

**A colorectalis daganatos páciensek ellátását, túlélését
előrejelző tényezők: az egészségügyben eltöltött várakozási
idők és új biomarkerek szerepe**

Doktori (PhD) értekezés tézis

**dr. Fodor Dávid
PTE KK Onkoterápiás Intézet**



**KLINIKAI ORVOSTUDOMÁNYOK DOKTORI ISKOLA
PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR**

Témavezető: Prof. Dr. Bellyei Szabolcs

Pécs

2024

1. Bevezetés

1.1 A kutatási témaválasztás indokai

A colorectalis daganatok világszerte komoly népegészségügyi problémát jelentenek. Incidenciáját tekintve a férfiak között a második, a nők esetében a harmadik leggyakrabban diagnosztizált daganatos megbetegedés a világon, évente 1.2 millió új esettel világszerte (4). A közép-európai országok, beleértve hazánkat is, magas incidenciával és kedvezőtlen mortalitási adatokkal rendelkeznek. Magyarországon az elmúlt két évtizedben az incidenciában növekvő tendenciát figyeltek meg, ezzel párhuzamosan a mortalitás enyhén hullámzó jelleggel stagnáló számokat mutat (5). Az európai országok közül hazánk incidenciája szempontjából az első, az életkor szerinti standardizált mortalitás szerint pedig a második helyen szerepel. A magyarországi mortalitás évente 4-10/10.000 fő (EUROSTAT) A medián életkor a diagnózis megállapításakor Magyarországon 70 év, azonban az előrejelzések szerint ez a szám a jövőben emelkedhet. A betegség fiatal korban ritkán fordul elő, amennyiben mégis megjelenik, döntő többségben familiáris eredetű. Az esetek mindössze 6.7%-ban jelentkeznek 50 éves kor alatt, azonban 50 éves kor felett 5 évente majdnem kétszeresére nő az incidenciája, az előfordulás erőteljes férfi dominanciát mutat. Az európai országok közül Magyarország a colorectalis daganatos incidenciája és mortalitása szempontjából az élen szerepel. A hazai helyzet súlyossága még nyilvánvalóbbá válik, ha figyelembe vesszük, hogy a colorectalis daganatok okozta halálozás jelentős része megelőzhető lenne, mivel a vastag- és végbélrák fejlődésének biológiai sajátosságai lehetőséget adnak arra, hogy korai stádiumban felismerésre kerüljön a malignus elváltozás. A colorectalis daganatok kialakulása hosszú, időigényes folyamat, kifejlődésük az adenoma–carcinoma tengelyen keresztül történik. Ennek lényege, hogy a kezdetben bizonyos fokú sejttípusú mutató polipból elsőként in situ elváltozás keletkezik, mely invazív carcinomává progrediál (2) (3). A folyamat hosszú évekbe telik, ami megfelelő szűrőprogramokkal és hatékony lakossági tájékoztató programokkal esélyt adhat a betegség korai diagnosztizálására. Sajnos hazánkban jellemzően a colorectalis daganatok többsége késői stádiumban kerül felfedezésre, ennek egyaránt vannak a páciensekhez és az egészségükhöz köthető vonatkozásai is. Kutatásunk egyik célja ezért az volt, hogy az egészségükhöz kapcsolódó tényezőket meghatározzuk, és elemezzük az orvoshoz forduló betegek tüneteit, valamint a kivizsgálásuk jellemzői és a terápiáig eltelt időintervallumok közötti összefüggéseket. Ezáltal azonosíthatók azok a tényezők, melyek szerepet játszhatnak a colorectalis daganatok korábbi diagnosztizálásában. Kutatásunk másik célja pedig olyan biomarkerek azonosítása volt, melyek összefüggésbe hozhatók az áttétképződésig eltelt idővel

és a betegek 10 éves teljes túlélésével végbéldaganatos betegeknél.

1.2 A colorectalis daganatok elhelyezkedése, tünettana

A vastagbél keretszerűen helyezkedik el a hasüregben, teljes egészében és lefutásában peritoneum felülettel borított, az ileocoecalis határtól a sigma-rectum határig terjed. A sigma-rectum határt az anusnyílástól számított 16 cm-ben határozták meg. A colorectalis daganatokat anatómiaiailag 3 csoportba szokták sorolni. Az 1. csoportba tartoznak a jobb colonfél daganatai: a caecum, a colon ascendens, a flexura hepatica és a colon transversum daganatai. A 2. csoportba a bal colonfél daganatait soroljuk: a flexura lienalis, a colon descendens, a colon sigmoideum daganatait. A 3. csoportba pedig a rectum daganatai tartoznak. A rectum tumorok elhelyezkedésük alapján tovább oszthatóak alsó, középső és felső harmadi tumorokra. Ezek határai sorrendben az anusnyílástól 4-8 cm, 8-12 cm és 12-16 cm. A 4 cm-ig terjedő canalis analis folyamatait az anuscarcinomák közé soroljuk. A colorectalis daganatok 25-45%-a végbélben fordul elő. A jobb colonfél vérellátását az arteria mesenterica superior, a bal colonfélét az arteria mesenterica inferior biztosítja. A colon vérellátására a szegmentális struktúra jellemző, ami collateralis, összekötő anastomosisokból áll. A rectum vérellátását három artéria látja el. A felső az arteria mesenterica inferior ága, a középső az arteria iliaca interna ága, az alsó pedig az arteria pudenda internából ered. A colon vénás elvezetése az artériákat követi és a vena portae irányába vezet. Nyirokelvezetése a serosa közeli nyirokcsomókon keresztül az aorta menti retroperitonealis nyirokcsomókban folytatódik. A rectum vénás elvezetése három irányba is tart, a vena cava inferior irányába, a vena mesenterica irányába, illetve a gerincet övező vénás plexus irányába. Ez magyarázatot ad arra, hogy haematogén úton nemcsak a hasüregben belül, hanem azon kívül is képződhetnek primeren áttétek. Nyirokelvezetése a felső és a középső harmadból a mesorectumon át, az artériák mentén futó nyirokelvezetéssel történik. Az alsó harmadból, különösen az anusnyíláshoz közel a nyirokelvezetés jelentős része a lágyékhajlati nyirokrégió felé tart. Ezek ismerete rendkívül fontos, mert a colorectalis daganatok radikális sebészi kezelése csak akkor biztonságos, ha a tumorral együtt ezeket a struktúrákat is eltávolítják, így csökkenthető a recidívaképződés veszélye (1) (6).

A colorectalis daganatok gyakori tünetei közé tartozik a hasi/végbéltáji fájdalom, a véres széklet, a széklet habitus változás és a hasmenés. Előfordulnak, kevésbé gyakori tünetek is, mint például a gyengeség/fáradékonyság, fogyás és hasi diszkomfort érzés. Ezek mellett előfordulhat még hasi teltségérzés, székrekedés, hányinger, vagy hányás. Előfordul, hogy a

colorectalis daganat okozta obstrukció, vagy a kialakult ileus okoz először panaszt a betegnél. A colorectalis daganatok sokáig tünetmentesek is lehetnek, illetve előfordul, hogy a már kialakult áttétek okoznak először panaszt, tünetet a páciensnek, ilyenek lehetnek például a csontfájdalom, fejfájás vagy különböző neurológiai tünetek (7, 8).

1.3 Az egészségügyben eltöltött várakozási idők colorectalis daganatos páciensek esetében

A colorectalis carcinoma kialakulása hosszú időbe telik: egy premalignus elváltozás 10-15 év alatt alakul át rosszindulatú betegséggé. Ez az intervallum lehetővé teszi a betegség időben történő felismerését, például szűréssel, és ezt követően a sikeres kezelést (10). A páciens túlélésének meghatározó előrejelző tényezője a colorectalis daganat diagnózisakor megállapított stádiuma (11, 12). A korai stádiumban (I-II-es stádium) felfedezett colorectalis carcinomák esetében 80-90 %-os 5 éves túlélést figyeltek meg. Előrehaladott (III-as stádium) formában ez a szám 50-60 %. Metasztázáló (IV. stádium) stádiumban az 5 éves túlélés mindössze 10-12 % (13).

A colorectalis carcinoma helyes diagnózisának felállításában mutatkozó késedelmek részben a beteggel kapcsolatos késedelmek, részben pedig az egészségügyi ellátással kapcsolatos késedelmek miatt következnek be. A betegek hónapokig tünetmentesek maradhatnak (14), vagy tüneteiket elbagatellizálják, ami végső soron a beteggel kapcsolatos késedelmeket eredményezi (15-18). A betegek leggyakrabban bélspecifikus tünetekkel jelentkeznek orvosnál, például végbélvérzéssel, hasi fájdalommal, vagy széklet habitus változással. Egyes betegek pedig általános tünetek miatt kerülnek az egészségügyi rendszerbe, mint például fogyással, étvágytalansággal vagy fáradékonysággal (19, 20).

A colorectalis carcinoma diagnózisának késedelmes felállításának más okai az egészségügyi ellátással hozhatók összefüggésbe. Lyratzopoulos és munkatársainak tanulmánya szerint a colorectalis carcinomában szenvedő betegek egyharmada három vagy több alkalommal jelentkezik a háziorvosánál, mielőtt szakorvoshoz irányítják, míg ez az arány az összes rákos megbetegedés esetében csak 17,9 % (21). A diagnosztikai erőforrások elégtelensége, beleértve a képalkotó eljárások és a képzett endoszkópos szakemberek hiányát, tovább növeli a várakozási időt az egészségügyi ellátásban.

Számos nyugati országban tanulmányozták a tünetek megjelenésétől a diagnózis felállításáig és a daganat kezeléséig eltelt várakozási időket (22-26). Egyes országok iránymutatásokat

fogalmaztak meg és vezettek be a diagnosztikai és terápiás várakozási időkre vonatkozóan. Dániában az ajánlás szerint például az orvosi beutalás és a colorectalis szövettani diagnózis felállítása között legfeljebb 14 nap telhet el, a kezelés pedig legkésőbb további 14 napon belül el kell kezdődjön (27). Az Egyesült Királyságban az irányelvek szerint a daganatos betegek kezelését a háziorvos által történő beutalástól számított 2 hónapon belül meg kell kezdeni (28).

A tünetmentes lakosság colorectalis carcinoma szűrése bizonyítottan csökkenti a colorectalis carcinoma halálozását, és értékes módszernek bizonyult a colorectalis daganattal összefüggő halálozások megelőzésében, ezért számos országban colorectalis carcinoma szűrési stratégiát dolgoztak ki (29-31). Hazánkban 2000 óta végeznek pilot modellszűrési programokat a lakosság körében (3), de az egy- vagy kétlépcsős szűrési eljárások elfogadása körüli viták akadályozták a rendszeres lakossági szűrőprogram bevezetését (32). Bár jelenleg az ország egész területén elvileg már lehetőség van vastagbél-daganat szűrésen részt venni, a gyakorlatban a teljeskörű szűrés még nem valósult meg.

Magyarországon a colorectalis carcinomában szenvedő betegek nagyobb eséllyel halnak meg betegségük következtében, mint bármely más európai országban (3, 32, 33). A magyar lakosság colorectalis carcinomával kapcsolatos magas morbiditási és mortalitási rátái miatt indokolt a kiváltó okok vizsgálata.

1.4 Prediktív tényezők szerepe a rectum daganatok kezelésre adott válaszában

A lokálisan előrehaladott rectum daganat kimenetele összefügg a neoadjuváns radiokemoterápiára adott válasszal, ez a válasz azonban betegenként eltérő (34). Az egyéni különbségek miatt tehát alapvető fontosságú, hogy a neoadjuváns radiokemoterápiára várhatóan nem reagáló betegek, feleslegesen ne essenek át a kezelésen, mert így csak időt veszítenek a műtéig, viszont a daganatban nem következik be megfelelő mértékű regresszió. A kezelésre adott válasz előrejelzése, és személyre szabott terápia alkalmazása lenne optimális ezen betegek kezelésében, az idővesztés, valamint a neoadjuváns radiokemoterápia mellékhatásainak elkerülése céljából, ezért az elmúlt években több kutatás is a neoadjuváns kezelésre adott várható válasz előrejelzését, úgynevezett prediktív markerek azonosítását tűzte ki célul (35).

Az egyes kutatások a betegségeket és a terápiák eredményeit különböző időintervallumok mentén értékelik, ezek közül a teljes túlélési idő a diagnózistól számított teljes élettartamot jelöli. Az 5 vagy 10 éves teljes túlélési idő azt jelzi, hogy a diagnózis utáni 5. vagy 10. évben a

betegek hány százaléka él, függetlenül attól, hogy a vizsgált időpontban rendelkezik-e a páciens aktív daganattal vagy sem. Kimutatták, hogy a colorectalis carcinoma prognózisa és a beteg várható túlélése szorosan összefügg a daganat lokális kiterjedtségével, illetve a daganat stádiumával (36). Egyes klinikai paramétereket és molekuláris markereket a teljes túlélés előrejelző tényezőjeként azonosítottak korábbi kutatások (36-41). A limfocita / monocita arány (LMR) például összefüggésbe hozható a túléléssel különböző ráktípusokban, beleértve a vastag- és végbélrákot is, több vizsgálat szerint (42-45).

A növekedési hormont serkentő hormon (GHRH) egy hipotalamusz által termelt peptid hormon, amely a különféle szövetekben és daganatokban van jelen. A daganatos szövetek jelentősen több GHRH receptort tartalmaznak, mint a normál szövetek. A GHRH stimulálja a növekedési hormon (GH) szekrécióját, a GHRH-receptorokhoz való kötődést követően a hipofízis elülső részén (46-48). A GH stimulálja az inzulinszerű növekedési faktor I (IGF-I) termelését, amely nagy szerepet játszik a sejtek malignus transzformációjában és az áttétképződésben a különféle rákos megbetegedések kialakulása során (49, 50).

A GHRH receptor és splice variánsainak jelenlétét számos rákos sejtvonalnál kimutatták (46, 48). A GHRH a tumorok autokrin / parakrin növekedési faktorának tekinthető, mivel jelenlétét igazolták emlő-, endometrium-, petefészek-, vastagbél-, gyomor-és tüdőrákban is (51). Ezért a GHRH/GHRH-R jelátviteli útvonal elleni célzott beavatkozás tumorelles hatása lehet egyes daganatos megbetegedésekben (52). Kísérleti körülmények között, in vitro sejtvonalakon keresztül vizsgálták a GHRH inhibitorok daganatellenes hatását (53). A GHRH inhibitorok például gátolják a GH szekréciót és az autokrin GHRH kötődést a daganatsejteken lévő GHRH-receptorokhoz, ezáltal csökkentik a tumor által kibocsájtott IGF-I. termelődését (54-56).

A hősokk fehérjék (Hsp) egy népes fehérje család tagjai, melyek minden élőlényben megtalálhatóak. A sejtek az őket érő különböző típusú stresszekre adott válaszként termelik a hősokk fehérjéket. Ilyen stresszhatásokat jelenthetnek például környezeti változások, extrém hőmérséklet, anoxia, hipoxia, különféle kémiai ágensek, melyek fehérje denaturációt indukálhatnak a sejtekben (57). Ilyen esetekben, a hősokk fehérjék molekuláris chaperonként működnek, elősegítik a sejtfehérjék stabilizálását, így fontos szerepet játszanak a sejtvédelemben és sejt túlélésben, azaz antiapoptotikus hatásúak (58). A Hsp-k ATP-áz aktivitással rendelkező ATP-függő fehérjék, kivéve a kis hősokk fehérjéket (sHsp) (59).

A hősokk fehérjéket a molekulatömegük alapján csoportosíthatjuk. A kis hősokk fehérjék

(sHsp-k) alacsony (2 és 43 kD közti) molekuláris tömeggel rendelkeznek. A többi Hsp-hez hasonlóan ezek is molekuláris chaperonok, és szerepet játszanak többféle daganat kialakulásában (60, 61).

A Hsp90 is egy molekuláris chaperone, mely biztosítja számos olyan kliens fehérje stabil konformációját, melynek szerepe lehet a rosszindulatú sejtek progressziójáért felelős jelátviteli utak működésében (62). A kliens fehérjéi közé tartozik az EGFR, IGF-1R, CDK4, Akt, ERbB2, c-Met, BCR-ABL, RET, Fms-szerű tirozin kináz 3 (FLT3), BRAF, NF-kB, Raf-1, HER2/Neu, NPM-ALK, neuronális nitrogén-oxid szintáz (nNOS). Így a Hsp90 sokat tanulmányozott molekulává vált a rákkutatásban (58, 59, 63, 64). Több daganattípusban is bizonyították a Hsp90 fokozott expresszióját, beleértve az oropharyngealis laphám sejtés carcinomát, myeloma multiplexet, tüdő-, emlő-, petefészek-és hasnyálmirigyrákot (58, 59). A kutatások szerint a Hsp90 fokozott expressziója biomarkerként szolgálhat a rossz prognózisú nyelőcsőrák, tüdőrák és hólyagrákok esetében (65).

A néhány éve a munkacsoportunk által először leírt sHsp16.2-ről kimutatták, hogy expresszálódik neuroektodermális tumorokban (40). Egy későbbi tanulmányban egyértelmű összefüggést találtak a fokozott expressziója és az agydaganatok grádusa között, jelezve, hogy potenciális biomarker lehet agydaganatok esetében (39, 40). A Hsp16.2-nek direkt mitokondriális stabilitást fokozó hatása is van, és a Hsp90-hez kapcsolódva tudja annak hatását potenciózni (41).

Egy másik lehetséges célpont a rákellenes terápiában az Akt jelátviteli útvonal, mivel gyakran túlműködik daganatos sejtekben. Az Akt jelátviteli útvonalat tartják az egyik legjelentősebb apoptozist gátló útvonalnak (66, 67).

A SOUL fehérje, melyet szintén munkacsoportunk írt le először, egy BH3 doménnel rendelkező fehérjecsalád tagja, és oxidatív stressz esetén a mitokondriális permeabilitás megváltoztatásával segíti a nekrotikus sejthalált (68). A BH3 doménnel rendelkező Bcl-2 fehérjéről feltételezik, hogy szerepet játszanak a mitokondriális apoptózisban. A Bid és a Bim a Bax típusú fehérjékhez kötődnek a külső mitokondriális membránon BH3 doménjükön keresztül. Ez kiváltja a fehérjék konformációs változását, és a külső mitokondriális membrán oligomerizációja és permeabilizációja nélkül befolyásolja a belső membrán integritását. A lipid kettős réteg és a proapoptotikus Bcl-2 család tagjai között fellépő kölcsönhatások hozzájárulnak az apoptotikus folyamatok lejátszódásához. Míg a Bcl-2 család tagjai csak az apoptotikus folyamatokra hatnak, addig, a Bax fehérje képes a nekrotikus és az apoptotikus sejthalált is önmagában befolyásolni.

A BH3-doménnel rendelkező fehérje, a SOUL, bizonyos ingerek, például oxidatív stressz hatására, sejthalált és nekrotikus sejtpusztulást vált ki (68, 69).

Új, fehérje-természetű molekuláris markerek azonosítása azért lehet fontos rectum daganatokban, mert egyrészt potenciális biomarkerekként előre jelezhetik a daganat neoadjuváns radiokemoterápiára adott várható választ, másrészt, mert összefüggés lehet a fehérjék expressziós szintje és a páciens várható teljes túlélési ideje között.

Egy korábbi tanulmányban a kutatócsoportunk elemezte a GHRH-R, Hsp 90, p-Akt, Hsp16.2 és SOUL expressziós szintjét a kezelés előtti rectum daganatmintákban. Az eredmények arra utaltak, hogy a GHRH-R és a Hsp90 független prediktív tényezői voltak a neoadjuváns radiokemoterápiára adott hisztopatológiai válasznak, lokálisan előrehaladott végbélrákos betegeknél (36).

2. Célkitűzések

2.1 A kutatás céljai

„A colorectalis daganatos betegek kezeléshez jutásának jellemzői egy Baranya megyei pilot vizsgálat keretében” c. kutatásra vonatkozóan

Figyelembe véve a colorectalis daganatok magas hazai morbiditási és mortalitási rátáját, kutatásunk célja az volt, hogy pilot vizsgálat keretében elemezzük a colorectalis daganatos betegek első tünetei, valamint kivizsgálásuk jellemzői és a terápiáig eltelt időintervallumok közötti összefüggéseket.

„A lokálisan előrehaladott rectum daganatos páciensek túlélését előrejelző tumor-asszociált fehérjék expressziója” c. kutatásra vonatkozóan

Tanulmányunk másik célja olyan fehérjék azonosítása volt, melyek a betegség kimenetelének potenciális biomarkerei, alapvető fontosságúak a lokálisan előrehaladott végbélrák kezelésének egyénre szabása és hatékonyságának növelése érdekében. Megvizsgáltuk a kezelés előtti tumormintákban a fehérjeexpressziók (GHRH-R, Hsp90, Hsp16.2, p-Akt és SOUL) intenzitását és a 10 éves teljes túlélés (OS), illetve az áttétképződésig eltelt idő közötti kapcsolatokat. Célunk volt továbbá annak vizsgálata, hogy a betegek áttétképződésig eltelt ideje és a 10 éves teljes túlélés (OS) összefügg-e a betegek bizonyos klinikai paramétereivel (nem, a műtéti eltelt idő, a tumor lokalizációja).

2.2 A kutatási kérdéseink

„A colorectalis daganatos betegek kezeléshez jutásának jellemzői egy Baranya megyei pilot vizsgálat keretében” c. kutatásra vonatkozóan

1. Milyen volt a kapcsolat a colorectalis daganat kivizsgálását indító orvos szakiránya és a tünetek jellege között?
2. Milyen volt a colorectalis daganat stádiuma és a tünetek gyakoriságának kapcsolata?
3. Milyen volt a kapcsolat a colorectalis daganat stádiuma és a kivizsgálást indító orvos szakiránya között?

4. Hogyan változott a Terápiáig Eltelt Intervallum medián értéke a colorectalis daganat stádiumától és a kivizsgálást indító orvos szakirányától függően?

„A lokálisan előrehaladott rectum daganatos páciensek túlélését előrejelző tumor-asszociált fehérjék expressziója” c. kutatásra vonatkozóan

1. Van-e összefüggés a GHRH-R, Hsp 90, Hsp 16.2, SOUL és p-Akt expressziója és a neoadjuváns radiokemoterápiára adott hisztopatológiai válasz között lokálisan előrehaladott rectum daganatok esetében?

2. Van-e összefüggés egyes klinikai paraméterek és a neoadjuváns radiokemoterápiára adott hisztopatológiai válasz között lokálisan előrehaladott rectum daganatok esetében?

3. Van-e összefüggés a GHRH-R, Hsp 90, Hsp 16.2, SOUL és p-Akt expressziója és a 10-éves túlélés között lokálisan előrehaladott rectum daganatok esetében?

4. Van-e összefüggés egyes klinikai paraméterek (hisztopatológiai válasz, tumor lokalizáció, nem) és a 10 éves túlélés lokálisan előrehaladott rectum daganatok esetében?

5. Azonosítható-e valamelyik klinikai paraméter vagy fehérje expressziója a túlélés független prognosztikai markereként?

6. Van-e összefüggés egyes klinikai paraméterek (hisztopatológiai válasz, tumor lokalizáció, nem), a vizsgált fehérjék expressziója és a metasztázisig eltelt idő között lokálisan előrehaladott rectum daganatok esetében?

3. Módszertan

3.1 „A colorectalis daganatos betegek kezeléshez jutásának jellemzői egy Baranya megyei pilot vizsgálat keretében” c. kutatásra vonatkozóan

Etikai engedély

A retrospektív vizsgálat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével történt (etikai engedély szám: 2017/6744).

Vizsgálati terv

Kutatásunkban retrospektív adatgyűjtés történt Baranya megyei házi orvosok colorectalis daganatos betegeinek adataira vonatkozóan egy 5 éves intervallumon belül (2012.01.01.-2016.12.31). Minden Baranya megyei házi orvosi praxis két alkalommal kapott értesítést a vizsgálatban történő részvétel lehetőségéről, végül 26 házi orvosi praxis jelentkezett önként a praxisukban megjelent colorectalis daganatos betegek adatainak kigyűjtésére. A résztvevő házi orvosi praxisok három dokumentumot kaptak az adatgyűjtés megkezdése előtt: egy a vizsgálat céljait leíró ismertetőt, egy Microsoft Excel formátumú adatrögzítő táblázatot a gyűjtendő adatokról, valamint egy beleegyező nyilatkozatot, melyet kitöltés után visszajuttattak a vizsgálat vezetőjéhez.

Adatgyűjtés

Az adatok kigyűjtése elsősorban a házi orvosi praxisok adatbázisából, további, kiegészítő információk gyűjtése pedig a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ (PTE KK) eMedSol adatbázisából történt. Azon betegek adatai kerültek be a vizsgálatba, akiknek a megadott időintervallumon belül bármilyen stádiumú colorectalis daganata volt (az International Classification of Diseases csoportosítása alapján), és “C”-s kódú diagnózisukat a megadott intervallumon belül vagy az azt megelőző maximum 5 éven belül kapták. Összesen 390 colorectalis daganatos beteg adatait gyűjtöttük össze. A 18 év alatti betegek, vagy azok, akiknek korábbi colorectalis daganatuk újult ki az időintervallumon belül, vagy a vizsgálandó adatok közül valamilyen okból hiányoztak az adataik, kizárásra kerültek a kutatásból. Emiatt végül 212 beteg adatait elemeztük a jelen tanulmányban.

A házi orvosi praxisok, valamint a PTE KK eMedSol adatbázisaiból a következő adatok kerültek kigyűjtésre: (1) demográfiai adatok, (2) beteg tünetei az első (kivizsgálást indító) orvosnál történő jelentkezéskor (3) első (kivizsgálást indító) orvos szakiránya (4) daganat

stádiuma a diagnózis felállításakor (5) a daganatellenes terápia indításának dátuma. Az első orvosnak azt az orvost tekintettük, aki először találkozott a beteggel és elindította a kivizsgálást (pl. labor, hasi ultrahang stb.) és/vagy a kezelés első lépését, aki lehetett a házi orvos, sürgősségin dolgozó orvos vagy bármilyen más szakorvos. A daganat stádium beosztása a szövettan, a képalkotó vizsgálatok, valamint a hivatalos Onkoteam vélemény alapján történt, a 8. Európai Klinikai Onkológiai Társaság “Alsó gasztrointesztinális daganatok” (8. *European Society for Medical Oncology Lower gastrointestinal cancers*) irányelvei alapján. Kiinduló dátumként az első orvos-beteg találkozást tekintettük, amikor a beteg először jelentkezett az orvosnál colorectalis daganatra utaló tünetekkel. Amennyiben a beteg panaszmentes volt, azt a házi orvosi megjelenést tekintettük az első orvos-beteg találkozásnak, amikor a beteg először kapott olyan beutalót az orvostól (pl. labor, hasi ultrahang, stb), mely elindította a betegnél a kivizsgálást colorectalis daganat irányába, és a daganat diagnózisa, a vizsgálatok eredményeként ezután be is igazolódott. A Terápiáig Eltelt Intervallum (TEI) a kiinduló dátumtól, a terápia megkezdéséig eltelt időt jelenti (napok száma). A terápia megkezdésének pedig azt a dátumot tekintettük, amikor a daganatellenes terápia bármilyen formája (sebészi, onkológiai) elkezdődött. Az adatok rögzítését, majd ellenőrzését két független kutató végezte, az adatok pontosságának biztosítása érdekében.

Adatelemzés, statisztikai analízis

A statisztikai elemzés az IBM SPSS Statistics for Windows 24 verzióval történt. Az elemzés során deskriptív analízist (frekvencia és keresztábra elemzést), valamint varianciaanalízist végeztünk. A statisztikai szignifikanciát Kruskal-Wallis és Fisher teszttel számítottuk ki. A tesztek eredményét $p < 0,05$ érték esetében tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2 „A lokálisan előrehaladott rectum daganatos páciensek túlélését előrejelző tumor-asszociált fehérjék expressziója” c. kutatásra vonatkozóan

Etikai engedély

A vizsgálat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Regionális Tudományos és Kutatásetikai Bizottságának engedélyével történt (etikai engedély szám: 7532-PTE 2019).

Módszerek, betegek, tumorminták

A vizsgálat a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központjában történt, amely a dél-dunántúli régió ellátását biztosító, dedikált onkológiai központ (beleértve a sebészeti és az onkoterápiás osztályokat). Összesen 114, lokálisan előrehaladott (cT3/T4 és/vagy cN+ és cM0) rectumdaganatos beteg vett részt vizsgálatunkban (69 beteg 2005. januárja és 2006. decembere között és 45 beteg 2009. januárja és 2010. márciusa között). Valamennyi beteg neoadjuváns radiokemoterápiában (NRCT) részesült, melyet műtét követett. A kezelés előtti vizsgálatok között szerepelt a digitális rectalis vizsgálat, rectosigmoidoscopy vagy colonoscopy, biopszia, hasi-kismedencei CT, kismedencei MRI, mellkasröntgen vagy CT. A 3D tervezett konformális sugárterápia minden esetben „belly board” pozicionáló eszközzel, hason fekvő helyzetben történt, 18 MV energiájú foton besugárással. A primer tumor és a regionális nyirokcsomók 3D konformális besugárzása 5 héten keresztül zajlott, 25 frakcióban 45/1.8 Gy-es sugárterápiás dózissal. A rádió-kemoterápia részeként, 500 mg/m² 5-Fluorouracil folyamatos infúzióban és 30 mg/m² folsavat bólusban kaptak a páciensek a sugárterápia 1. és 5. hetének 1-5. napján. Négy héttel a neoadjuváns radiokemoterápia befejezése után a betegek restaging vizsgálata történt, majd a sebészi rezekciót 6-9 héttel a neoadjuváns terápia befejezése után végezték el, összesen 109 betegnél (5 beteg kizárásra került a vizsgálatból). Minden esetben kuratív rezekciót végeztek. Minden beteg beleegyező nyilatkozatot töltött ki, amelyet a helyi etikai bizottság jóváhagyott. A műtéten átesett betegek főbb klinikai jellemzőit a táblázat mutatja.

Esetszám	N =109
Kor (év)	
≤ 60	60 (55%)
> 60	49 (45%)
Nem	
férfi	55 (50%)
nő	54 (50%)
Klinikai T stádium	
cT2	4 (4%)
cT3	93 (85%)
cT4	12 (11%)
Klinikai N stádium	
cN0	41 (38%)
cN1-2	68 (62%)
Távolság a végbélnyílástól (cm)	
<5	34 (31%)
5-10	43 (40%)
>10	32 (29%)
Műtétig eltelt idő (hét)	
≤ 7	64 (59%)
>7	45 (41%)

Hisztopatológiai kiértékelés

A rezekált minták szövettani értékelésekor a Mandard és munkatársai (70) által kidolgozott válaszrendszert használtuk a neoadjuváns kezelésre adott patológiai válasz meghatározásához. Az ötpontos tumorregressziós osztályozás (TRG) a reziduális tumorsejtek jelenlétén és a fibrózis mértékén alapul. A TRG osztályozás a következőket tartalmazza: A TRG1 (teljes regresszió) a maradék tumor és a végbélfal különböző rétegeire kiterjedő fibrózis hiányát jelenti, a TRG2-t a ritka, a fibrózisban elszórtan jelen lévő maradék tumorsejtek jellemzik, a TRG3-nál a maradék tumorsejtek nagyobb számban vannak már jelen, de a fibrózis még mindig túlsúlyban van, a TRG4 a fibrózis mértékét túlnövő maradék tumort mutatja, a TRG5 a tumorregresszió teljes hiányára utal. A korábbi tanulmányokkal összehangban a statisztikai elemzés megkönnyítése érdekében a TRG választ két csoportba soroltuk: a TRG1-2: jó tumorválaszt, míg a TRG 3-5: rossz tumorválaszt jelentett (70-72).

Hsp16.2 és SOUL elleni poliklonális antitestek előállítás

Nyulak szubkután immunizálása történt 100 pg rekombináns Hsp16.2/GST és SOUL/GST fúziós fehérjével, melyet a munkacsoport állított elő a PTE ÁOK Orvosi Kémiai és Biokémia Intézetében, a korábban leírtak szerint (39, 69, 73). Az emlékeztető injekciók adása 4 hetes időközönként történt, 50 pg fehérjével alkalmanként. Vérvétel után, centrifugálást követően az antiszérumokat -20°C-on tároltuk. Az IgG-eket a gyártó protokollja szerint megadott protein G-Sepharose kromatográfiával (Sigma) tisztítottuk.

Immunhisztokémia

A kezelés előtti tumorszövetminták metszetei formalinban lettek rögzítve és paraffinba ágyazva. Ezt követően a következő primer antitestekkel lettek inkubálva. A GHRH-R antitest mind a GHRH-R, mind a GHRH-R splice változatainak jelenlétét kimutatta. A p-Akt és teljes Hsp90 poliklonális nyúl primer antitestek, a Cell Signaling és a Santa Cruz Biotechnology, Inc. (Santa Cruz, CA, USA) cégektől lettek beszerezve, emellett a saját fejlesztésű anti-Hsp 16.2 és anti-SOUL poliklonális primer antitesteket használtuk. Az immunhisztokémiai festést a sztreptavidin-biotin-peroxidáz módszer szerint végeztük hidrogén-peroxid/ 3-amino-9-etil-karbazol előhívással, a korábban leírt Universal kit használatával (74). A kontrollmetszetekkel csak szekunder IgG-t inkubáltunk. A tárgylemezek kiértékelése egy Olympus BX50 fénymikroszkóp segítségével történt, beépített fényképező rendszerrel (Olympus Optical Co., Hamburg, Németország). A festődés intenzitása félkvantitatív módon enyhe (+), közepes (++)

vagy erős (+++) festődésként lett rögzítve, a korábban leírtak szerint (75). Belső pozitív kontrollként a minták normál sejtes és érrendszeri struktúráit használtuk. Minden tárgylemezt ugyanaz a tapasztalt patológus értékelte, aki az adott betegre vonatkozó klinikai, patológiai adatokat nem ismerte.

Adatgyűjtés, kategorizálás

A betegek számának csoportonkénti növelése érdekében az elemzésekhez a különböző változatok kategóriáit összevontuk: 60 év feletti életkor vs. 60 év vagy annál fiatalabb, cT2 vs. cT3 vs. cT4, cN0 vs. cN1-2, a végbélnyílástól való távolság kevesebb mint 5 cm vs. 5 és 10 cm közötti vs. több mint 10 cm, a műtétig eltelt idő 7 héten belül vs. 7 héten túl. A statisztikai vizsgálathoz az immunhisztokémiai intenzitásértékeket alacsony intenzitású (0, +) és magas intenzitású (++, +++) kategóriákra osztottuk. A teljes túlélést (OS) a diagnózis felállításának időpontjától a bármilyen okból bekövetkezett halál időpontjáig számítottuk. Az áttétképződésig eltelt időnek azt az időintervallumot tekintettük, amely a diagnózis felállításának időpontjától az első áttét/áttétek megjelenéséig telt el.

A betegparaméterekre és a túlélésre vonatkozó adatokat a klinika elektronikus orvosi adatbázisából (eMedsol adatbázis) és a Nemzeti E-health Infrastruktúra Adatbázisból (EESZT) nyertük. Azokban az esetekben, amikor a túlélésre vonatkozó adatok nem álltak rendelkezésre a fent említett adatbázisokból, kutatócsoportunk egyik tagja felvette a kapcsolatot a beteggel vagy családtagjaival telefonon, információszerezés céljából. Elérhetőségeket szintén az elektronikus egészségügyi rendszerekből nyertünk.

Statisztikai elemzés

A statisztikai elemzéseket a Statistical Package for the Social Sciences 16.0 szoftver (SPSS, Chicago, IL) segítségével végeztük. A klinikai paraméterek és a biológiai markerek összehasonlítására a tumorregresszió fokát és a klinikai választ vizsgáló Chi-négyzet tesztet használtunk. A klinikai- és biológiai markerek és a teljes túlélés (OS), valamint az áttétképződésig eltelt idő közötti kapcsolatot Kaplan-Meier görbék segítségével mutattuk ki, a szignifikancia szintjét pedig log-rank tesztel határoztuk meg. A $(p) < 0,05$ valószínűségi értékeket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük.

4. Eredmények

4.1 „A colorectalis daganatos betegek kezeléshez jutásának jellemzői egy Baranya megyei pilot vizsgálat keretében” c. kutatásra vonatkozóan

A sürgősségire került betegek leggyakoribb tünete a hasi/végbéltáji fájdalom volt, míg a háziorvost felkereső betegek a véres székletet említették legtöbbször. A sürgősségi osztályon jelentkező betegek esetében lényegesen magasabb arányban (61%) diagnosztizáltak késői (III-IV.) stádiumú daganatot, mint a háziorvoshoz forduló betegek körében (57,3%). A TEI rövidebb volt, ha a betegek sürgősségi osztályra kerültek (TEI medián: 15 nap késői (III-IV.), 34,5 nap korai (I-II.) stádiumú daganat esetén), mint amikor háziorvosnál jelentkeztek először (TEI medián: 86 nap késői, 83 nap korai stádiumú daganat esetén).

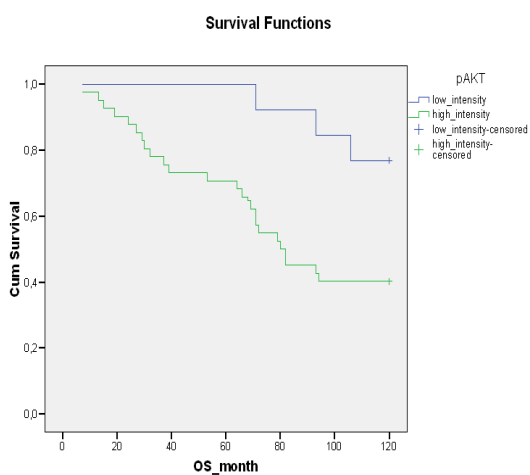
Tünetek	n (%) Esetszám	n (%) Esetszám	Fisher teszt (p)
	Háziorvos indította (127)	Sürgősségi szakorvos indította (49)	
Hasi/végbéltáji fájdalom	31 (24,4)	18 (36,7)	0,133
Véres széklet	41 (32,3)	8 (16,3)	0,039
Gyengeség/fáradtság	27 (21,3)	9 (18,4)	0,835
Fogyás	29 (22,8)	3 (6,1)	0,009
Hasmenés	28 (22,0)	7 (14,3)	0,197
Széklethabitus változás	18 (14,2)	2 (4,1)	0,066
Hasi teltségérzet	9 (7,1)	7 (14,3)	0,150
Székrekedés	8 (6,3)	2 (4,1)	0,728

	Daganat stádiuma	Esetek száma (%)	TEI átlag (nap)	Szórás	TEI medián (nap)
Háziorvos	I-II	47 (42,7)	98,19	66,40	83,00
	III-IV	63 (57,3)	100,06	66,37	86,00
Sürgősségi szakorvos	I-II	16 (39,0)	40,81	38,75	34,50
	III-IV	25 (61,0)	23,12	21,30	15,00
<i>Kruskal-Wallis teszt $P < 0.001$</i>					

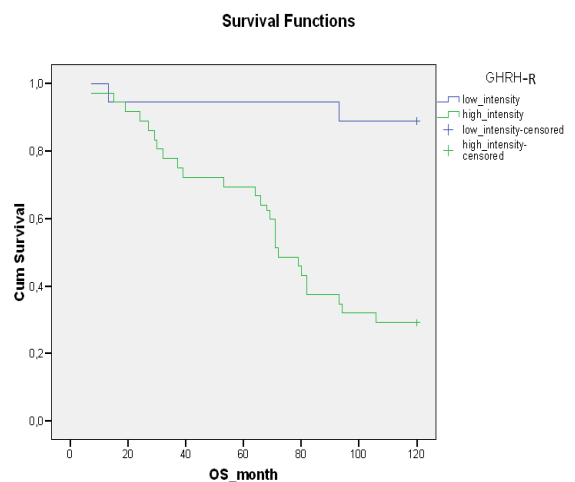
4.2 „A lokálisan előrehaladott rectum daganatos páciensek túlélését előrejelző tumor-asszociált fehérjék expressziója” c. kutatásra vonatkozóan

A p-Akt, a GHRH-R és a Hsp90 fokozott expressziója szignifikáns korrelációt ($p=0,001$; $p=0,000$; $p=0,004$;) mutatott az alacsonyabb 10 éves túléléssel (1a, 1b,1c), továbbá a p-Akt és a GHRH-R magas expressziós szintje szignifikánsan rövidebb áttétképződésig eltelt idővel korrelált (3a, 3b). A végbél alsó harmadára lokalizált tumorok mind a hosszabb áttétképződésig eltelt idővel, mind a 10 éves túlélés javulásával mutattak szignifikáns összefüggést (4b).

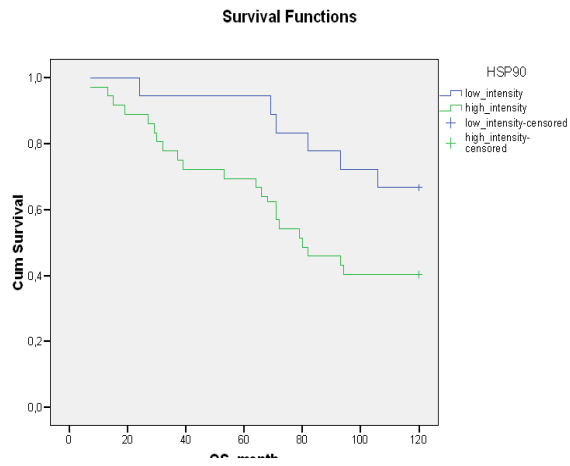
1a



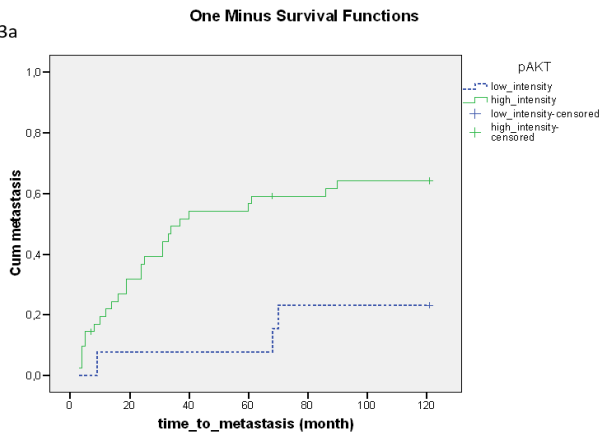
1b



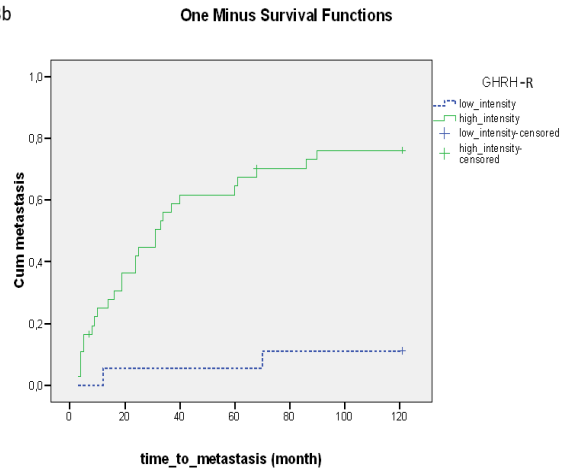
1c



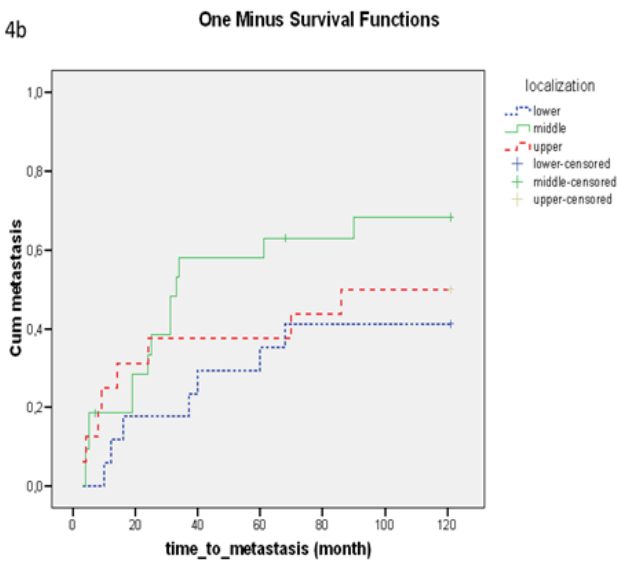
3a



3b



4b



5. Következtetések

Tudomásunk szerint tanulmányunk az első olyan vizsgálat, amely a colorectalis carcinomával kapcsolatos egészségügyi várakozási időket, elemezte egy közép-kelet európai országban.

Pilot kutatásunk egyrészt vizsgálta a colorectalis daganat tüneteinek összefüggéseit, másrészt rávilágít a colorectalis daganatok magas morbiditási és mortalitási rátáinak lehetséges okaira.

A sürgősségi osztályra kerülő betegek leggyakoribb tünete a hasi/végbéltáji fájdalom volt, ami a késői stádiumú daganatok nagyobb arányával (pl. obstrukciót okozó daganat) is kapcsolatba hozható. Házi orvoshoz fogyas és véres széklet tünetekkel gyakrabban fordultak a betegek, mint sürgősségi orvoshoz, és egyidejűleg több tünetet is említettek a házi orvosuknak. A sürgősségi osztályon jelentkező daganatos betegek lényegesen gyorsabban jutottak kezeléshez, mint a házi orvosuknál jelentkező betegek, ami a kétféle ellátó rendszer jellegzetességeiből, betegutalási, kivizsgálási lehetőségeinek eltéréseiből adódhat. Vizsgálatunk alapján, a sürgősségi vagy házi orvosi kivizsgálás esetén észlelt terápiáig eltelt intervallumok Baranya megyében hasonlóak voltak a nyugat-európai országokéhoz. A colorectalis daganatok esetében a diagnózis felállításakor a legfontosabb prognosztikai faktor a tumor stádiuma [34–36]. Ezek alapján arra következtettünk, hogy a hazai magas mortalitási mutatók hátterében meghatározó elem a betegek késedelmes orvoshoz fordulása.

Eredményeink a prevenció fontosságára hívják fel a figyelmet. A colorectalis daganat kifejlődése hosszú, akár 10-15 évig tartó folyamat, ezért ez a daganattípus kiválóan alkalmas szűrésre. A beteghez köthető késlekedés csökkentésének lényeges eleme a colorectalis daganatra utaló tünetek időben történő felismerése. Emiatt a daganat megelőzését elősegítő lakossági figyelemfelhívó kampányok bevezetésén kívül, a tünetek időben történő felismerését elősegítő betegedukáció is elengedhetetlen. A prevenció egy másik formája, egy rendszeres hazai colorectalis szűrőprogram bevezetése is jelentős mértékben segíthetné a colorectalis daganatok korai stádiumban történő felfedezését.

További kutatásunk elsőként számolt be arról, hogy a Hsp 90, a p-Akt és a GHRH-R a teljes túlélés lehetséges molekuláris prediktív markerei, lokálisan előrehaladott végbélrákos betegek esetében. Fokozott expressziójuk a kezelés előtti tumormintákban csökkent teljes túléléssel járt

együtt. Továbbá a GHRH-R és a Hsp90 független prognosztikai faktorok a 10 éves teljes túlélés szempontjából, illetve a p-Akt-nak is lehet prediktív szerepe. A fokozott GHRH-R és Hsp90 expresszió szignifikánsan csökkent 10 éves teljes túléléssel függött össze.

Azt is kimutattuk, hogy a p-Akt és a GHRH-R fokozott expressziója az áttétképződésig eltelt idő prognosztikai tényezője. Ezek, valamint korábbi eredményünk, miszerint a GHRH-R expressziója független prognosztikai tényező volt a terápiára adott válasz tekintetében (12), mind arra utalnak, hogy a GHRH-R különösen fontos szerepet játszhat molekuláris biomarkerként. Tanulmányunk fontos eleme a különösen hosszú, 10 éves utánkövetési időszak, amely a vizsgált biomarkerek hosszú távú hatását mutatja a betegség kimenetelére. Ezen túlmenően vizsgálatunk kihathat további kutatásokra, mivel kiegészíti a végbélrák potenciális biomarkereiről meglévő adatokat, és alapot nyújthat nagyobb betegpopulációk bevonásával végzett, további kutatásokhoz. Végezetül, megállapításaink potenciális gyakorlati és klinikai értékkel is bírhatnak. A biomarkerek előnyös tulajdonságai közé tartozik, hogy könnyen és egyáltalán nem-, vagy minimálisan invazív módon nyerhetőek a betegektől, valamint széleskörűen rendelkezésre állnak és alacsony költségűek. A biomarker fehérjék expressziójának kimutatása immunhisztokémiai módszerrel egyszerű és költséghatékony módja lehet a prognózis meghatározásának, továbbá potenciálisan akár a terápia megtervezését is segítheti, mivel a módszer elérhető a rákos betegek rutinszerű diagnosztizálását és kezelését végző orvosi centrumokban, és nincs szükség további mintavételre a betegről, tekintettel arra, hogy a szövettani vizsgálatához és a diagnózis felállításához automatikusan vesznek biopsziát. A GHRH-R és a Hsp90 ígéretes biomarkereknek tűnnek a lokálisan előrehaladott végbélrák esetében. Eredményeink megerősítéséhez azonban további kutatásokra, nagyobb és validált vizsgálatokra van szükség.

6. Referenciák

1. Fodor D, Busa C, Cservenák N, Kiss I, Bellyei S, Csikós Á, et al. [Characteristics related to the treatment of colorectal cancer patients based on a pilot study in Baranya county, Hungary]. *Orv Hetil.* 2021;162(4):153-60 doi: 10 1556/650 2021 31982.
2. Döbrossy L, Kovács A, Budai A, Simon J, Horváth AR, Cornides A, et al. [Controversial issues in colorectal screening in Hungary: conflict of clinical and public health viewpoints]. *Orv Hetil.* 2011;152(31):1223-32 doi: 10 556/OH 2011 29167.
3. Döbrossy L, Kovács A, Budai A, Cornides A, Ottó S, Tulassay Z. [The state of the colorectal screening in Hungary: lessons of the pilot programs]. *Orv Hetil.* 2007;148(38):1787-93 doi: 10 556/OH 2007 28192.
4. Wong MCS, Huang J, Lok V, Wang J, Fung F, Ding H, et al. Differences in Incidence and Mortality Trends of Colorectal Cancer Worldwide Based on Sex, Age, and Anatomic Location. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021;19(5):955-66 e61 doi: 10 1016/j cgh 2020 02 026 Epub Feb 21.
5. Giusti F, Martos C, Adriani S, Flego M, Carvalho RN, Bettio M, et al. The Joint Research Centre-European Network of Cancer Registries Quality Check Software (JRC-ENCR QCS). *Front Oncol.* 2023;13:1250195.(doi):10 3389/fonc 2023 1250195 eCollection 2023.
6. Glimelius B. Recent advances in rectal cancer treatment - are we on the right track? *Ups J Med Sci.* 2024;129.(doi):10 48101/ujms v129 10537 eCollection 2024.
7. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen YJ, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(10):1139-67 doi: 10 6004/jnccn 2022 0051.
8. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019;394(10207):1467-80 doi: 10 016/S0140-6736(19)32319-0.
9. Willett CG, Acklin-Wehnert S. Neoadjuvant Short- Vs. Long-Course Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: How to Choose. *Curr Treat Options Oncol.* 2024;25(4):427-33 doi: 10 1007/s11864-024-01185-5 Epub 2024 Feb 22.
10. Morson BC. The evolution of colorectal carcinoma. *Clin Radiol.* 1984;35(6):425-31 doi: 10 1016/s0009-9260(84)80033-1.
11. Hewitson P, Glasziou P, Irwig L, Towler B, Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(1):CD001216 doi: 10 1002/14651858 CD001216 pub2.
12. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial.
13. Rutka M, Bor R, Molnár T, Farkas K, Pigniczki D, Fábíán A, et al. Efficacy of the population-based pilot colorectal cancer screening, Csongrád county, Hungary, 2015. *Turk J Med Sci.* 2020;50(4):756-63 doi: 10 3906/sag-1908-79.
14. Döbrossy L, Kovács A, Cornides Á, Budai A. Vastagbéliszurés: a lakossági részvételt befolyásoló tényezők. *Orvosi Hetilap*2014.
15. Bnard F, Brkun AN, Martel M, Von Renteln D. Systematic review of colorectal cancer screening guidelines for average-risk adults: Summarizing the current global recommendations. *World Journal of Gastroenterology: Baishideng Publishing Group Co., Limited;* 2018. p. 124-38.
16. Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, Macdonald S, Ramirez AJ. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: Evidence for common cancers. *British Journal of Cancer.* 2009;101(Suppl 2):S92-S101.

17. Hall N, Birt L, Banks J, Emery J, Mills K, Johnson M, et al. Symptom appraisal and healthcare-seeking for symptoms suggestive of colorectal cancer: A qualitative study. *BMJ Open*. 2015;5(10).
18. Walter FM, Emery JD, Mendonca S, Hall N, Morris HC, Mills K, et al. Symptoms and patient factors associated with longer time to diagnosis for colorectal cancer: Results from a prospective cohort study. *British Journal of Cancer*. 2016;115(5):533-41.
19. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal cancer before diagnosis: A population-based case-control study. *British Journal of Cancer*. 2005;93(4):399-405.
20. Rasmussen S, Larsen PV, Søndergaard J, Elnegaard S, Svendsen RP, Jarbøl DE. Specific and non-specific symptoms of colorectal cancer and contact to general practice. *Family Practice*. 2015;32(4):387-94.
21. Lyratzopoulos G, Abel GA, McPhail S, Neal RD, Rubin GP. Measures of promptness of cancer diagnosis in primary care: secondary analysis of national audit data on patients with 18 common and rarer cancers. *Br J Cancer*. 2013;108(3):686-90 doi: 10.1038/bjc.2013.1 Epub Feb 7.
22. Murchie P, Raja EA, Brewster DH, Campbell NC, Ritchie LD, Robertson R, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: Effect on disease stage and survival. *British Journal of Cancer*. 2014;111(3):461-9.
23. Leiva A, Esteva M, Llobera J, Macià F, Pita-Fernández S, González-Luján L, et al. Time to diagnosis and stage of symptomatic colorectal cancer determined by three different sources of information: A population based retrospective study. *Cancer Epidemiology*. 2017;47:48-55.
24. Janssen RM, Takach O, Nap-Hill E, Enns RA. Time to Endoscopy in Patients with Colorectal Cancer: Analysis of Wait-Times. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016.
25. Wattacheril J, Kramer JR, Richardson P, Havemann BD, Green LK, Le A, et al. Lagtimes in diagnosis and treatment of colorectal cancer: Determinants and association with cancer stage and survival. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2008;28(9):1166-74.
26. Singh H, De Coster C, Shu E, Fradette K, Latosinsky S, Pitz M, et al. Wait times from presentation to treatment for colorectal cancer: A population-based study. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2010;24(1):33-9.
27. Korsgaard M, Pedersen L, Laurberg S. Delay of diagnosis and treatment of colorectal cancer-A population-based Danish Study. *Cancer Detection and Prevention*. 2008;32(1):45-51.
28. Raje D, La Touche S, Mukhtar H, Oshowo A, Ingham Clark C. Changing trends in the management of colorectal cancers and its impact on cancer waiting times. *Colorectal Dis*. 2006;8(2):140-4 doi: 10.1111/j.1463-3182.2005.00915.x.
29. Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JMA, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2010;375(9726):1624-33.
30. Topping ML, Frydenberg M, Hamilton W, Hansen RP, Lautrup MD, Vedsted P. Diagnostic interval and mortality in colorectal cancer: U-shaped association demonstrated for three different datasets. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(6):669-78.
31. Topping ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Hamilton W, Vedsted P. Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *Br J Cancer*. 2011;104(6):934-40.
32. Döbrossy L, Kovács A, Cornides Á, Budai A. Factors influencing the participation in colorectal screening. [Vastagbélvizsgálat: a lakossági részvételt befolyásoló tényezők.]. *Orvosi Hetilap: Akadémiai Kiadó Rt.*; 2014. p. 1051-6.

33. Döbrössy L, Kovács A, Budai A, Cornides Á, Ottó S, Tulassay Z. The state of the colorectal screening in Hungary: lessons of the pilot programs. [A népegészségügyi vastag- és végbélszűrés helyzete Magyarországon: A mintaprogramok tanulságai.]. *Orvosi Hetilap*. 2007;148(38):1787-93.
34. Tang Q, Liu YF, Zhu XJ, Li YH, Zhu J, Zhang JP, et al. Expression and prognostic significance of the α B-crystallin gene in human hepatocellular carcinoma. *Human Pathology*. 2009;40(3):300-5.
35. Costa TEMM, Raghavendra NM, Penido C. Natural heat shock protein 90 inhibitors in cancer and inflammation. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2020;189:112063-.
36. Farkas R, Pozsgai E, Schally AV, Szigeti A, Szigeti E, Laszlo Z, et al. Possible predictors of histopathological response to neoadjuvant chemoradiotherapy for rectal cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2012;138(3):387-95.
37. Pozsgai E, Busa C, Fodor D, Bellyei S, Csikos A. Wait times to diagnosis and treatment in patients with colorectal cancer in Hungary. *Cancer Epidemiology*. 2019;59:244-8.
38. Zoltan L, Farkas R, Schally AV, Pozsgai E, Papp A, Bognár L, et al. Possible Predictive Markers of Response to Therapy in Esophageal Squamous Cell Cancer. *Pathology and Oncology Research*. 2019;25(1):279-88.
39. Bellyei S, Szigeti A, Pozsgai E, Boronkai A, Gomori E, Hocsak E, et al. Preventing apoptotic cell death by a novel small heat shock protein. *European Journal of Cell Biology*. 2007;86(3):161-71.
40. Pozsgai E, Gomori E, Szigeti A, Boronkai A, Gallyas F, Sumegi B, et al. Correlation between the progressive cytoplasmic expression of a novel small heat shock protein (Hsp16.2) and malignancy in brain tumors. *BMC Cancer*. 2007;7:233.
41. Bellyei S, Szigeti A, Pozsgai E, Boronkai A, Gomori E, Hocsak E, et al. Preventing apoptotic cell death by a novel small heat shock protein. *Eur J Cell Biol*. 2007;86(3):161-71.
42. Iqbal MA, Arora S, Prakasam G, Calin GA, Syed MA. MicroRNA in lung cancer: role, mechanisms, pathways and therapeutic relevance. *Mol Aspects Med*; 2019. p. 3-20.
43. Amaravadi RK, Thompson CB. The roles of therapy-induced autophagy and necrosis in cancer treatment. *Clinical Cancer Research*. 2007;13(24):7271-9.
44. Koda M, Grudzińska M, Kańczuga-Koda L, Famulski W, Jakubowska K. Monocyte-to-lymphocyte ratio as a prognostic factor in peripheral whole blood samples of colorectal cancer patients. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(31):4639-55.
45. Hirahara T, Arigami T, Yanagita S, Matsushita D, Uchikado Y, Kita Y, et al. Combined neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio predicts chemotherapy response and prognosis in patients with advanced gastric cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1).
46. Schally AV, Wang H, He J, Cai R, Sha W, Popovics P, et al. Agonists of growth hormone-releasing hormone (GHRH) inhibit human experimental cancers in vivo by down-regulating receptors for GHRH. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2018;115(47):12028-33.
47. Schally AV, Varga JL, Engel JB. Antagonists of growth-hormone-releasing hormone: An emerging new therapy for cancer. 2008. p. 33-43.
48. Schally A, Varga J. Antagonists of Growth Hormone-Releasing Hormone in Oncology. *Combinatorial Chemistry & High Throughput Screening*. 2006;9(3):163-70.
49. Schally AV, Comaru-Schally AM, Nagy A, Kovacs M, Szepeshazi K, Plonowski A, et al. Hypothalamic hormones and cancer. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 2001;22(4):248-91.
50. Schally AV, Varga JL. Antagonistic analogs of growth hormone-releasing hormone: New potential antitumor agents. *Trends Endocrinol Metab*; 1999. p. 383-91.

51. Chatzistamou I, Schally AV, Varga JL, Groot K, Busto R, Armatis P, et al. Inhibition of growth and metastases of MDA-MB-435 human estrogen-independent breast cancers by an antagonist of growth hormone-releasing hormone. *Anti-Cancer Drugs*. 2001;12(9):761-8.
52. Braczkowski R, Schally AV, Plonowski A, Varga JL, Groot K, Krupa M, et al. Inhibition of proliferation in human MNNG/HOS osteosarcoma and SK-ES-1 ewing sarcoma cell lines in vitro and in vivo by antagonists of growth hormone-releasing hormone: Effects on insulin-like growth factor II. *Cancer*. 2002;95(8):1735-45.
53. Zeitler P, Siriwardana G. Antagonism of endogenous growth hormone-releasing hormone (GHRH) leads to reduced proliferation and apoptosis in MDA231 breast cancer cells. *Endocrine*. 2002;18(1):85-90.
54. Gan J, Ke X, Jiang J, Dong H, Yao Z, Lin Y, et al. Growth hormone-releasing hormone receptor antagonists inhibit human gastric cancer through downregulation of PAK1-STAT3/NF- κ B signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(51):14745-50.
55. Hohla F, Moder A, Mayrhauser U, Hauser-Kronberger C, Schally AV, Varga JL, et al. Differential expression of GHRH receptor and its splice variant 1 in human normal and malignant mucosa of the oesophagus and colon. *International Journal of Oncology*. 2008;33(1):137-43.
56. Hohla F, Buchholz S, Schally AV, Seitz S, Rick FG, Szalontay L, et al. GHRH antagonist causes DNA damage leading to p21 mediated cell cycle arrest and apoptosis in human colon cancer cells. *Cell Cycle*. 2009;8(19):3149-56.
57. Henderson-Jackson EB, Helm J, Ghayouri M, Hakam A, Nasir A, Leon M, et al. Correlation between Mcl-1 and pAkt protein expression in colorectal cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2010;3(8):768-74.
58. Tsutsumi S, Neckers L. Extracellular heat shock protein 90: A role for a molecular chaperone in cell motility and cancer metastasis. *Cancer Sci*; 2007. p. 1536-9.
59. Goetz MP, Toft DO, Ames MM, Erlichman C. The Hsp90 chaperone complex as a novel target for cancer therapy. *Ann Oncol*; 2003. p. 1169-76.
60. Chen JS, Hsu YM, Chen CC, Chen LL, Lee CC, Huang TS. Secreted heat shock protein 90 α induces colorectal cancer cell invasion through CD91/LRP-1 and NF- κ B-mediated integrin α V expression. *Journal of Biological Chemistry*. 2010;285(33):25458-66.
61. Chen WS, Lee CC, Hsu YM, Chen CC, Huang TS. Identification of heat shock protein 90 α as an IMH-2 epitope-associated protein and correlation of its mRNA overexpression with colorectal cancer metastasis and poor prognosis. *International Journal of Colorectal Disease*. 2011;26(8):1009-17.
62. Xiaofeng W, Xiaomin S, Wei Z, Yan F, Hubing S, Yun L, et al. The regulatory mechanism of Hsp90 α secretion and its function in tumor malignancy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106(50):21288-93.
63. M T, I K, M K, C K, Kd W, Gi K, et al. Quantitative analysis of HSP90-client interactions reveals principles of substrate recognition. *Cell*. 2012;150(5):987-1001.
64. Ui T, Morishima K, Saito S, Sakuma Y, Fujii H, Hosoya Y, et al. The HSP90 inhibitor 17-N-allylamino-17-demethoxy geldanamycin (17-AAG) synergizes with cisplatin and induces apoptosis in cisplatin-resistant esophageal squamous cell carcinoma cell lines via the Akt/XIAP pathway. *Oncol Rep*. 2014;31(2):619-24.
65. Soo ET, Yip GW, Lwin ZM, Kumar SD, Bay BH. Heat shock proteins as novel therapeutic targets in cancer. *In Vivo*. 2008;22(3):311-5.
66. Cao F, Wang S, Wang H, Tang W. Fibroblast activation protein- α in tumor cells promotes colorectal cancer angiogenesis via the Akt and ERK signaling pathways. *Molecular Medicine Reports*. 2018;17(2):2593-9.

67. Liu H, Wang J, Tao Y, Li X, Qin J, Bai Z, et al. Curcumol inhibits colorectal cancer proliferation by targeting miR-21 and modulated PTEN/PI3K/Akt pathways. *Life Sciences*. 2019;221(November 2018):354-61.
68. Szigeti A, Bellyei S, Gasz B, Boronkai A, Hocsak E, Minik O, et al. Induction of necrotic cell death and mitochondrial permeabilization by heme binding protein 2/SOUL. *FEBS Letters*. 2006;580(27):6447-54.
69. Szigeti A, Hocsak E, Rapolti E, Racz B, Boronkai A, Pozsgai E, et al. Facilitation of mitochondrial outer and inner membrane permeabilization and cell death in oxidative stress by a novel Bcl-2 homology 3 domain protein. *J Biol Chem*. 2010;285(3):2140-51.
70. Mandard AMM, Dalibard F, Mandard JCC, Marnay J, Henry-Amar M, Petiot JFF, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994;73(11):2680-6.
71. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, Bouché O, Chapet O, Closon-Dejardin MT, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *Journal of Clinical Oncology*. 2006;24(28):4620-5.
72. Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevich-Jelic L, et al. Chemotherapy with Preoperative Radiotherapy in Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;355(11):1114-23.
73. Bellyei S, Szigeti A, Boronkai A, Pozsgai E, Gomori E, Meleg B, et al. Inhibition of cell death by a novel 16.2 kD heat shock protein predominantly via Hsp90 mediated lipid rafts stabilization and Akt activation pathway. *Apoptosis*. 2007;12(1):97-112.
74. Bratthauer GL. Immunohistochemistry. antigen detection in tissue. *Advanced laboratory methods in histology and pathology*. 1994.
75. Somji S, Sens MA, Lamm DL, Garrett SH, Sens DA. Metallothionein isoform 1 and 2 gene expression in the human bladder: evidence for upregulation of MT-1X mRNA in bladder cancer. *Cancer Detect Prev*. 2001;25(1):62-75.
76. Lieberman D, Ladabaum U, Cruz-Correa M, Ginsburg C, Inadomi JM, Kim LS, et al. Screening for colorectal cancer and evolving issues for physicians and patients: A review. *JAMA - Journal of the American Medical Association: American Medical Association*; 2016. p. 2135-45.
77. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2013;369(12):1106-14 doi: 10.056/NEJMoa1300720.
78. Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Duration of colorectal cancer symptoms and survival: The effect of confounding clinical and pathological variables. *European Journal of Cancer Part A*. 1997;33(9):1461-7.
79. Nicholson BD, Hamilton W, O'Sullivan J, Aveyard P, Hobbs FDR. Weight loss as a predictor of cancer in primary care: A systematic review and meta-analysis. *British Journal of General Practice: Royal College of General Practitioners*; 2018. p. e311-e22.
80. Thompson MR, Perera R, Senapati A, Dodds S. Predictive value of common symptom combinations in diagnosing colorectal cancer. *British Journal of Surgery*. 2007;94(10):1260-5.
81. Pruitt SL, Harzke AJ, Davidson NO, Schootman M. Do diagnostic and treatment delays for colorectal cancer increase risk of death? *Cancer Causes and Control*. 2013;24(5):961-77.
82. Pita-Fernández S, González-Sáez L, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Rodríguez-Camacho E, Pazos-Sierra A, et al. Effect of diagnostic delay on survival in patients with colorectal cancer: A retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16(1).
83. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of

symptoms: A cohort study using medical records. *British Journal of Cancer*. 2006;95(10):1321-5.

84. Ewing M, Naredi P, Zhang C, Månsson J. Identification of patients with non-metastatic colorectal cancer in primary care: A case-control study. *British Journal of General Practice*. 2016;66(653):e880-e6.

85. Astin M, Griffin T, Neal RD, Rose P, Hamilton W. The diagnostic value of symptoms for colorectal cancer in primary care: A systematic review. *British Journal of General Practice: Br J Gen Pract*; 2011.

86. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, Truán N, Pire G, Alvarez P. Presentation, treatment, and multivariate analysis of risk factors for obstructive and perforative colorectal carcinoma. *American Journal of Surgery*. 2005;190(3):376-82.

87. Jellema P, Van Der Windt DAWM, Bruinvels DJ, Mallen CD, Van Weyenberg SJB, Mulder CJ, et al. Value of symptoms and additional diagnostic tests for colorectal cancer in primary care: Systematic review and meta-analysis. *BMJ (Online): BMJ*; 2010. p. 795-.

88. Baer C, Menon R, Bastawrous S, Bastawrous A. Emergency Presentations of Colorectal Cancer. *Surgical Clinics of North America: W.B. Saunders*; 2017. p. 529-45.

89. Albakova Z, Siam MKS, Sacitharan PK, Ziganshin RH, Ryazantsev DY, Sapozhnikov AM. Extracellular heat shock proteins and cancer: New perspectives. *Transl Oncol*. 2021;14(2):100995 doi: 10 1016/j tranon 2020 Epub 2020 Dec 15.

90. Kocsis J, Madaras B, Tóth EK, Füst G, Prohászka Z. Serum level of soluble 70-kD heat shock protein is associated with high mortality in patients with colorectal cancer without distant metastasis. *Cell Stress Chaperones*. 2010;15(2):143-51 doi: 10 1007/s12192-009-0128-7 Epub 2009 Jul 4.

91. Gráf L, Barabás L, Madaras B, Garam N, Maláti É, Horváth L, et al. High serum Hsp70 level predicts poor survival in colorectal cancer: Results obtained in an independent validation cohort. *Cancer Biomark*. 2018;23(4):539-47 doi: 10 3233/CBM-181683.

92. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer*. 2018;17(1):13-24.

93. Curtis NJ, West MA, Salib E, Ockrim J, Allison AS, Dalton R, et al. Time from colorectal cancer diagnosis to laparoscopic curative surgery—is there a safe window for prehabilitation? *International Journal of Colorectal Disease*. 2018;33(7):979-83.

94. Mihmanlı M, Kabul Gürbulak E, Akgün İE, Celayir MF, Yazıcı P, Tunçel D, et al. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy improves prognosis of rectal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2016;8(9):695-.

95. Kalady MF, De Campos-Lobato LF, Stocchi L, Geisler DP, Dietz D, Lavery IC, et al. Predictive factors of pathologic complete response after neoadjuvant chemoradiation for rectal cancer. *Annals of Surgery*. 2009;250(4):582-8.

96. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the interval between neoadjuvant chemoradiotherapy and surgery in rectal cancer : A meta-analysis of published studies. *Annals of Surgery*. 2016;263(3):458-64.

97. Das P, Skibber JM, Rodrigues-Bigas MA, Feig BW, Chang GJ, Wolff RA, et al. Predictors of tumor response and downstaging in patients who receive preoperative chemoradiation for rectal cancer. *Cancer*. 2007;109(9):1750-5.

98. Huh JW, Kim HC, Kim SH, Park YA, Cho YB, Yun SH, et al. Tumor regression grade as a clinically useful outcome predictor in patients with rectal cancer after preoperative chemoradiotherapy. *Surgery (United States)*. 2019;165(3):579-85.

99. Fokas E, Liersch T, Fietkau R, Hohenberger W, Beissbarth T, Hess C, et al. Tumor regression grading after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal

carcinoma revisited: Updated results of the CAO/ARO/AIO-94 trial. *Journal of Clinical Oncology*. 2014;32(15):1554-62.

100. Restivo A, Zorcolo L, Cocco IMF, Manunza R, Margiani C, Marongiu L, et al. Elevated CEA levels and low distance of the tumor from the anal verge are predictors of incomplete response to chemoradiation in patients with rectal cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2013;20(3):864-71.

101. Huang Y, Lee D, Young C. Predictors for complete pathological response for stage II and III rectal cancer following neoadjuvant therapy - A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg*. 2020;220(2):300-8.

102. Yang Y, Wang G, He J, Ren S, Wu F, Zhang J, et al. Gender differences in colorectal cancer survival: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017;141(10):1942-9.

7. Publikációk

7.1 A tézishoz kapcsolódó publikációk

Pozsgai E, Busa C, **Fodor D**, Bellyei S, Csikos A. Wait times to diagnosis and treatment in patients with colorectal cancer in Hungary. *Cancer Epidemiol.* 2019 Apr;59:244-248. doi: 10.1016/j.canep.2019.02.015. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30849616.

IF: 2.89, Q2

Fodor D, Busa C, Cservenák N, Kiss I, Bellyei S, Csikós Á, Pozsgai É. A colorectalis daganatos betegek kezeléshez jutásának jellemzői egy Baranya megyei pilotvizsgálat keretében [Characteristics related to the treatment of colorectal cancer patients based on a pilot study in Baranya county, Hungary]. *Orv Hetil.* 2021 Jan 24;162(4):153-160. Hungarian. doi: 10.1556/650.2021.31982. PMID: 33486467.

IF: 0.707, Q4

Fodor, D.; Pozsgai, É.; Schally, A.V.; László, Z.; Gömöri, É.; Szabó, É.; Rumi, L.; Lócsei, D.; Boronkai, Á.; Bellyei, S. Expression Levels of GHRH-Receptor, pAkt and Hsp90 Predict 10-Year Overall Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Biomedicines* 2023, 11, 719. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11030719>

IF: 4.757, Q1

A témához kapcsolódó összesített impakt faktorszám: 8.354

A tézishoz kapcsolódó első szerzős szerzemények impakt faktor száma: 5.464

Bellyei S, Boronkai Á, Pozsgai E, **Fodor D**, Mangel L. Effective chemotherapy and targeted therapy supplemented with stereotactic radiotherapy of a patient with metastatic colon cancer following renal transplantation: a case report. *J Med Case Rep.* 2021 Mar 20;15(1):125. doi: 10.1186/s13256-021-02702-y. PMID: 33741057; PMCID: PMC7980581.

IF: 0.4, Q3

Az összes publikáció összesített impakt faktora: 8.754

8. Köszönetnyilvánítás

Szeretném kifejezni hálámat témavezetőmnek, Dr. Bellyei Szabolcs Professzor úrnak és a munkában jelentős segítséget nyújtó Dr. Pozsgai Éva Tanárnőnek, akik támogatása és segítségével nélkül ez az értekezés nem készülhetett volna el.

Hálával tartozom szerzőtársaimnak, akik nélkül nem valósulhatott volna meg a kutatási munka.

Szeretném megköszönni munkahelyi vezetőmnek, Dr. Mangel László Professzor Úrnak a folyamatos szakmai és tudományos segítséget.

Köszönettel tartozom a vizsgálatokban résztvevő házi orvosok munkájáért és köszönetemet fejezem ki munkacsoportunk tagjainak, szakmai tudásuk és a publikációkat érintő javaslataik megosztásáért, mellyel nagyban hozzájárultak a tudományos munka létrejöttéhez.

Köszönetemet fejezem ki édesanyámnak, Szoboszlai Editnek, a tanulmány szerkesztésében és megformálásában nyújtott informatikai segítségéért.

Különösen hálás vagyok családomnak és barátaimnak a töretlen támogatásukért, valamint, hogy lehetővé tették a kutatás megvalósítását.