

A paraneoplasztikus thrombocytosis vizsgálata 2-es típusú cukorbeteg és nem-cukorbeteg colorectalis carcinomás páciensekben

Doktori értekezés

Dr. Herczeg György

**Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat**



Témavezetők: Dr. Somogyi Anikó, D.Sc., professor emerita
Dr. Herold Zoltán, Ph.D., kutatási munkatárs

Hivatalos bírálók: Dr. Szaleczky Erika Ph.D., főorvos
Dr. Varga Éva Ph.D., egyetemi adjunktus

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Gerő László, D.Sc., professor emeritus

Tagok: Dr. Szaleczky Erika Ph.D., főorvos
Dr. Kukor Zoltán Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2023

1. Bevezetés

A colorectalis carcinoma (CRC) a harmadik leggyakoribb tumoros megbetegedés világszerte. A GLOBOCAN 2020-as adatai alapján évente több, mint 1,9 millió új esetet regisztrálnak, és több, mint évi 916.000 beteg haláláért felelős. Irodalmi adatok alapján az emelkedett thrombocytaszám (thrombocytosis) CRC-ben rossz prognosztikai jel. Thrombocytosis több okból is kialakulhat, mint a vérzés, illetve a tumor okozta metabolikus eltérések, melyet paraneoplasztikus thrombocytosis-nak neveztek el. Ez utóbbi feltételezett metabolikus útvonala: a tumor által termelt citokinek – mint például az interleukin-6 (IL-6) – a májban fokozott thrombopoietin (TPO) termelést indukálnak, ami végső soron a csontvelőben fokozott vérlemezke termelődést okoz.

A diabetes mellitus az egyik leggyakoribb megbetegedés, világszerte több, mint 460 millió beteget érint. A betegek körülbelül 90%-a 2-es típusú cukorbetegségben (T2DM) szenved, ami típusosan későbbi életkorban alakul ki, hasonlóan a CRC-hez. Az egészséges populációhoz képest T2DM-ben gyakoribbak a tumoros megbetegedések, a CRC kialakulása például 1,5-szer valószínűbb. A T2DM és a CRC együttes fennállása csökkenti a túlélési időt. Hasonlóan a CRC-hez, T2DM-ben is különböző thrombocytá eltéréseket figyelhetünk meg, valamint ismert a T2DM-hez kapcsolódó magasabb TPO szint is.

A CD40 ligand (CD40L) egy 1-es típusú transzmembrán glikoprotein, ami a citokinek tumor nekrosis faktorok családjába tartozik. A CD40L aktiválja a CD40-t, mely utóbbi egy, az antigén prezentáló sejteken megtalálható transzmembrán receptor. A keringő CD40L nagy része valószínűsíthetően a vérlemezkékből származik. Irodalmi adatok alapján felmerül a CD40L tumor ellenes szerepe is, a tumorsejtek proliferációjának gátlásával, illetve az apoptotikus útvonalak beindításával. CRC betegekben a kontroll csoportokéhoz képest magasabb CD40L szintet írtak le.

A T2DM, a (paraneoplasztikus) thrombocytosis és a CRC közötti kapcsolat a szakirodalomban kevésbé vizsgált. A CD40L szerepe, illetve kapcsolata a CRC-ben kialakuló thrombocytosisal és/vagy T2DM-el korábban még nem volt vizsgálva.

2. Célkitűzések

Jelen vizsgálataink során célunk volt:

1. A Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján, valamint a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Általános Sebészeti Profilján kezelt CRC betegeknél
 - a. Meghatározni a pre és postoperatív thrombocytaszámot.
 - b. Meghatározni a pre és postoperatív IL-6 szintet.
 - c. Meghatározni a pre és postoperatív plazma TPO szintet.
 - d. Meghatározni a pre és postoperatív CD40L szintet.
 - e. Meghatározni a T2DM incidenciáját.
2. Elemezni, hogy a thrombocytaszám, IL-6, TPO és CD40L plazma szintek mutatnak-e összefüggést egyéb rutin laboratóriumi paraméterekkel, mint a vérkép, májenzimek, tumormarkerek, vérsír szintek.
3. Megfigyelni, hogyan változik a thrombocytaszám, az IL-6, a TPO és a CD40L keringő szintje a tumor sebészeti eltávolítását követően.
4. Megfigyelni, hogyan változik a thrombocytaszám, az IL-6, a TPO és a CD40L keringő szintje a tumor progressziója esetén.
5. Megállapítani, hogy befolyásolja-e a thrombocytaszám, az IL-6, a TPO, illetve a CD40L szint a CRC betegek túlélését.
6. Vizsgálni, hogy a T2DM miként befolyásolja CRC-ben a rutin laboratóriumi paramétereket, mint a vérkép, májenzimek, tumormarkerek, vérsír szintek.
7. Meghatározni a T2DM kapcsolatát a thrombocytaszámmal, az IL-6, TPO és CD40L szintekkel a tumor progressziója esetén.
8. Elemezni a T2DM hatását a CRC betegek túlélésére.

3. Módszerek

A kutatás a Helsinkai Bizottság által megfogalmazott irányelveknek megfelelően zajlott. A kutatást a Semmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (SE TUKEB 21-12/1994, utolsó módosítás elfogadása: 2017.02.10.), a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Intézeti Kutatásetikai Bizottsága (SZIK IKEB 5/2017), valamint az Egészségügyi Tudományos Tanács Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága (ETT TUKEB 8951-3/2015/EKU) engedélyezte. A betegadatok kezelése az Európai Unió Egységes Adatvédelmi Szabályozás (General Data Protection Regulation, GDPR) irányelveiben meghatározottak szerint történt. A vizsgálatban részt vevő személyek előzetesen írásbeli hozzájárulásukat adták a vizsgálatához.

3.1. Beteganyag

Prospektív, “real-life”, obszervációs kohorsz vizsgálatot végeztünk, melyben összesen 108, szövettanilag igazolt CRC beteg adatait vetettük össze 166 önkéntes, nem-CRC beteg adataival, 2017 és 2019 között. A vizsgálati személyeket a Semmelweis Egyetem Belgyógyászati és Hematológiai Klinikáján, valamint a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Általános Sebészeti Profiljában vizsgáltuk. A nem-CRC betegeket a “Fiatal kontroll” ($n = 51$), “Kontroll” ($n = 50$), valamint a “T2DM” ($n = 64$) csoportokba soroltuk be.

A vizsgálatból történő kizárási kritérium volt a 18 év alatti életkor, bármilyen korábbi tumoros megbetegedés, ismert gyulladásoz bélbetegség, krónikus veseelégtelenség, szisztémás autoimmun betegség, nem kielégítően kezelt pajzsmirigybetegség, hematológiai betegség, mentális betegség, erythroipoiesis stimuláló gyógyszer alkalmazása, friss transzfúzió, valamint a > 2 Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) teljesítmény státusz pontszám. Az önkéntes, nem-CRC betegek közül kizárára kerültek a pre-diabétesszel rendelkezők, illetve az ismert anyagcserebeteg.

3.2 Vizsgálat menete

A vizsgálat során az alábbi időpontban történtek mintavételek: 1.) A CRC diagnózisakor, még bármilyen onkológiai vagy sebészeti kezelést megelőzően. 2.) A primer tumor eltávolítását követően 6 héttel, 3.) 6 hónappal, 4.) valamint 12 hónappal. A postoperatív mérések az onkológiai kezelések szüneteiben zajlottak, tekintettel a citosztatikumok ismert vérelemző károsító hatására. A 108 CRC betegnél összesen 215 mérést végeztünk. 108, 48, 37, valamint 22 preoperatív, 6 hetes, 6 hónapos, illetve 12 hónapos mintát vettünk.

3.3. Klinikai és laboratóriumi mérések

A vizsgálati személyeknél rögzítettük testsúlyukat, testmagasságukat, részletes anamnézist vettünk fel kísérőbetegségeikről és gyógyszerelésükről, illetve éhgyomri vérvétel történt. A teljes vérkép, glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT), glutamát-piruvát-transzamináz (GPT), gamma glutamil transzferáz (GGT), szérum glükóz, glikált hemoglobin (HbA_{1C}), valamint a kreatinin szintek a Semmelweis Egyetem Központi Laboratóriumában, valamint a Szent Imre Egyetemi Oktatókórház Központi Laboratóriumában kerültek meghatározásra. A számított glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) meghatározása a Chronic Kidney Disease – Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) egyenleteivel történt. Az IL-6, TPO és CD40L szintek meghatározására ELECSYS® Interleukin-6 ECLIA (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany), Human Thrombopoietin Quantikine® ELISA (katalógusszám: DTP00B, R&D Systems, Minneapolis, MN, USA), valamint a CD40L Human ELISA (abcam®, katalógusszám: ab99991, Cambridge, MA, USA) kiteket használtuk.

A CRC-t jobb oldalinak írtuk le, amennyiben a tumor a vakbélben, a colon ascendensben, illetve a colon transversum proximális kétharmadában helyezkedett el. Bal oldalinak minősítettük, amennyiben a daganat a colon transversum distalis harmadában, a colon descendensben, a colon sigmoideumban vagy a rectumban helyezkedett el. A tumor stádiumának meghatározása a sebészi specimen szövettani vizsgálata, valamint képpalkotó vizsgálatok alapján az American Joint Committee on Cancer (AJCC) Tumor-Node-Metastasis (TNM) beosztása szerint történt. A kemoterápiás protokollok a nemzeti és nemzetközi guideline-oknak megfelelően lettek kiválasztva. A teljes túlélést (OS), valamint a betegség-specifikus túlélést (DSS) a CRC diagnózisától a bármilyen okból

bekövetkező, illetve a tumor okozta halálozásig mértük. A betegek utánkötése 2021.01.31-ig tartott.

3.4. Statisztikai elemzések

Statisztikai elemzéseinkhez R for Windows version 4.0.5. programcsomagot használtunk. A csoportok összehasonlításához felhasználtunk Wilcoxon-Mann-Whitney U-tesztet, Fisher-féle egzakt próbát, Kruskal-Wallis tesztet, valamint Spearman-féle rangkorrelációt. A paraméterek időbeli változásának elemzéséhez általánosított lineáris kevert modellt használtunk. Az egy időpontban meghatározott paraméterek túlélésre gyakorolt hatását „sima” Cox regresszióval, illetve ok-specifikus competing risk modellel vizsgáltuk. A longitudinális adatok túlélésre gyakorolt hatását Bayes-i joint modellel elemeztük. A $p < 0,05$ értéket tekintettünk szignifikánsnak. A többszörös összehasonlítások során a p -értékeket Holm-módszerével korrigáltuk. A folytonos változókat átlag \pm szórással, az előfordulási gyakoriságokat a megfigyelések számával, illetve a százalékos aránnyal (zárójelben), a túlélési adatokat pedig a hazard rátával és annak 95%-os konfidencia intervallumával (95% CI) adtuk meg.

4. Eredmények

A CRC betegeket a T2DM jelenlét alapján két csoportra osztottuk. A nem-cukorbetegeket ($n = 82$) a CRC csoportba, míg T2DM-ben is szenvedő betegeket ($n = 26$) a CRC+T2DM csoportba soroltuk be. Az önkéntes nem-CRC alanyokat három csoportba osztottuk: 51, 50 és 65 vizsgálati személy került a "Fiatal kontroll", a "Kontroll" és a "T2DM" csoportba.

A legtöbb paraméter tekintetében a két tumoros csoport nem különbözött egymástól, kivéve a plazma glükóz szinteket, ami a CRC+T2DM csoportban szignifikánsan magasabb volt ($p = 0,0018$). A CRC+T2DM csoportban gyakoribb volt, hogy a betegnél nem- vagy csak később indítottak kemoterápiát, mint a nem-cukorbetegéknél ($p = 0,0560$). A cukorbetegség időtartama rövidebb volt a CRC+T2DM csoportban ($6,88 \pm 6,10$ év), mint a T2DM csoportban ($14,91 \pm 9,50$ év; $p < 0,01$). A CRC+T2DM csoportban magasabb volt az orális antidiabetikus gyógyszerelés és a kizárólag diétás kezelés aránya, míg a T2DM csoportban gyakoribb volt az inzulinterápiában részesülők aránya ($p = 0,0006$). A CRC+T2DM betegeknél alacsonyabb HbA_{1c} szintet ($6,30 \pm 1,04\%$ vs. $7,40 \pm 1,26\%$; $p < 0,01$) és kevesebb diabéteszes szövődményt igazoltunk.

4.1. A paraneoplasztikus thrombocytosis-hoz kapcsolódó paraméterek vizsgálata

4.1.1. A paraneoplasztikus thrombocytosishoz kapcsolódó paraméterek kiindulási szintje

A CRC betegek thrombocytaszáma szignifikánsan magasabb volt, mint a T2DM csoporté ($p = 0,0369$). A CRC+T2DM csoport thrombocytaszáma szignifikánsan magasabb volt az összes kontroll csoportéhoz képest ($p = 0,0369$ vs. Fiatal kontroll és Kontroll, $p = 0,0278$ vs. T2DM). A legalacsonyabb IL-6 szintet a Fiatal Kontroll csoportban figyeltük meg ($p < 0,0010$ vs. a többi csoport). A Kontroll és T2DM csoportok IL-6 szintje hasonló volt, míg a legmagasabb IL-6 szinteket a két tumoros csoportban mértük ($p < 0,0001$ CRC vs. Kontroll és T2DM, $p = 0,0011$ CRC+T2DM vs. Kontroll, $p = 0,0069$ CRC+T2DM vs. T2DM). A TPO szint gyakorlatilag megegyezett a Fiatal Kontroll és Kontroll csoportokban, míg a másik három csoport egy külön klasztert

alkotott. A legmagasabb TPO-szinteket a CRC+T2DM csoportban figyeltük meg. Nem lehetett kimutatni különbséget e paraméterekben akkor sem, ha a betegek egyéb paraméterek szerint csoportosítottuk, mint pl. a thrombocyta aggregációgátló terápia alkalmazása, vagy a különböző antidiabetikus gyógyszerek alkalmazása, illetve bármilyen diabéteszes szövődmény jelenléte szerint.

Mindkét tumoros csoportban a magas vérlemezke számhoz magas IL-6 szint társult (Spearman ρ : +0,32, $p = 0,0009$). A thrombocytaszám és a TPO közötti összefüggés csak a CRC csoportban volt szignifikáns (Spearman ρ : -0,24, $p = 0,0332$). Nem tudunk összefüggést igazolni az IL-6 és TPO szintek között, valamint a thrombocytosishoz kapcsolódó paraméterek és a T2DM fennállása, vagy a preoperatív HbA_{1C} szint között.

4.1.2. A paraneoplasztikus thrombocytosis paramétereinek változása a colorectalis carcinoma lefolyásának függvényében

A paraméterek változására a diabétesz nem volt hatással (thrombocytaszám: $p = 0,1190$; IL-6: $p = 0,5571$; TPO: $p = 0,3062$). Az összes CRC beteget együttesen vizsgálva a thrombocytaszámok csökkenő tendenciáját figyeltük meg, azonban a vizsgálat ideje alatt elveszített páciensek kiindulási thrombocytaszáma szignifikánsan magasabb volt (273,70 vs. $353,00 \times 10^9/L$; $p = 0,0042$). Továbbá, az elhunyt betegeknél a thrombocytaszámok sokkal gyorsabb csökkenést tapasztaltunk a tumor eltávolítását követő 12 hónapban, mint a túlélő betegeknél.

Az előzőekhez hasonlóan, az elhunyt betegeknél magasabb kiindulási IL-6 értéket mértünk (5,76 vs. 27,42 pg/mL; $p < 0,0001$), és egy lassan emelkedő tendenciát tudtunk igazolni, addig a túlélő betegeknél az IL-6 szintek statisztikailag nem változtak a megfigyelés alatt ($p = 0,1273$). A kezdeti TPO szint nem különbözött az elhunyt és a túlélő betegeknél ($p = 0,5747$), illetve a CRC klinikai lefolyása alatt sem tudunk megfigyelni változást a TPO szintekben ($p = 0,5940$). Egyik mért paramétert sem befolyásolta a radio- és a kemoterápia alkalmazása.

4.1.3. A paraneoplasztikus thrombocytosis paramétereinek és a T2DM-nek a túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata

A vizsgált 108 betegből 30-at veszítettünk el a vizsgálat ideje alatt (27.8%), akik közül 20 a CRC, 10 pedig a CRC+T2DM csoportba tartozott. Annak ellenére, hogy a CRC+T2DM csoportban magasabb volt a halálozás előfordulási gyakorisága (24% vs. 40%), statisztikai különbség nem volt igazolható ($p = 0,1450$). A magasabb preoperatív thrombocytaszám rossz prognosztikai jelnek bizonyult mind egyváltozós ($p = 0,0052$), mind többváltozós túlélési modellben is ($p = 0,0043$). A T2DM túlélésbefolyásoló hatását nem tudtuk igazolni sem egyváltozós, sem többváltozós modellben. Hasonlóan, a cukorbetegség fennállási idejének ($p = 0,5590$), az antidiabetikus gyógyszerelés típusának ($p = 0,2620$), a diabéteszes szövödmények jelenlétének ($p = 0,2860$), és a preoperatív HbA_{1C} szinteknek ($p = 0,5370$) sem lehetett a túlélést befolyásoló hatását kimutatni.

A paraneoplasztikus trombocitózissal kapcsolatos paraméter-változások időbeli hatásának elemzésére ún. Bayes-i joint modelleket alkalmaztunk. Az egyváltozós modellek eredménye alapján a primer tumor műtéti eltávolítását követően a magasabb trombocytaszám és plazma IL-6 szint a várható rosszabb túlélés prognosztikai jele. Sem a TPO, sem a T2DM önálló, túlélést befolyásoló hatása nem volt igazolható. Többváltozós modellek alapján a legerősebb hatása a túlélésre az IL-6 szinteknek volt, amit a trombocytaszámok hatása követett. A TPO-nak és a T2DM-nek a többváltozós joint modellekben sem volt a betegek túlélését befolyásoló hatása.

4.2 A CD40 ligand vizsgálata

A CD40L mérése 2 CRC betegnél nem volt lehetséges elégtelen mennyiségű minta miatt. Továbbá, irodalmi adatok utalnak arra, hogy a CD40L szintet számos tényező képes befolyásolni, mint pl. az eltérő thrombocytaszámok. Ezért a teljes kontroll kohorszunkból egy propensity score illesztett kontrollcsoportot ($n = 50$) hoztunk létre. A betegpárok kialakítása során a propensity score modellben korrigáltuk a teljes vérkép paramétereinek eltéréseiből eredő különbségekre.

4.2.1. A kiindulási CD40 ligand szintek összehasonlítása

A CD40L szint nem különbözött a tumoros és a kontrollcsoportok között. A thrombocytosis 12 CRC-betegnél (11,3%) volt kimutatható. Míg a kontrollszemélyek CD40L-szintjét befolyásolta a cukorbetegség jelenléte ($p = 0,0313$), addig a CRC-csoportban ugyanez nem volt megfigyelhető ($p = 0,7377$). A CD40L-szint szignifikánsan magasabb volt a távoli áttétek ($p = 0,0055$) és thrombocytosis ($p = 0,0294$) jelenlétében. Továbbá, negatív korrelációt igazoltunk a CD40L és az átlagos vörösvértest térfogat között (Spearman $\rho = -0,36$, $p = 0,0048$). A thrombocytosis jelenléte mellett a direkt thrombocytaszámok, és a magasabb plazma IL-6-szintek is erősen korreláltak a magasabb CD40L-szintekkel. Ki kell hangsúlyozni azonban, hogy e paraméterek önálló és együttes hatása is csupán kis mértékben magyarázta a CD40L emelkedést (a legmagasabb korrigált R^2 8,1% volt).

4.2.2. A CD40 ligand szintek változása a betegség lefolyásának függvényében

A CRC-betegek CD40L-szintje statisztikailag állandó volt a vizsgálatunk megfigyelési időszak alatt ($p = 0,6813$). A különböző hisztopatológiai paraméterek CD40L-változásokra gyakorolt hatását is értékeltük. Habár sem a távoli áttéteknek ($p = 0,6964$), sem a thrombocytosisnak ($p = 0,7829$) sem volt befolyása a CD40L-szintek változására, azonban a megfigyelési idő alatt konstans emelkedett szint volt megfigyelhető (M0 stádium vs. M1: $p = 0,0326$; thrombocytosis vagy anélkül: $p = 0,0008$). A CD40L-szint és a vérlemezkeszám ($p = 0,0002$), valamint az IL-6 szint ($p = 0,0012$) közötti szoros összefüggés a vizsgálat teljes időtartama alatt fennállt.

4.2.3. A CD40 ligand szintek túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálata

A pre- és postoperatív adatokat is elemeztük. A magasabb preoperatív CD40L szinttel rendelkező betegek OS-e szignifikánsan rövidebb volt. Többváltozós modellben a legerősebb hatása az IL-6-nak volt a túlélésre ($p = 0,0012$), míg a CD40L, valamint a thrombocytaszám hatása gyengébb volt. A TPO ebben az esetben sem befolyásolta az OS-t. Ugyanez volt megfigyelhető a DSS tekintetében is. Egyváltozós modellben a magasabb preoperatív plazma CD40L-szint a CRC-betegek rossz betegség-specifikus túlélését jelezte ($p = 0,0332$). Többváltozós modellben azonban csak marginális hatást tudtunk kimutatni.

5. Következtetések

Kutatásunk célja a paraneoplasztikus thrombocytosis, a T2DM és a CRC közötti kapcsolat alaposabb megismerése volt. Ehhez több biomarkert, a thrombocytaszámot, az IL-6, a TPO és a CD40L szinteket vizsgáltuk. Adataink elemzésével az alábbi következtetésekre jutottunk:

1. A thrombocytaszám, az IL-6, a TPO és a CD40L szintek szignifikánsan magasabbak a CRC betegekben, mint a kontroll csoportokban.
2. Előrehaladott stádiumú tumoros betegeknel figyeltünk meg a legmagasabb preoperatív thrombocytaszámot, IL-6, TPO, valamint CD40L szintet.
3. CRC-ben a thrombocytosis-t (thrombocytaszám $> 400 \times 10^9/L$) magasabb CD40L szint kíséri.
4. Megerősítve a paraneoplasztikus thrombocytosis jelenlétét, erős kapcsolatot igazoltunk CRC-ben
 - A thrombocytaszám és az IL-6,
 - A thrombocytaszám és a TPO,
 - A thrombocytaszám és a CD40L, valamint
 - Az IL-6 és a CD40L szintek között.Ezek az összefüggések a teljes megfigyelési periódus alatt végig fennálltak.
5. A CRC diagnózisát követő első három évben elhunyt betegeknel folyamatosan magasabb IL-6 szintet figyeltünk meg.
6. A plazma TPO és CD40L szintek a vizsgálat teljes időtartama alatt statisztikailag állandóak voltak.

7. A távoli áttétes és/vagy trombocitózissal rendelkező CRC betegek CD40L szintjei a betegség teljes lefolyása alatt szignifikánsan magasabbak, mint azoknál a betegeknél, akiknél sem áttét, sem thrombocytosis nem volt jelen.
8. A magasabb thrombocytaszámok, IL-6 és CD40L szintek rövidebb túléléssel társultak. A túlélésre a legnagyobb hatása az IL-6 szinteknek volt.
9. Sem a TPO sem a T2DM nem befolyásolta a CRC betegek túlélését.
10. A CRC és CRC+T2DM csoportok között nem volt érdemi különbség a paraneoplasztikus thrombocytosis vizsgált paramétereit között. Ez alapján feltételezhető, hogy a T2DM nem a paraneoplasztikus thrombocytosis fokozása által fejt ki negatív hatását a CRC-re.

6. Saját publikációk jegyzéke

9.1. A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Herczeg, Gy, Somogyi A, Herold M, Fodor Á, Rosta K, Dank M, Lang Zs, Herold Z. (2022) Does diabetes affect paraneoplastic thrombocytosis in colorectal cancer? *Open Med*, 17:160-173. **IF: 2.100**, SJR: Q3.

Herold Z, Herold M, **Herczeg Gy**, Fodor Á, Szász AM, Dank M, Somogyi A. (2022) High plasma CD40 ligand level is associated with more advanced stages and worse prognosis in colorectal cancer. *World J Clin Cases*, 10:4084-4096. **IF: 1.100**, SJR: Q3.

9.2. A disszertációtól független közlemények

COVIDSurg Collaborative[#], GlobalSurg Collaborative. (2022) SARS-CoV-2 infection and venous thromboembolism after surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, 77:28-39. **IF: 10.700**, SJR: Q1.

[#] Kollaborációs szerző

COVIDSurg Collaborative[#], GlobalSurg Collaborative. (2021) Effects of pre-operative isolation on postoperative pulmonary complications after elective surgery: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, 76:1454-1464. **IF: 12.893**, SJR: Q1.

[#] Kollaborációs szerző

COVIDSurg Collaborative[#], GlobalSurg Collaborative. (2021) Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*, 76:748-758. **IF: 12.893**, SJR: Q1.

[#] Kollaborációs szerző

COVIDSurg Collaborative[#], GlobalSurg Collaborative. (2021) SARS-CoV-2 vaccination modelling for safe surgery to save lives: data from an international prospective cohort study. *Br J Surg*, 108:1056-1063. **IF: 11.782**, SJR: Q1.

[#] *Kollaborációs szerző*

Merkel K, Vass T, **Herczeg Gy**, Ágh P, Máté M. (2021) [Petersen hernia, a rare type of hernia in our department]. *Magy Seb*, 74:71-74. **IF: –**, SJR: –.

Pordány B, **Herczeg Gy**, Máté M. (2020) [Colon cancer during the coronavirus pandemic – recovery from COVID-19 pneumonia of an elderly woman with multiple comorbidities]. *Orv Hetil*, 161:1059-1062. **IF: 0.540**, SJR: Q4.

Herold Z, Ambrus V, Herold M, **Herczeg Gy**, Igaz P, Harsányi L, Somogyi A. (2018) [The occurrence and impact on survival of type 2 diabetes mellitus and thrombocytosis in colorectal cancer, before and after the surgical resection of the primary tumor]. *Orv Hetil*, 159:765-767. **IF: 0.564**, SJR: Q3.

Lukovich P, Dudás I, Tari K, Jónás A, **Herczeg Gy**. (2013) PEG fixation of an upside-down stomach using a flexible endoscope: case report and review of the literature. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*, 23:e65-69. **IF: 0.938**, SJR: Q2.