondolását.

Külön köszönet a tudományos munka fontos részét képező patológiai vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségért **Salamon Ferenc** főorvos úrnak és **Farkas Andrea** doktornőnek, valamint **Sziliné Katona Andreának**.

Az adatok elemzésében és a statisztikai vizsgálatok megtervezésében sokat segített **Szász Marcell** és **Kenessey István** doktorok, köszönöm nekik.

A dolgozat az onkológia és a sebészet különösen összehangolt munkáját igénylő témát dolgoz fel, köszönöm **Landherr László** főorvos úr tanácsait és iránymutatásait.

A májsebészetben a képalkotó vizsgálatok értékelését nem lehet eléggé hangsúlyozni, ami a preoperatív kemoterápiás kezeléssel további kihívásokat jelent. Ebben nyújtott segítségét szeretném megköszönni **Egyed Zsófia**, **Blans Beáta** és **Hajnal Klára** főorvos asszonyoknak.

Az egyik legnagyobb segítséget a családom nyújtotta, **feleségem és kislányom**, akik gyakran nélkülözték a társaságomat a tudományos munka miatt. Mindig türelmesen fogadták, amikor új előadás, közlemény vagy épp a disszertáció készült. **Szüleimnek** köszönöm, hogy tanulmányaimat hosszú éveken át segítették, külföldi gyakorlataimat támogatták, a tudományos munkám során végig biztattak. A kitartást, ami a tudományos munka klinikai gyakorlat mellett történő műveléséhez szükséges sok tekintetben nekik köszönhetem. Köszönöm **testvéremnek** a bátorítását és általános iránymutatását, aki bár humán vonalon, de a tudományos munkát kimagaslóan végzi. Tágabb családomnak is köszönöm, hogy a mindennapokban mellettem állnak, mert nyugodt családi háttérrel, sokkal könnyebb minden munkát elvégezni.