

# A MORTALITÁS ÉS A LOKÁLIS RECIDÍVA PREDIKTORAI A PRIMER GERINCDAGANATOK SEBÉSZI TERÁPIÁJÁT KÖVETŐEN

**Doktori tézisek**

**Dr. Szövérfi Zsolt**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lazáry Áron, Ph.D.

Hivatalos bírálók: Dr. Antal Imre, Ph.D., egyetemi adjunktus  
Dr. Schwarcz Attila, Ph.D., egyetemi docens

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sági Zoltán, Ph.D., egyetemi tanár  
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Vendéghe Zsolt, Ph.D., főorvos  
Dr. Pánics Gergely, Ph.D., egyetemi adjunktus

**Budapest  
2016**

# 1. Bevezetés

A primer gerincdaganatok (PG) sebészi terápiája a gerincsebészet egyik legnagyobb kihívása. A PG klinikai viselkedése elsősorban a tumor biológiai jellemzőitől függ. A klinikai tapasztalat azt mutatja, hogy a daganat elhelyezkedése, nagysága, környező idegképletekkel és belső szervekkel való viszonya is befolyásolhatja a sebészi terápiát követő morbiditást és mortalitást. A multidiszciplináris diagnosztikus és terápiás megközelítés ellenére a PG hatékony kezelése még nem megoldott feladat. Mivel a kemo- és radioterápia hatása korlátozott a PG többségében, ezért még mindig a sebészi kezelés képezi a fő terápiás irányvonalat.

Számos orvosi diszciplínában olyan prognosztikai pontrendszereket fejlesztettek amik lehetőséget biztosítanak a rizikós esetek kiszűrése és az eredményesebb terápia kiválasztására. A gerincsebészetben a hasonló prognosztikai rendszerek kifejlesztése majdnem kizárólag a gerinc metasztázisokra korlátozódik, a PG kimenetelét előrejelző prognosztikai faktorok közlése szegényes.

A chordoma egy speciális malignus daganat, ami csupán a gerincre, sacrumra és a koponyaalapra lokalizálódik.

Az Enneking onkológiai princípiumok a chordoma en bloc sebészi eltávolítását javasolják. Ez valóságban nehezen kivitelezhető még a legtapasztaltabb gerincsebész kezében is. Alacsony evidenciájú kutatások alapján az elégtelen daganat eltávolítás a fő oka a lokális recidíva kialakulásának és ennek következtében a túlélés csökkenésének. E mellett számos más faktor is befolyásolhatja a postoperatív lokális recidíva kialakulást és a túlélést: előrehaladott életkor, proximalis sacrum elhelyezkedés, radioterápia hiánya, előző gerincdaganat műtét, magas tumor malignitási fok, magas tumor méret és tumor invázió. Tekintettel a sacrum chordoma sebészi kezelésének magas morbiditására és mortalitására magasabb evidencia szintű kutatásokra van szükség ahhoz, hogy ezek befolyásolhassák a sebészi döntéshozatalt és a kimenetelt.

## 2. Célkitűzés

1. Egy nagy elemszámú sebészi terápián átesett PG betegkohort demográfiai vizsgálata.
2. Preoperatív klinikai paraméterek a túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata egy nagy elemszámú sebészi terápián átesett PG betegkohorton.
3. Preoperatív tényezők alapján a túlélést előrejelző prognosztikai rendszernek a kifejlesztése egy nagy elemszámú sebészi terápián átesett PG betegkohorton.
4. Egy nagy elemszámú sebészi terápián átesett sacrum chordoma betegkohort demográfiai vizsgálata.
5. Számos klinikai paraméter a túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata egy nagy elemszámú sebészi terápián átesett sacrum chordoma betegkohorton.
6. Számos klinikai paraméter a lokális recidívára gyakorolt hatásának vizsgálata egy nagy elemszámú sebészi terápián átesett sacrum chordoma betegkohorton.

### **3. Módszerek**

#### ***3.1. A vizsgálat felépítése***

Az Országos Gerincgyógyászati Központ egy országos lefedettségű, a gerincgyógyászat teljes spektrumát lefedő intézmény. Közép Európában a legnagyobb gerinc onkológiával magas szinten foglalkozó intézet. 2007-ben a Spine Oncology Study Group iránymutatása alapján egy intézeti adatbázist alakítottunk ki, ami a sebési terápián átesett primer gerincdaganattal és tumorszerű elváltozásokkal operált betegek klinikai adatait tartalmazza. A beteg adatokat 2007 előtt retrospektív, 2007-től preospektív módon gyűjtjük.

2011-ben az „AOSpine International Knowledge Forum – Tumor” elindította ez egyik első multicentrikus vizsgálatot, ami a primer gerincdaganatok klinikai adatainak a nemzetközi aggregálását tűzte ki célul. Tizenhárom nemzetközi gerinc onkológiával kiemelten foglalkozó intézet vett részt a vizsgálatban, köztük az OGK, a primer gerincdaganat adatbázisának egy jelentős részével. A vizsgálat egy retrospektív és prospektív (OGK) kohorttal is rendelkezett. A betegek túlélését egy keresztmetszeti vizsgálattal határoztuk meg a vizsgálati periódus végén (2012, December).

Jelen tézisben két különálló kutatási projekt kerül bemutatásra. Elsősorban az OGK-ban levő intézeti primer gerincdaganat adatbázis összes esetén végzett elemzéseinket, másodsorban az AOSpine multicentrikus primer gerincdaganat adatbázis sacrum chordoma alkohort eseteinek vizsgálatát mutatjuk be.

### ***3.2. Adatgyűjtés és statisztika analízis***

A vizsgalat adatait egy online, biztonságos adatbázisba (REDCap adatbázis platform) gyűjtöttük. A statisztikai elemzéshez az SPSS v 20.0, a Statsoft Statistica 10 és a STATA 12.0 programcsomagokat használtuk. A demográfiai elemzéshez deskriptív és nem parametrikus statisztikai próbákat használtunk. A túlélést és a lokális recidíva kialakulást befolyásoló változók azonosításához túlélési vizsgálatot használtunk (Kaplan-Meier módszer, Mantel-Cox log-rank teszt, egyváltozós és többváltozós Cox regresszió). A statisztikai próbáknál szignifikánsnak a  $p < 0,05$  értéket tekintettük.

### *3.2.1. Primer gerincdaganatok túlélését befolyásoló pontrendszer kifejlesztése*

Randomizációs módszerekkel az OGK primer gerincdaganat kohortot ( $n = 323$ ) egy teszt ( $n = 273$ ) és egy validációs kohortra ( $n = 50$ ) osztottuk fel. A túlélést befolyásoló változókat a teszt kohorton azonosítottuk, majd a kifejlesztett pontrendszert a validációs kohorton teszteltük.

Szakirodalmi adatok figyelembe vételével tizenhárom preoperatív változót azonosítottunk a REDCap adatbázisból: életkor, nem, előző gerincdaganat műtét, fájdalom, patológiás törés, motoros deficit, gerincvelő és cauda equina compressio tünetei, a tünetektől a műtéig eltelt idő, elhelyezkedés, tumor malignitási foka, tumor nagysága, tumor invázió. Minden egyes változó predikciós képességét először Kaplan-Maier analízissel (K-M) vizsgáltuk. Következő lépésben a változók túlélésre gyakorolt hatását egy egyváltozós Cox regressziós modellben teszteltük. Az egyváltozós analízisben legalább marginálisan szignifikáns ( $p < 0.1$ ) változókat egy többváltozós Cox regressziós modellbe léptettük be. A többváltozós regressziós modellben szignifikáns változókból ( $p < 0.05$ ) egy klinikai körülmények között is alkalmazható pontrendszert alakítottunk ki (Primary Spinal Tumor Mortality Score: PSTMS). A

PSTMS értékét minden egyes betegre meghatároztuk és a pontok túlélésre gyakorolt hatását K-M analízisben teszteltük. A K-M görbék eloszlása alapján a pontokból három túlélési kategóriát képeztünk: alacsony-, közepes- és magas mortalitás.

A predikciós modell erősségét a c-index és a Nagelkerke  $R^2$  statisztikai módszerekkel vizsgáltuk ( $R_N^2$ ). Két belső validációs módszert használtunk. Először bootstrapping módszerrel egy 200 random generált új eseten vizsgáltuk a pontrendszer validitását. Második lépésben a validációs kohorton vizsgáltuk a pontrendszer megbízhatóságát a c-index és a Nagelkerke  $R^2$  statisztikai módszerek felhasználásával.

### *3.3.2. Sacrum chordoma lokális recidíva képződését és túlélését befolyásoló paraméterek azonosítása.*

Tíz, szakirodalmi adatok szerint klinikai relevanciával rendelkező változót azonosítottunk az AOSpine primer gerincdaganat adatbázisából: életkor, előző gerincműtét, motoros deficit, vegetatív diszfunkció, daganat nagysága, adjuváns terápia, a resectio radikalitása, implantátum használat, műtét során ideg elemek feláldozása és lokális recidíva.

A lokális recidíva nélküli túlélés (lokal recurrence free survival: LRFS) a műtéttől az első recidíva kialakulásáig eltelt



időt jelentette. Hasonlóan a teljes túlélés (overall survival: OS) a műtéttől a halál időpontjáig eltelt időt jelentette. A megfigyeléseket akkor „cenzoráltuk”, ha a beteg tumormentes volt (LRFS vizsgálat) vagy élt (OS vizsgálat) az utolsó utánkövetési időpontban. A változóknak a LRFS-re vagy az OS-re való hatását K-M analízisben vizsgáltuk, log-rank próba felhasználásával. A legalább marginálisan szignifikáns változókat egy többváltozós Cox regressziós modellbe léptettük be.

## 4. Eredmények

### *4.1. Primer gerincdaganatok túlélését befolyásoló pontrendszer kifejlesztése*

Az egyváltozós analízisben az életkor, a tumor malignitási foka, a tumor elhelyezkedése, a motoros deficit jelenléte, gerincvelő vagy cauda equina kompresszió tünetei (symptomatic spinal cord or cauda equina compression: SSCCC), fájdalom, tumor invázió és az előző gerincdaganat műtét szignifikánsan csökkentették a túlélés ( $p < 0.05$ ). A szignifikáns változókat a többváltozós Cox regressziós modellbe léptetése után már csak hat változó csökkentette szignifikánsan a túlélést: életkor, a tumor malignitási foka, a tumor elhelyezkedése, a motoros deficit jelenléte, SSCCC és a fájdalom. A végső modell szignifikancia szintje magasnak bizonyult ( $\text{Chi}^2=133.63$ ,  $\text{df}=8$ ,  $p < 0.001$ ),

A hat változó felhasználásával egy kumulatív pontrendszert hoztunk létre, amit Primer Gerincdaganat Mortalitási Pontrendszernek (Primary Spinal Tumor Mortality Score: PSTMS) neveztünk el (1. táblázat).

**1. táblázat** Primer Gerincdaganat Mortalitási Pontrendszer  
(Primary Spinal Tumor Mortality Score: PSTMS)

<b>Változó</b>		<b>Pont</b>	
<b>ÉLETKOR</b>	< 55 év	0	
	≥ 55 év	1	
<b>RÉGIÓ</b>	Mobilis gerinc	0	
	Sacrum	1	
<b>TUMOR MALIGNITÁSI FOK</b>	Benignus	0	
	„Low grade” malignus	1	
	„High grade” malignus	2	
	Távoli metasztázis	3	
<b>FÁJDALOM</b>	Nem	0	
	Igen	1	
<b>MOTOROS DEFICIT</b>	Nem	0	
	Közepes vagy súlyos	1	
<b>SSCCC</b>	Nem	0	
	Igen	1	
<b>Összesen:</b>	0-2	3-4	5-8
<b>Mortalitás:</b>	Alacsony	Közepes	Magas

A PSTMS pontrendszer erős összefüggést mutatott a túléléssel ( $\text{Chi}^2=86.90$ ,  $\text{df}=6$ ,  $p<0.001$ ), továbbá a magyarázott variancia ( $R_N^2$ ) 0.79 volt a modellben. A K-M görbék eloszlása alapján három mortalitási kategóriát hoztunk létre: alacsony (0-2 pont), közepes (3-4 pont) és magas (5-8 pont) mortalitású kategóriák.

A PSTMS pontrendszer c-indexe 0.82 volt (0.77-0.88, 95% CI,  $p<0.001$ ). A közepes és magas mortalitású kategóriák szoros összefüggést mutattak az alacsony túléléssel a „bootstrapping” folyamat végén ( $p=0.005$ ). A pontrendszer diszkriminációs képessége és az „ $R_N^2$  goodness of fit” teszt hasonlóan jó értékeket mutatott a validációs kohortban: a c-index 0.81 (0.77-0.88 95% CI,  $p<0.001$ ) és az  $R_N^2$  0.83 volt a PSTMS kategóriákra.

#### ***4.2. Sacrum chordoma lokális recidíváját és túlélését befolyásoló paraméterek azonosítása.***

Tíz változót (életkor, előző műtét, motoros deficit, cauda equina szindróma, daganat térfogat, adjuváns terápia, rezekció típusa, stabilizáció, idegelem rezekció és lokális recidíva) egyváltozós, majd többváltozós Cox regressziós

modellben vizsgáltunk. A kimeneteli függő változók a lokális recidíva nélküli túlélés (LRFS) és a teljes túlélés voltak (OS).

Ötvenhét (35%) betegnél alakult ki lokális recidíva a műtétet követően. A medián túlélés a recidíva kialakulásáig 4 év volt. Az egyváltozós analízisben az előző daganatműtét ( $p=0.002$ ), a rezekció típusa ( $p<0.001$ ) és a daganat térfogata ( $p=0.03$ ) mutatott szignifikáns összefüggést a lokális recidíva képződés kialakulásával. A többváltozós regressziós modellben csak az előző daganatműtét és a rezekció típusa mutatott szignifikáns összefüggést ( $p=0.048$ , HR=2.05, CI 95%=1.00-4.18 illetve  $p=0.009$ , HR=2.43, CI95%=1.25-4.73).

A vizsgálati periódus végére 50 beteg (30%) halt meg és 117 beteg (70%) volt életben. A medián teljes túlélés 6 év volt. Az egyváltozós analízisben az életkor ( $p<0.001$ ) és a preoperatív motoros deficit ( $p=0.003$ ) mutatott szignifikáns összefüggést a mortalitással. A műtét közbeni idegelem rezekció ( $p=0.088$ ) csak trendszerű összefüggést mutatott a túléléssel. A többváltozós Cox regressziós modellben csak az életkor és a motoros deficit befolyásolta negatívan a túlélést ( $p=0.039$ , HR=1.02, CI95%=1.00-1.04, illetve  $p=0.002$ , HR=0.83, CI95%=1.46-5.48).

## 5. Következtetések

Amellett, hogy a sebészi terápia jelenti az egyetlen kuratív kezelési lehetőséget a PST-k többségében, az en bloc sebészi technikának a morbiditása és mortalitása magas. Azon preoperatív faktoroknak az ismerete, amik hozzájárulnak a lokális recidívaképződéshez és a túlélés csökkenéséhez elősegítheti a sebészt a megfelelő kezelési terv kiválasztásához. Jelen tézis fő célkitűzése ezen klinikai paramétereknek az azonosítása egy nagy elemszámú intézeti betegkohort (323 PST beteg) és egy multicentrikus sebészileg kezelt sacrum chordoma betegcsoport (173 beteg). Tizenhárom ismert preoperatív változót azonosítottunk (életkor, nem, előző gerincdaganat műtét, fájdalom, patológiás törés, motoros deficit, SSCCC, a tünetektől a műtéig eltelt idő, elhelyezkedés, tumor malignitási foka, tumor nagysága, tumor invázió) az OGK primer gerincdaganat adatbázisából és a túlélésre való hatásukat vizsgáltuk. Ennek elérésére haladó statisztikai módszertant használtunk beleértve a K-M módszert, a log-rank analízist, egyváltozós és többváltozós Cox regressziós modelleket. A többváltozós Cox regressziós modellben hat változó (életkor, a tumor malignitási foka, a tumor elhelyezkedése, a motoros deficit jelenléte, SSCCC és a fájdalom) befolyásolta negatív irányba a túlélést. Ezekből egy prognosztikai pontrendszer

építettünk, ami előre jelzi a postoperatív túlélést. A pontrendszer egy teszt kohorton alakítottuk ki, majd egy validációs kohorton vizsgáltuk a belső validitását bootstrapping, goodness of fit teszt és a c-index statisztikai próbák felhasználásával.

Az AOSpine multicentrikus retrospektív adatbázisából tíz változó (életkor, előző gerincműtét, motoros deficit, vegetatív diszfunkció, daganat nagysága, adjuváns terápia, a resectio radikalitása, implantátum használat, és műtét során ideg elemek feláldozása és lokális recidíva) hatását vizsgáltuk a lokális recidívaképződésre és a túlélésre a már említett egyváltozós és többváltozós Cox regressziós modellezés felhasználásával. A többváltozós Cox regresszió alapján az előző sacrum chordoma műtét és az intralézionális rezekció növelte a lokális recidíva képződés esélyét. Továbbá az előrehalad életkor és a preoperatív motoros deficit megléte csökkentette a postoperatív túlélés esélyét.

Jelen vizsgálatok eredményeit egy prospektív multicentrikus primer gerincdaganat kohorton tervezzük validálni.

## 6. Saját publikáció jegyzéke

1. Lazary A, Bors IB, **Szoverfi Z**, Ronai M, Varga PP. (2012) Primer gerincdaganatok prognosztikai faktorai. Ideggyógyászati Szemle-Clinical Neuroscience. 65: 161-167.
2. **Szoverfi Z**, Lazary A, Varga PP. (2014) Primer Gerinctumor Regiszter az Országos Gerincgyógyászati Központban. Orvosi Hetilap. 155: 745-749.
3. **Szoverfi Z**, Lazary A, Bozsodi A, Klemencsics I, Eltes PE, Varga PP. (2014) Primary Spinal Tumor Mortality Score (PSTMS): a novel scoring system for predicting poor survival. Spine Journal. 14: 2691-700.
4. Varga PP, **Szoverfi Z**, Lazary. A (2014) Surgical treatment of primary malignant tumors of the sacrum. Neurological Research. 36: 577-587.
5. Varga PP, **Szoverfi Z**, Lazary. (2014) A Surgical resection and reconstruction after resection of tumors involving the sacropelvic region. Neurological Research. 36: 588-596.



6. Varga PP, **Szoverfi Z**, Fisher CG, Boriani S, Gokaslan ZL, Dekutoski MB, Chou D, Quraishi NA, Reynolds JJ, Luzzati A, Williams R, Fehlings MG, Germscheid NM, Lazary A, Rhines LD. (2014) Surgical treatment of sacral chordoma: prognostic variables for local recurrence and overall survival. *European Spine Journal*. 24: 1092-101.
  
7. Sciubba DM, Macki M, Bydon M, Germscheid NM, Wolinsky JP, Boriani S, Bettegowda C, Chou D, Luzzati A, Reynolds JJ, Szoverfi Z, Zadnik P, Rhines LD, Gokaslan ZL, Fisher CG, Varga PP. (2015) Long-term outcomes in primary spinal osteochondroma: a multicenter study of 27 patients. *Journal of Neurosurgery-Spine*. 22: 582-588.