

A fertőzések és a mikrobiom szerepe a glioblasztóma viselkedésében és prognózisában: klinikai és molekuláris összefüggések vizsgálata

Doktori értekezés

Dr. Berényi György

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Szentágothai János Idegtudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Sipos László, PhD, osztályvezető főorvos

Hivatalos bírálók: Dr. Vastagh Ildikó, Ph.D., osztályvezető főorvos
Dr. Lakatos Botond, Ph.D., osztályvezető főorvos

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Ungvári Zoltán, PhD, kutatóprofesszor

Tagok: Dr. Sipos Ildikó, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Kádár Béla, Ph.D., tudományos segédmunkatárs

Budapest
2026

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke:	4
1. Bevezetés	5
1. 1 Glioblasztómákról általánosságban	5
1. 2 Glioblasztomák molekuláris jellemzése.....	6
2. Célkitűzések	10
2.1. A klinikai sebfertőzések hatásának vizsgálata a HGG-s betegek túlélésére	10
2.2. Agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzése	10
3. Módszerek	11
3.1. Alkalmazott módszerek a klinikai sebfertőzések hatásának a HGG-s betegek túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálatára	11
3.1.1 Beteg kiválasztása és kezelési protokoll	11
3.1.2 Adatgyűjtés és beteg kohorsz vizsgálat	11
3.1.3. Statisztikai elemzés.....	12
3.2. Alkalmazott módszerek az agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzésére.....	13
3.2.1. Vizsgálati terv	13
3.2.2 DNS kivonás.....	15
3.2.3 16S rRNS mikrobiom analízis	15
3.2.3 ITS alapú mikrobiom analízis	16
3.2.4 Statisztikai analízis	17
4. Eredmények	18
4.1 High Grade Gliomás betegek esetében a túlélés és a sebfertőzés kapcsolata.....	18
4.1.1. A fertőzött HGG-betegek és az életkor szerint illesztett kontroll populáció jellemzői	18
4.1.2. Az 56 HGG-vel diagnosztizált kohorsz betegek túlélési adatai – a fertőzött és a nem fertőzött csoportok együttléve.....	19
4.1.3. A túlélési adatok összehasonlítása a fertőzött és nem fertőzött HGG-betegek csoportok esetében.....	21
4.1.4. Három hosszú túlélő (>3 év) HGG beteg esettanulmánya	28
4.2 Agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzése	34
4.2.1. A betegek jellemzői	34
4.2.2. A betegminták mikrobiom-diverzitásának vizsgálata	34
4.2.3. A betegminták mikrobiota-diverzitása.....	39
4.2.4. A leggyakoribb baktérium- és gombanemzetségek közötti korreláció	44

5. Megbeszélés	47
6. Következtetések	55
7. Összefoglaló (Summary)	56
8. Irodalomjegyzék	58
9. Saját publikációk jegyzéke	66
10. Köszönetnyilvánítás.....	68

Rövidítések jegyzéke:

ASA	acetyl salicylic acid - acetil-szalicilsav
AA	anaplastikus asztrocitóma
ATRX	Alpha-thalassemia X-linked mutant retardation syndrome – Alfa- thalasszémia X-hez kötött mutáns retardációs szindróma
BBB	blood brain barrier – vér-agy gát
CNS	central nervous system - központi idegrendszer
CT	computed tomography – komputált tomográfia
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor – Epidermális Növekedési Faktor Receptor
GBM	glioblasztóma
HGG	high-grade glioma – magas malignitású glioma
IDH	isocitrate dehydrogenase - izocitrát dehidrogenáz
KIR	központi idegrendszer
KPS	Karnofsky Performance Score - Karnofsky teljesítmény index
MHC	major histocompatibility complex - major hisztokompatibilitási komplex
MRI	Magnetic Resonance Imaging - Mágneses rezonancia képalkotás
NF1	neurofibromin
OS	overall survival – átlagos túlélés
PFS	progression free survival – progressziómentes túlélés
SSI	surgical site infection - műtéti terület fertőzése
SSI-CRAN	surgical site infection - cranial – csontlebeny fertőzéssel társuló műtéti fertőzés
SSI-IC	surgical site infection—intracranial abscess – intrakraniális tályoggal társuló műtéti fertőzés
SSI-MEN	surgical site infection—meningitis – agyhártyagyulladással társuló műtéti fertőzés
TCGA	The Cancer Genome Atlas – A rák Genom Atlasz
TMZ	temozolomid
TME	tumor microenvironment - agydaganat mikrokörnyezete
WHO	World Health Organization – Világ Egészségügyi Szervezet

1. Bevezetés

1. 1 Glioblasztómákról általánosságban

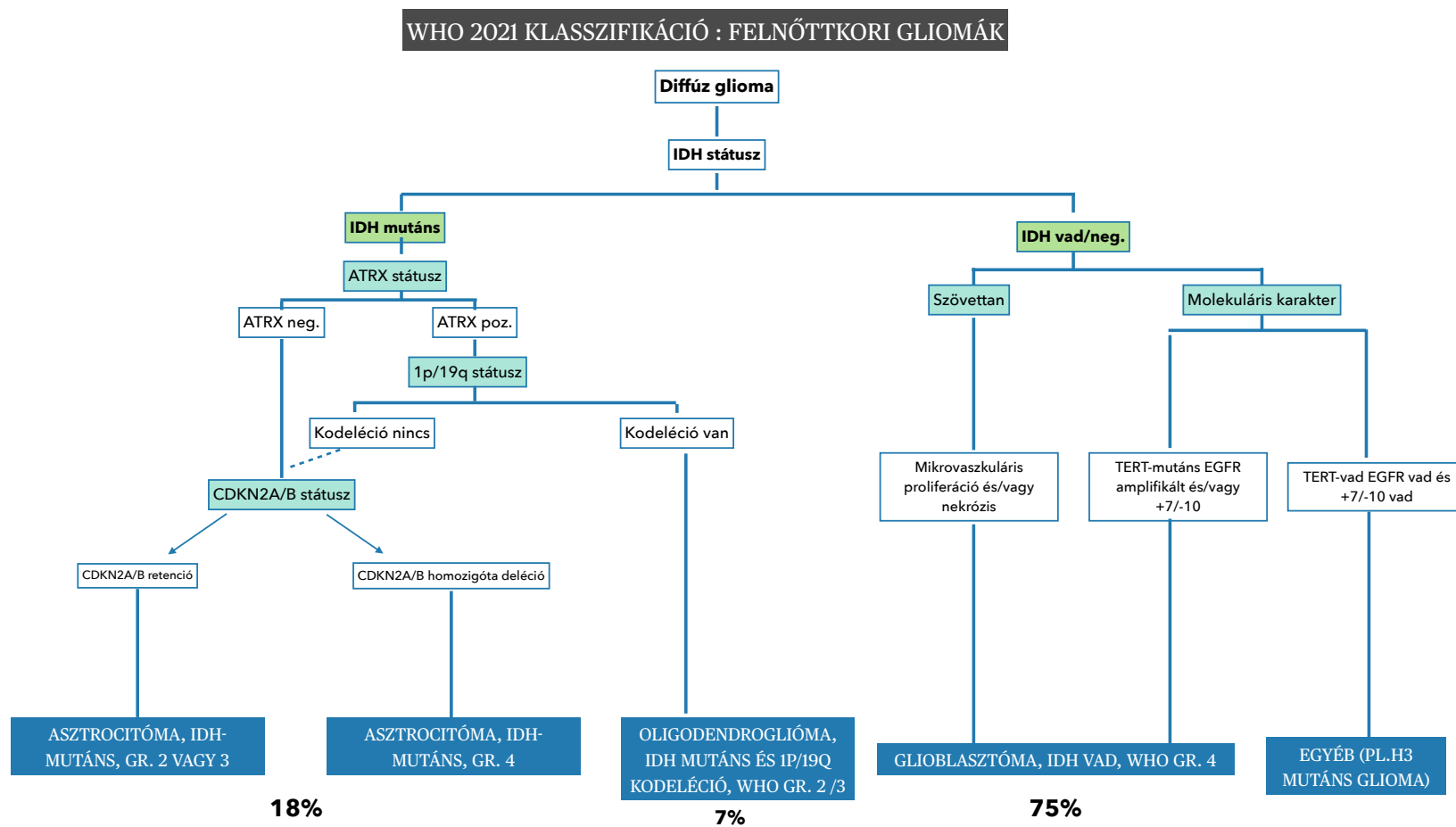
A glioblasztóma (GBM) a leggyakoribb primer rosszindulatú agydaganat felnőttkorban. A betegek medián túlélési ideje, még a teljes műtéti eltávolítást és a hagyományos sugár- és kemoterápiát követően is, alig haladja meg az egy évet, és az öt éves túlélési arány nem éri el az 5%-ot. Előrelépést hozott 2005-ben a Stupp-protokoll bevezetése. Ennek eredményeként a medián túlélés 12,3 hónapról 14,6 hónapra nőtt, míg a kétéves túlélési arány 12%-ról 26%-ra emelkedett.

Jelenleg Magyarországon és világszerte is, bár számos molekuláris alapú kísérleti terápia fejlesztés alatt áll vagy preklinikai vizsgálatokban érintett, a glioblasztóma kezelésének egyetlen elfogadott és széles körben alkalmazott standardja a Stupp-protokoll. Ez a protokoll magában foglalja a maximális biztonságos daganateltávolítást, majd a temozolomid radio-kemoterápia és adjuváns kemoterápia kombinált kezelést, amely a klinikai gyakorlat alapját képezi (1).

A jelenlegi komplex terápiák sikertelensége miatt egyre nagyobb hangsúlyt kapnak az új kezelési lehetőségek, különösen az immunterápia, amely a szervezet saját immunválaszának fokozásával igyekszik elpusztítani a daganatos sejteket. Érdekes módon baktériumfertőzések más daganattípusokban, például szarkómák és hólyagrák esetén is immunmoduláló hatásúak lehetnek, vagyis elősegíthetik az immunrendszer aktiválódását, ami potenciálisan kedvező hatással lehet a tumor kontrolljára. Ez alapján felmerült, hogy a műtét utáni bakteriális fertőzések serkenthetik a HGG (high grade glioma, magas malignitású glioma) betegek immunrendszerét és javíthatják túlélési esélyeiket. Ugyanakkor ez a feltevés egyelőre csak hipotetikus, mivel az eddigi kutatások eredményei vegyesek: míg egyes vizsgálatok arra utalnak, hogy a fertőzések az immunválasz aktiválásán keresztül lassíthatják a tumor növekedését, más tanulmányok nem igazolták szignifikáns túlélési előny meglétét a posztoperatív fertőzések után (2-4). Az utóbbi években növekvő tudományos érdeklődés mutatkozik amellett, hogy megértsük, miként befolyásolhatják a fertőzések a daganatos betegek kimenetelét. Bizonyos fertőzéseket más tumorok kezelésében összefüggésbe hoztak a fokozott és hatékonyabb immunválasszal, ami arra enged következtetni, hogy ezek a mechanizmusok gliomák esetén is szerepet játszhatnak.

1. 2 Glioblasztomák molekuláris jellemzése

A legutóbbi 2021-es WHO-osztályozás a központi idegrendszeri (KIR) daganatok esetében kiemelt hangsúlyt fektet a molekuláris jellemzőkre a diagnózis felállításában. A KIR WHO 4-es grádusú daganatok a legagresszívebb és legrosszindulatúbb agydaganatok közé tartoznak, ideértve a glioblasztoma IDH-wildtype (izocitrát dehidrogenáz – vad típus) KIR WHO 4-es grádusú, valamint az asztrocitoma IDH-mutáns KIR WHO 4-es grádusú formáit (5). A disszertációban mindkét daganatot magas malignitású gliómának (HGG- High grade Glioma) fogjuk nevezni. A glioblasztoma IDH-wildtype WHO 4-es grádusú tumorok jellemzően 40 éves kor felett fordulnak elő, diffúz asztrocitás szövettani képet mutatnak, IDH-mutáció nélkül, ugyanakkor jól meghatározott molekuláris sajátosságokkal rendelkeznek. Ezzel szemben az asztrocitoma IDH-mutáns WHO 4-es grádusú daganat egy elkülönült entitást képvisel, amelyet korábban másodlagos glioblasztomának neveztek, és IDH-mutációkat hordoz. Ez a daganattípus általában fiatalabb felnőtteket érint, és prognózisa viszonylag kedvezőbb. Ebbe a csoportba tartoznak a primer és a szekunder IDH-mutáns 4-es grádusú asztrocitómák (5) **(1. ábra)**



1. ábra A WHO 2021-es klasszifikációja (5)

The Cancer Genome Atlas (TCGA) adatain végzett klaszteranalízis alapján a glioblasztomák négy molekuláris, részben átfedő alcsoportba sorolhatók: klasszikus, mezenchimális, proneurális és neurális típusokba. Ezek közül a proneurális alcsoportot jellemzi leginkább az IDH-1 mutáció, azon belül is az R132H variáns gyakori előfordulása.

Az epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) gén gyakori amplifikációja és az EGFRvIII deléciós mutáció kóros receptor aktivitáshoz vezet, ami fokozza a tumor sejteinek proliferációját és túlélését.

A tumorszuppresszor gének szomatikus mutációi szintén meghatározóak a glioblasztomák molekuláris profiljának és alcsoportjainak kialakulásában. A neurofibromin (NF1) gén mutációja vagy deléciója a mezenchimális molekuláris alcsoportban fordul elő, és hozzájárul a fokozott sejtosztódáshoz a RAS/MAPK jelátviteli útvonal deregulációja révén. Az NF1 gén csírvonalbeli mutációi is jól ismertek a neurológiai szakirodalomban, mivel ezek autoszomális domináns módon öröklődnek, és a neurofibromatózis-1 nevű komplex kórképhez vezetnek. Az NF-1 gén mutációja következtében termelődő fehérje, a neurofibromin, elveszíti tumorszuppresszor funkcióját, amely normál esetben a Ras/MAPK jelátviteli út negatív szabályozásában játszana szerepet. Ennek hiánya vagy csökkent működése fokozott sejtosztódáshoz és daganatsejt-túléléshez vezet.

Az immunválaszok és daganatsejtek kapcsolatában felmerült továbbá a bélmikrobiota szerepe, mely hatással lehet az agydaganatok progressziójának erősítésére vagy gyengítésére. A bélbaktériumok immunválasz-módosító hatása jól ismert. Egyrészt a bélbaktériumok által termelt rövid szénláncú zsírsavak és egyéb metabolitok képesek átjutni a vér-agy gáton (BBB), és befolyásolhatják a neuroinflammációt, valamint a daganatos mikrokörnyezetet. Másrészt a bélflóra egyensúlyának felborulása (diszbiózis) fokozott proinflammatórikus citokin-termeléshez vezet, amely hozzájárulhat a neuroinflammációhoz – ez utóbbi ismert tényezője az agydaganatok progressziójának. Emellett kimutatták, hogy a bélflóra diszbiózisa krónikus gyulladást idézhet elő a vér-agy

gát károsításán keresztül, amely elősegítheti a daganatsejtek könnyebb migrációját vagy proliferációjuk fokozódását.

A bélmikrobák olyan neurotranszmittereket is termelnek, mint a szerotonin és a GABA, amelyek közvetve befolyásolhatják az agydaganatok biológiáját azáltal, hogy módosítják a központi idegrendszeri környezetet vagy az immunválaszt. A bélmikrobiom és az agydaganatok közötti kapcsolat egy új szemlélet, az úgynevezett „mikrobiom-agy-bél tengely” (microbiome-brain-gut axis) része. Ennek a tengelynek a létezése arra utal, hogy a bélmikrobiota képes befolyásolni az agy neurális jelátvitelét és a KIR immunregulációját – olyan folyamatokat, amelyek hatással lehetnek a daganatok patogenezisére és a kezelési eredményekre (6,7).

Tanulmányok kimutatták, hogy az agydaganatos betegek bélmikrobiom-profilja eltér az egészséges egyénétől. A daganatos betegek bélrendszerében megnövekedett arányban találhatók patogén baktériumok, például *Fusobacterium* és *Porphyromonas*, míg a jótékony baktériumok, például a *Bifidobacterium*, jelentősen csökkent mennyiségben vannak jelen (6,8). Ez a bélflóra-diszbiózis hozzájárulhat a daganatnövekedéssel társuló gyulladásos környezet kialakulásához.

Az agydaganat mikrokörnyezete (tumor microenvironment, TME) egy összetett és dinamikus ökoszisztéma, amely kulcsszerepet játszik a daganat kialakulásában, előrehaladásában és a kezelésre adott válaszban. Új bizonyítékok arra utalnak, hogy az agydaganatokban jelen lévő baktériumok maguk is hozzájárulhatnak a TME kialakulásához. Ezek az intratumorális baktériumok képesek kölcsönhatásba lépni a daganatsejtekkel és az immunrendszer komponenseivel, ezáltal befolyásolhatják a daganatok viselkedését és a terápiás válaszokat (6,7). Például bizonyos baktériumtörzseket azonosítottak metasztatikus agydaganatokban, amelyek kapcsolatba hozhatók az immunrendszer veleszületett válaszaival – mindez aktív gazdaszervezeti reakciót jelez ezekre a mikrobákra (8).

2. Célkitűzések

2.1. A klinikai sebfertőzések hatásának vizsgálata a HGG-s betegek túlélésére

Az utóbbi években egyre fokozódik az érdeklődés annak feltárása iránt, hogy a fertőzések miként befolyásolhatják a daganatos betegségek kimenetelét. Egyes fertőzéseket összefüggésbe hoztak bizonyos daganattípusokban megfigyelt kedvezőbb immunválasszal, ezek alapján felmerült annak lehetősége, hogy ezek a mechanizmusok a gliomák kezelésében is szerepet játszhatnak. Irodalmi adatok alapján az eredmények megoszlanak, melyet a későbbiekben részletesen kifejtünk.

Vizsgálatunk célja meghatározni, hogy a klinikai fertőzések milyen hatást gyakorolnak az intézetünkben az elmúlt 15 év (2010-2025) során kezelt HGG-s betegek túlélésére. A posztoperatív fertőzések és a túlélési mutatók közötti kapcsolat elemzésével hozzájárulni kívánunk annak vizsgálatához, hogy a fertőzések miként erősíthetik a HGG-betegek immunválaszát.

2.2. Agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzése

Korábbi vizsgálatok kimutatták, hogy az agydaganatos betegek bélmikrobiomja eltér az egészségesekétől: míg egyes patogén baktériumok (pl. *Fusobacterium*, *Porphyromonas*) arány megnőtt, addig a jótékony törzsek (pl. *Bifidobacterium*) aránya jelentősen csökken. Ez a diszbiózis hozzájárulhat a daganatnövekedést támogató gyulladásos környezet kialakulásához. Az agydaganat mikrokörnyezete dinamikus ökoszisztéma, amelyet az intratumorális baktériumok is alakíthatnak, kölcsönhatásban állva a daganatsejtekkel és az immunrendszerrel, ezáltal befolyásolva a daganat biológiáját és a terápiás válaszokat. Vizsgálatunk célja öt véletlenszerűen kiválasztott agydaganatos beteg esetében a tumor- és tumorhoz közeli szövetek mikro- és mikrobiotájának összevetése a bél- és vérmintákban kimutatott mikrobiota- és mikobiota-profilokkal.

3. Módszerek

3.1. Alkalmazott módszerek a klinikai sebfertőzések hatásának a HGG-s betegek túlélésre gyakorolt hatásának vizsgálatára

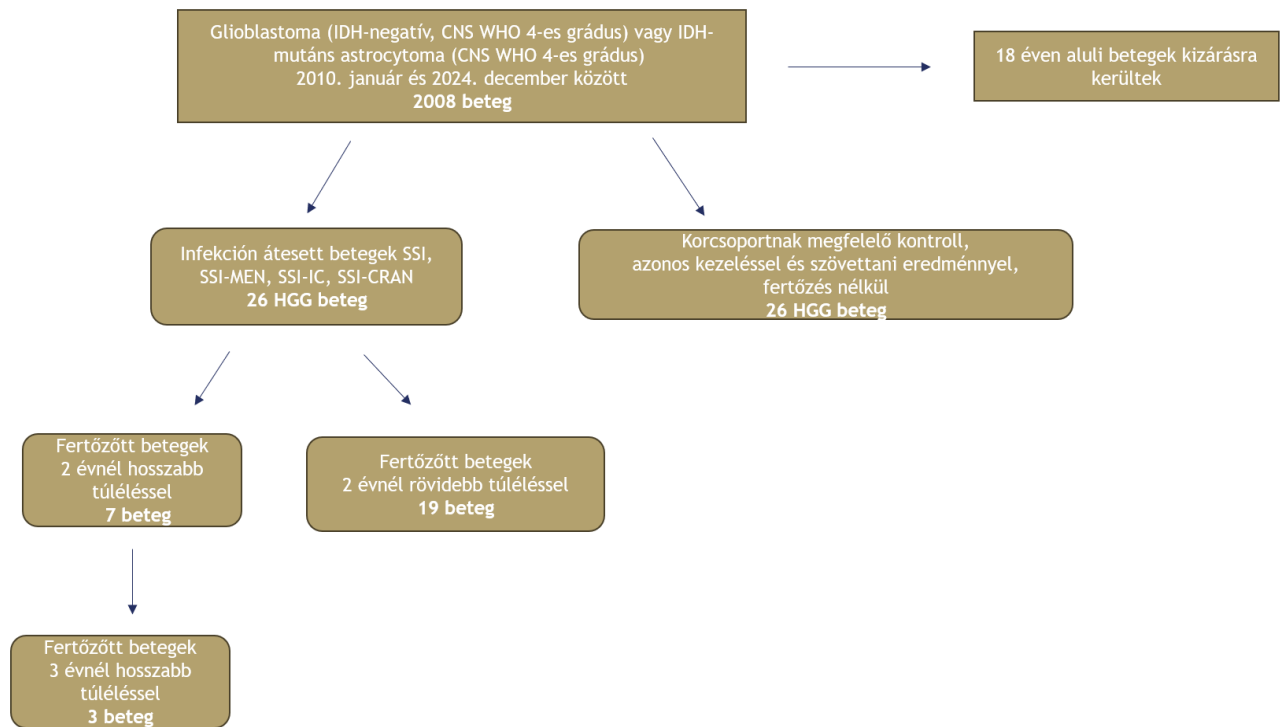
3.1.1 Betegek kiválasztása és kezelési protokoll

A retrospektív vizsgálatban az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetben, illetve annak jogutódjában, a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikáján 2010. január és 2024. december között kezelt betegek klinikai adatait elemeztük. A vizsgálatba olyan felnőtt betegek kerültek bevonásra, akiknél ebben az időszakban biopszia vagy tumorrezekció alapján glioblasztóma (IDH-negatív, CNS WHO 4-es grádus) vagy IDH-mutáns asztrocitóma (CNS WHO 4-es grádus) került diagnosztizálásra, azaz magas grádusú glioma (HGG). A műtétet követően valamennyi beteg egységes, standardizált kezelést kapott, amely kemoirradiációból (60 Gy) és adjuváns temozolamidból állt a Stupp-protokollnak megfelelően (5).

3.1.2 Adatgyűjtés és beteg kohorsz vizsgálat

Az adatbázis részletes beteginformációkat tartalmazott, beleértve a demográfiai jellemzőket (életkor, nem), a tumor lokalizációját, a hisztopatológiai eredményeket (pl. IDH mutációs státusz), a klinikai fertőzések adatait, a túlélési kimeneteket és az utánkövetési információkat. A posztoperatív fertőzések státuszát klinikai tünetek – például sebfertőzések (SSI), meningitis (SSI-MEN), intracerebrális tályog (SSI-IC), illetve kraniotómiahoz kapcsolódó infekciók (SSI-CRAN) – illetve a seb pozitív mikrobiológiai eredményei alapján határoztuk meg. Amennyiben a halálozás időpontja nem szerepelt a kórházi nyilvántartásban, azt a beteg társadalombiztosítási számának felhasználásával nyilvánosan elérhető halálozási adatbázisokból pótoltuk.

Összesen 2008 beteg dokumentációját vizsgáltuk meg. Közülük 26 betegnél igazoltunk posztoperatív sebfertőzést mikrobiológiai eredményekkel és klinikai tünetekkel alátámasztva. A betegkiválasztás folyamatát az **2. ábra** szemlélteti. A vizsgálati kohorszba csak dokumentált sebészeti területhez köthető fertőzéssel rendelkező betegek kerültek be; egyéb fertőzéseket (például húgyúti vagy légúti infekciók) mutató személyeket – adatbeli hiányosságok és a kutatás fókusza miatt – kizártuk.



2. ábra A HGG betegek vizsgálatba bevonásának folyamatábrája, a túlélés és a fertőzési állapot alapján.

A 26 posztoperatív infekcióval rendelkező beteghez, olyan kontroll pácienseket választottunk ki, akik életkor, nem, szövettani típus, kezelés módja és egyéb fontos klinikai paraméterek alapján illeszkedtek hozzájuk. Hosszútávú túlélőnek tekintettük azokat a betegeket, akik túlélése a diagnózis felállítása után több mint három év volt.

3.1.3. Statisztikai elemzés

A vizsgálat legfontosabb kimeneti pontja az átlag túlélés (overall survival - OS) vizsgálata volt, azaz a diagnózis felállítása és a betegelhalálzásának időpontja közötti időintervallum, függetlenül a halálozás okától. A másodlagos kimenetként a progressziómentes túlélést (progression free survival - PFS) határoztuk meg.

Minden fertőzött beteghez olyan kontroll pácienseket választottunk ki a teljes betegpopulációból, akik hasonlítottak rájuk életkor, nem, szövettani típus, műtét utáni kezelési protokoll és az IDH mutáció státusz alapján. A kontrollcsoportba csak olyan betegek kerültek beválasztásra, akiket glioblasztómás IDH-normál (wildtype) vagy asztrocitómás IDH-mutáns CNS WHO 4-es fokozatú daganattal diagnosztizáltak.

A túlélést Kaplan–Meier módszerrel elemeztük, 95%-os konfidencia intervallummal. (confidence interval: CI). Egyszerű (univariáns) elemzést végeztünk olyan kétváltozós tényezőkre, mint a fertőzöttség státusza, az IDH mutáció, az ATRX kifejeződése, és a Ki-67 proliferációs index. A túlélési görbék közötti eltéréseket a log-rank teszttel vizsgáltuk. Minden statisztikai elemzést az R szoftver (4.4.1-es verzió) segítségével végeztük a survival (3.8-3) és a survminer (0.5.0) csomagokkal.

3.2. Alkalmazott módszerek az agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzésére

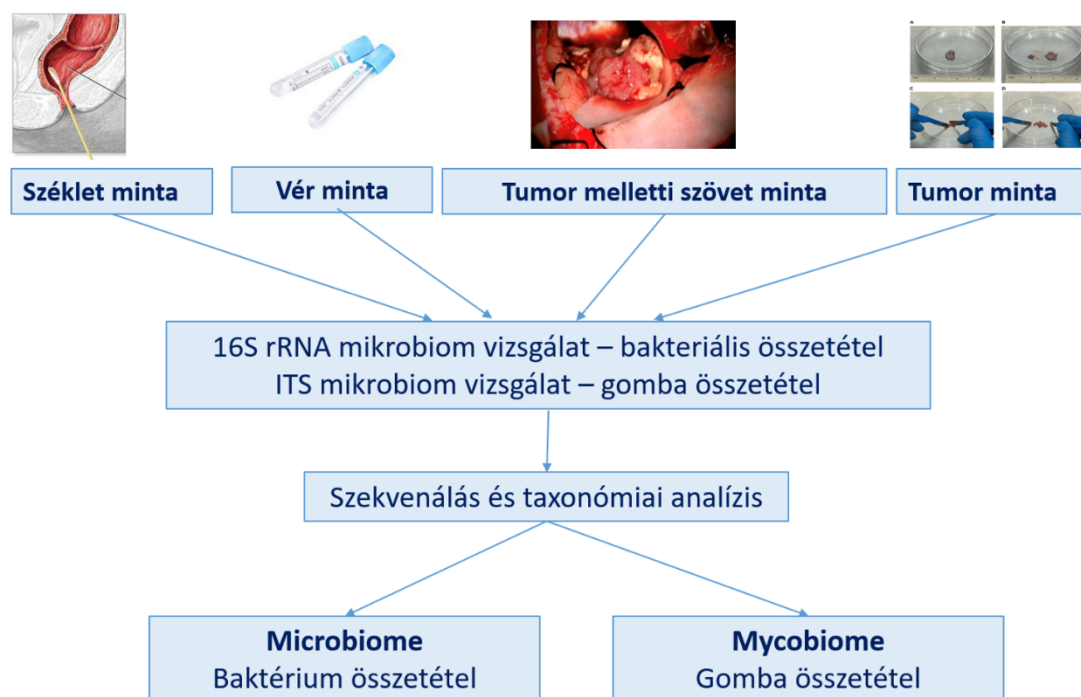
3.2.1. Vizsgálati terv

Prospektív vizsgálatunk során 2024 szeptemberében a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikáján öt, véletlenszerűen kiválasztott, agydaganat miatt műtéti ellátásra szoruló beteget vontunk be. A műtéti beavatkozások valamennyi esetben a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikáján történtek. A vizsgálatba bevont betegek demográfiai és klinikai jellemzőit az **1. táblázat** mutatja be. A vizsgálatba bevont betegek a műtétet megelőző egy évben nem részesültek antibiotikum-kezelésben.

1 táblázat A mikrobiom vizsgálatához kiválasztott betegek jellemzői

Beteg azonosító	Nem	Kor	Diagnózis	Rövidítés
P1	férfi	48 év	Glioblasztóma grade 4 (NOS)	P1_GBM
P2	nő	74 év	Glioblasztóma grade 4 (NOS), IDH mutáns	P2_GBM
P3	férfi	47 év	Anaplasztikus meningeoma grade 3	P3_AM
P4	nő	63 év	Metasztatikus emlő carcinoma, ER, HR, Her2 pozitív	P4_MBC
P5	férfi	72 év	Metasztatikus májdaganat	P5_MHC

Minden agydaganatból nyert mintákat – a tumorból és a tumor közeli (tumor-adjacent) szövetből – steril körülmények között külön-külön dolgoztunk fel, így összesen tíz mintát kaptunk az öt betegről **3. ábra**. Az agydaganat és a tumor közeli szövet mintavétele a idegsebészeti protokoll és szabványok szerint történt. A műtét előtt vér- és széklet mintákat is gyűjtöttünk, szintén aseptikus szabályok szerint. Legalább 3 ml teljes vért gyűjtöttünk citrátos VACUETTE gyűjtőcsövekbe (Greiner Bio-One, Stonehouse, Egyesült Királyság), majd azonnal -80°C -on tároltuk. Bélflórát reprezentáló anális törlet mintákat az anorektális régióból vettünk, DNA/RNA Shield SafeCollect swab gyűjtő készlettel (Zymo Research Inc., Irvine, CA, USA). Minden mintát -80°C -on tároltuk a DNS-kivonásig.



3.ábra A mintavételezés és feldolgozás folyamatábrája

A tumor- és peritumorális szövetek mintavétele az idegsebészeti protokolloknak és standardoknak megfelelően történt, a minták tárolása a mintavételt követően -80°C -on történt a további feldolgozásig. A műtét előtt 24 órán belül, de az antibiotikum prophylaxis beadását megelőzően további biológiai minták – perifériás vér- és anorektális – kerültek begyűjtésre, szintén aseptikus körülmények között. A vérminták esetében legalább 3 ml teljes vér került levételre citráttal előkezelt VACUETTE gyűjtőcsövekbe (Greiner Bio-One, Stonehouse, Egyesült Királyság), majd azonnal -80°C -on került

tárolásra. A bélflórát reprezentáló minták az anorektális régióból kerültek begyűjtésre DNA/RNA Shield SafeCollect swab mintavételi készlettel (Zy Research Inc., Irvine, CA, USA). Valamennyi minta $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on került tárolásra a DNS-kivonás megkezdéséig.

3.2.2 DNS kivonás

A DNS kivonását vérmintákból a NucleoSpin Blood, Mini kit-tel (Macherey-Nagel, Allentown, PA, USA), míg a tumorból, a tumor melletti szövetből (tumor adjacent tissue - TAT) és az anorektális bélmintákból a ZymoBIOMICS DNA Miniprep Kit-tel (Zymo Research Corp., Irvine, CA, USA) végeztük, a gyártó utasításainak megfelelően, Proteináz K-val történő enzimátikus emésztést követően ($56\text{ }^{\circ}\text{C}$, 3 óra) (Zymo Research Corp., Irvine, CA, USA). A kivont DNS meghatározása Quibit Fluorométer segítségével történt.

A kivont DNS medián koncentrációja a tumor mintákban $195,2\text{ ng}/\mu\text{L}$ volt (P1: $195,2\text{ ng}/\mu\text{L}$, P2: $223,4\text{ ng}/\mu\text{L}$, P3: $5,4\text{ ng}/\mu\text{L}$, P4: $284,7\text{ ng}/\mu\text{L}$, P5: $158,1\text{ ng}/\mu\text{L}$), a tumor-melletti szövetben $161,4\text{ ng}/\mu\text{L}$ (P1: $35,7\text{ ng}/\mu\text{L}$, P2: $187,8\text{ ng}/\mu\text{L}$, P3: $161,4\text{ ng}/\mu\text{L}$, P4: $166,5\text{ ng}/\mu\text{L}$, P5: $81,7\text{ ng}/\mu\text{L}$), a vérmintákban $161,5\text{ ng}/\mu\text{L}$ (P1: $191,9\text{ ng}/\mu\text{L}$, $171,3\text{ ng}/\mu\text{L}$, P3: $144,3\text{ ng}/\mu\text{L}$, P4: $57,8\text{ ng}/\mu\text{L}$, P5: $161,5\text{ ng}/\mu\text{L}$), míg a bélminták esetében $0,2\text{ ng}/\mu\text{L}$ (P1: $5\text{ ng}/\mu\text{L}$, P2: $0\text{ ng}/\mu\text{L}$, P3: $0,2\text{ ng}/\mu\text{L}$, P4: $11,2\text{ ng}/\mu\text{L}$, P5: $0\text{ ng}/\mu\text{L}$).

3.2.3 16S rRNS mikrobiom analízis

A bakteriális DNS-t jelölt primerekkel amplifikáltuk, amelyek a bakteriális 16S rRNS gén V3–V4 régióját fedik le. A PCR reakciókat és a DNS tisztításokat az Illumina protokollja szerint végeztük. A PCR-termék könyvtárakat DNA 7500 Kit segítségével értékeltük egy Agilent 2100 Bioanalyzer készüléken (Agilent Technologies, Waldbronn, Németország). A könyvtárakat ekvimoláris koncentrációban összevontuk, majd az Illumina MiSeq platformon (Illumina, San Diego, CA, USA) szekvenáltuk MiSeq Reagent Kit v3 (600 ciklus, páros végű) felhasználásával (Illumina Inc., Berlin, Németország). Az összes elemzési lépést duplikátumban végeztük annak érdekében, hogy elkerüljük a kontaminációt és növeljük a vizsgálat megbízhatóságát. Minden futás során beépítettünk DNS-kivonási negatív kontrollokat, PCR-negatív kontrollokat és PCR-pozitív kontrollokat (ZymoBIOMICS Microbial Community Standard, Zymo Research Corp., Irvine, CA, USA), hogy felmérjük a reagensekből származó idegen DNS

hozzájárulását. A nyers szekvenálási adatokat az Illumina BaseSpace-ből nyertük ki, majd a CosmosID bioinformatikai platform (CosmosID Metagenomics Cloud, app.cosmosid.com, CosmosID Inc., Rockville, MD, USA, www.cosmosid.com, elérve: 2016. január 27.) segítségével elemeztük a korábban leírtak szerint.

A kiinduló mennyiségből - amely humán DNS-t is tartalmaz - a 16S rRNS PCR után a medián DNS koncentráció a tumormintákban 24,9 ng/μL volt, a tumor melletti szövetben 25,6 ng/μL, a vérmintákban 22,3 ng/μL, míg a bélminták esetében 42,206 ng/μL. Az indexálási PCR után a medián DNS koncentráció a tumormintákban 10,8 ng/μL volt, a tumor melletti szövetben 11,8 ng/μL, a vérmintákban 8,49 ng/μL, míg a anorektális törlet esetében 14,8 ng/μL.

Az indexált 16S rRNS PCR-termékek átlagos hossza 596 bp volt. A minták szállítási puffereiből és a negatív kontrollokból nem volt mérhető DNS mennyiség sem a DNS-kivonás, sem a 16S rRNS PCR után. Összesen 1,9 millió érvényes szekvencia keletkezett, amelyből 1 millió nagy minőségű olvasat volt; a medián olvasatszám mintánként 36 852 volt.

A kivont 16S rRNS ampikon PCR után a medián koncentráció a tumor mintákban 24,9 ng/μL volt (P1: 24,5 ng/μL, P2: 24,9 ng/μL, P3: 22,4 ng/μL, P4: 26,6 ng/μL, P5: 25,9 ng/μL), a tumor-melletti szövetben 25,6 ng/μL (P1: 26 ng/μL, P2: 27,4 ng/μL, P3: 25,2 ng/μL, P4: 24,6 ng/μL, P5: 25,6 ng/μL), a vérmintákban 22,3 ng/μL (P1: 22,3 ng/μL, 20 ng/μL, P3: 24,4 ng/μL, P4: 19,3 ng/μL, P5: 23,7 ng/μL), míg a bélminták esetében 42,2 ng/μL (P1: 42,2 ng/μL, P2: 9,29 ng/μL, P3: 46,29 ng/μL, P4: 42,8 ng/μL, P5: 1,93 ng/μL).

3.2.3 ITS alapú mikrobiom analízis

Az ITS mikrobiom vizsgálatot a standard Illumina fungális metagenomikai protokoll szerint végeztük, néhány módosítással. A PCR reakció optimalizálása érdekében a reakciónkénti DNS mennyiséget 6,25 μL-re növeltük, míg a primer mennyiségét 3 μL-re csökkentettük a primer-dimerek képződésének minimalizálása céljából. A célregió megfelelő amplifikációjának biztosítása érdekében a PCR ciklusszámot 30-ra emeltük. A nem specifikus termékek és primer-dimerek eltávolítása, illetve a cél ampikonok megtartása érdekében kétlépcsős tisztítást alkalmaztunk (sorrendben 25 μL és 10 μL QuantaBio SparQ PureMag Beads).

Az index PCR során a ciklusok számát 20-ra állítottuk, hogy növeljük az indexelt könyvtárak mennyiségét. Az ITS PCR után a medián DNS koncentráció a tumormintákban 4,61 ng/μL, a tumor melletti szövetmintákban 2,86 ng/μL, a vérmintákban 2,77 ng/μL, míg a bélmintákban 1,06 ng/μL volt. Az indexálási PCR-t követően a tumormintákból 31,4 ng/μL, a tumor melletti szövetmintákból 58 ng/μL, a vérből 23,3 ng/μL, valamint a bélmintákból 26 ng/μL DNS-t amplifikáltunk. Az indexált ITS PCR termékek átlagos hossza 724 bp volt. A minták szállító puffereiből és a negatív kontrollokból sem a DNS kivonás, sem az ITS PCR nem eredményezett kimutatható DNS mennyiséget. Összesen 5,4 millió érvényes szekvencia keletkezett, amelyek közül 2,4 millió volt magas minőségű olvasat; a medián olvasatszám mintánként 125 108 volt.

A kivont ITS ampikon PCR után a medián koncentráció a tumor mintákban 4,61 ng/μL volt (P1: 4,9 ng/μL, P2: 4,76 ng/μL, P3: 2,94 ng/μL, P4: 4,61 ng/μL, P5: 3,85 ng/μL), a tumor-melletti szövetben 2,86 ng/μL (P1: 0,742 ng/μL, P2: 3,24 ng/μL, P3: 3,1 ng/μL, P4: 2,86 ng/μL, P5: 1,72 ng/μL), a vérmintákban 2,77 ng/μL (P1: 3,36 ng/μL, 3,17 ng/μL, P3: 2,42 ng/μL, P4: 0,688 ng/μL, P5: 2,77 ng/μL), míg a bélminták esetében 1,06 ng/μL (P1: 1,87 ng/μL, P2: 0,143 ng/μL, P3: 1,1 ng/μL, P4: 1,06 ng/μL, P5: 0,099 ng/μL).

3.2.4 Statisztikai analízis

A különböző kohorszok közötti statisztikai különbségeket mikrobiom és mikrobiom alfa-diverzitás esetén Shannon-index, míg béta-diverzitás esetén Jaccard-index alapján határoztuk meg, a CosmosID bioinformatikai platform beépített statisztikai modulja segítségével. Az alfa diverzitás (Shannon-index) csoportok közötti különbségeit Wilcoxon rangösszeg teszttel értékeltük. A $p < 0,05$ értéket statisztikailag szignifikánsnak tekintettük. A vizualizációhoz főkomponens-analízist (PCoA) alkalmaztunk, szintén a CosmosID támogatásával (9). A bakteriális és gombás taxonok közötti Spearman-korrelációkat MATLAB segítségével számítottuk és ábráztuk. Az átlagos relatív abundancia $> 1\%$, illetve bármely mintában 5%-ot meghaladó gyakorisággal rendelkező taxonokat oszlopdiagramokon és korrelációs hőtérképeken jelenítettük meg.

4. Eredmények

4.1 High Grade Gliomás betegek esetében a túlélés és a sebfertőzés kapcsolata

4.1.1. A fertőzött HGG-betegek és az életkor szerint illesztett kontroll populáció jellemzői

2010. január és 2024. december között összesen 2008 betegnél diagnosztizáltunk magas grádusú gliomát (HGG). A vizsgálati betegcsoport 908 nőből és 1091 férfiből állt, az átlagéletkor 61 év volt. Közülük 26 betegnél (1,29%) alakult ki klinikailag igazolt fertőzés, az ő átlagéletkoruk 56 év volt. A fertőzött betegekhez kor szerinti illesztéssel HGG kontroll csoportot választottunk ki, melynek átlagéletkora szintén 56 év volt.

A fertőzött betegek klinikai jellemzőit az életkor szerint illesztett kontroll csoporttal hasonlítottuk össze (**2. táblázat**). Az életkor, a nemek megoszlása és a tumorok anatómiai lokalizációja között nem volt statisztikailag szignifikáns különbség a két csoport között. Mindkét csoport átlagéletkora 56 év volt. A fertőzött esetek 65%-a, míg a kontrollok 61,5%-a volt férfi. A tumor lokalizációja hasonló eloszlást mutatott a frontális, occipitális, temporális és parietális régiók között mindkét csoportban. Posztoperatív fertőzések – úgymint sebfertőzés (SSI), intracerebrális tályog (SSI-IC), meningitis (SSI-MEN) és kraniotómiához társuló fertőzés (SSI-CRAN) – kizárólag a fertőzött betegek körében fordultak elő, a beválasztási kritériumoknak megfelelően.

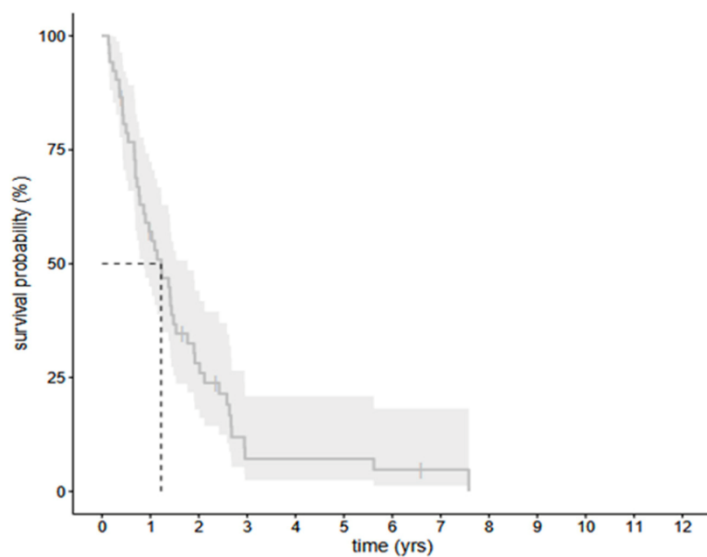
2. táblázat. A sebfertőzéssel diagnosztizált HGG betegek és a koruknak megfelelő kontroll csoport jellemzőinek összehasonlítása

Betegjellemzők	Fertőzött betegek (26)	Koruknak megfelelő kontroll (26)
Átlagéletkor (év) (min–max)	56 (30–75)	56 (33–77)
Férfi (%)	17 (65%)	16 (61,5%)
Lokalizáció (%)		
- frontális	10 (38%)	9 (35%)
- occipitális	1 (4%)	1 (4%)

Betegjellemzők	Fertőzött betegek (26)	Koruknak megfelelő kontroll (26)
- temporális	8 (31%)	10 (38%)
- parietális	7 (27%)	6 (23%)
Posztoperatív fertőzés (%)		
- sebészeti területi fertőzés (SSI)	7 (27%)	0
- intracerebrális tályog (SSI-IC)	13 (50%)	0
- meningitis (SSI-MEN)	3 (11,5%)	0
- kraniotómia okozta fertőzés (SSI-CRAN)	3 (11,5%)	0
Progressziómentes túlélés (PFS, nap)		
- átlag	343	309
- medián	179	259
Össztúlélés (OS, nap)		
- átlag	674	442
- medián	388	422

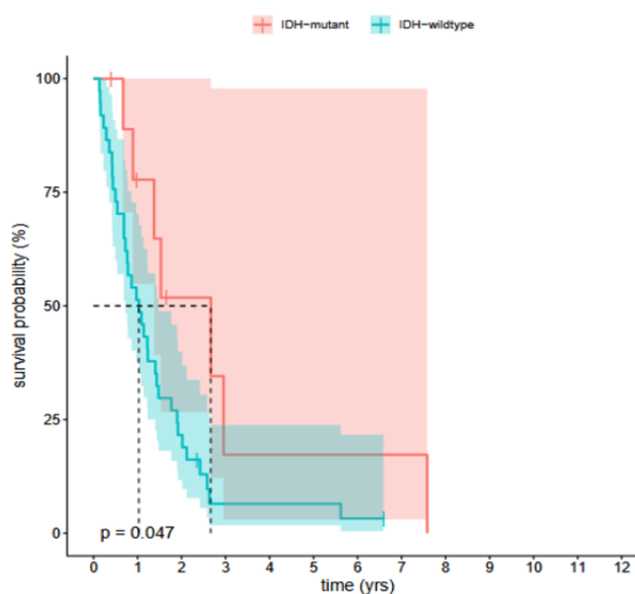
4.1.2. Az 56 HGG-vel diagnosztizált kohorsz betegek túlélési adatai – a fertőzött és a nem fertőzött csoportok együttvéve

A kiválasztott 56 HGG beteg – beleértve a fertőzött betegeket és a nem fertőzött esetkontroll betegeket – átlagos túlélését (OS) a **4. ábra** mutatja, beleértve a konfidencia intervallumokat is.



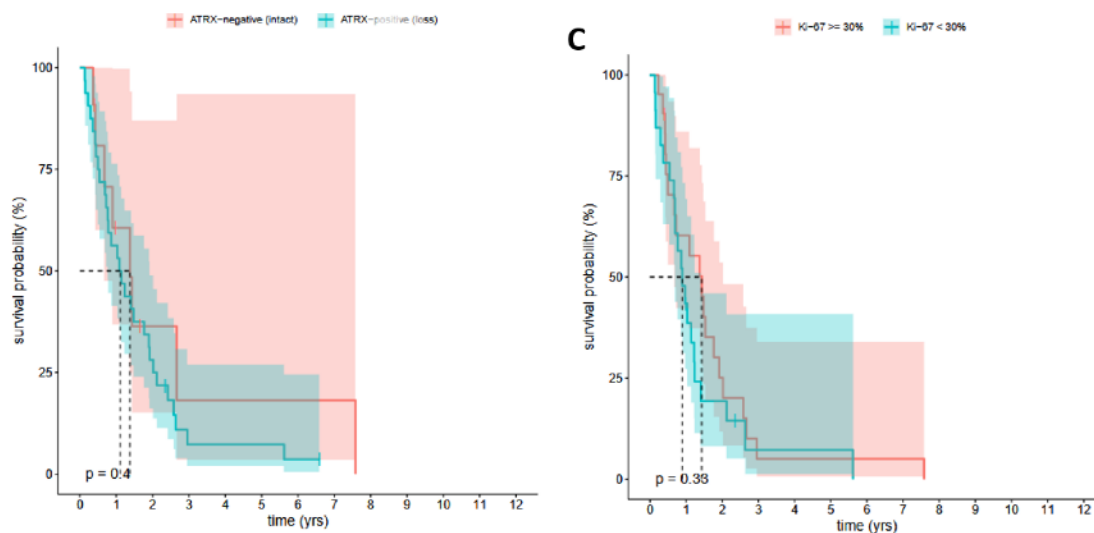
4. ábra – HGG betegek átlagos túlélése (OS). A szürke területek a konfidencia intervallumokat jelzik.

A teljes vizsgálat során, összesen 56 HGG-beteg (fertőzött és nem fertőzött együttesen) esetében hasonlítottuk össze az átlagos túlélést (overall survival - OS) a hisztológiai és patológiai paraméterek – az IDH-mutációs státusz, az ATRX, illetve a Ki-67 – alapján. Az OS szignifikánsan kedvezőbb volt az IDH-mutáns, CNS WHO 4-es grádusú asztrocitómában szenvedő betegeknél, függetlenül attól, hogy a fertőzött vagy a nem fertőzött csoportba tartoztak (**5. ábra**).



5. ábra - Az OS az IDH-mutáns, CNS WHO 4-es grádusú asztrocitómában szenvedő betegeknél

Ezzel szemben az ATRX státusz és a Ki-67 értékek alapján végzett összehasonlítás nem mutatott szignifikáns különbséget a betegek túlélése között (**6. ábra**).



6. ábra Az OS az ATRX státusz és a Ki-67 értékek CNS WHO 4-es grádusú asztrocitómában szenvedő betegeknél

4.1.3. A túlélési adatok összehasonlítása a fertőzött és nem fertőzött HGG-betegek csoportok esetében

4.1.3.1. Átlagos túlélés elemzése a fertőzött és nem fertőzött HGG-betegek között

Az átlagos túlélést (OS) összehasonlítottuk a kiválasztott HGG betegek körében a fertőzött és a nem fertőzött csoportok között. Meglepő módon az OS szignifikánsan kedvezőbb volt a fertőzött csoportban a nem fertőzött, életkor szerint illesztett kontrollcsoporthoz képest ($p = 0,049$). A 4. ábra a fertőzött és a kontrollcsoport Kaplan–Meier túlélési görbéit mutatja be. A progressziómentes túlélés (PFS) tekintetében is különbség volt megfigyelhető: a fertőzött betegek medián PFS-értéke 343 nap volt, míg a kontrollcsoportban 309 nap (**2. táblázat**).

3. táblázat. A sebfertőzéssel diagnosztizált HGG betegek jellemzői

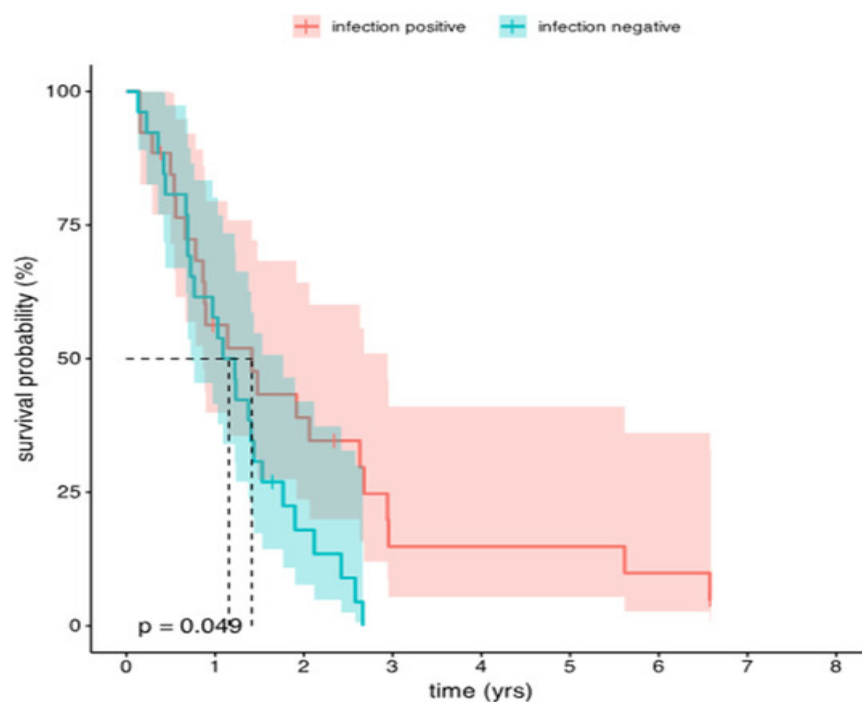
Beteg	Életkor (év)	Lokalizáció	Újra- operáció	IDH típus	ATRX státusz	Ki-67 (%)	PFS (nap)	OS (nap)	Fertőzés típusa	Fertőzés időpontja műtét után (nap)	Mikrobiológiai eredmények
1	50	temporális	igen	IDH-wild	negatív	45	80	202	SSI-MEN	5	<i>Escherichia coli, Enterococcus faecalis</i>
2	56	frontális	nem	IDH-wild	pozitív	30	176	539	SSI-IC	170	Nincs adat (ND)
3	60	frontális	igen	IDH-wild	pozitív	22.5	54	54	SSI-IC	21	Negatív
4	49	temporális	igen	ND	ND	ND	378	1075	SSI	954	<i>Staphylococcus aureus</i>
5	73	temporális	igen	IDH-wild	pozitív	30	147	753	SSI-IC	202	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
6	53	temporális	igen	IDH-wild	pozitív	20	39	416	SSI-IC	15	Nincs adat (ND)
7	57	parietális	igen	IDH-mut	negatív	25	327	327	SSI-IC	217	<i>Klebsiella aerogenes</i>
8	60	parietális	igen	IDH-wild	pozitív	ND	234	285	SSI-IC	68	Negatív
9	51	frontális	igen	IDH-wild	negatív	15	182	322	SSI-IC	217	Negatív
10	68	parietális	igen	ND	pozitív	55	162	181	SSI-IC	45	<i>Propionibacterium acnes</i>
11	65	frontális	igen	IDH-wild	negatív	20	57	57	SSI-IC	25	Negatív
12	67	frontális	igen	IDH-wild	pozitív	27.5	27	197	SSI-IC	102	<i>Staphylococcus epidermidis, Cutibacterium acnes</i>
13	64	parietális	igen	IDH-wild	pozitív	ND	1096	2406	SSI-IC	2356	<i>Enterobacter cloacae, Peptoniphilus spp., Peptococcus niger, Actinomyces turicensis</i>
14	56	parietális	igen	ND	ND	20	173	243	SSI	229	Nincs adat (ND)

Beteg	Életkor (év)	Lokalizáció	Újra- operáció	IDH típus	ATRX státusz	Ki-67 (%)	PFS (nap)	OS (nap)	Fertőzés típusa	Fertőzés időpontja műtét után (nap)	Mikrobiológiai eredmények
15	48	parietális	igen	ND	ND	ND	516	516	SSI-CRAN	487	<i>Methicillin rezisztens Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa</i>
16	53	parietális	igen	IDH-wild	pozitív	15	60	315	SSI-CRAN	68	Negatív
17	58	frontális	nem	IDH-wild	pozitív	25	289	961	SSI	14	Negatív
18	57	temporális	igen	IDH-wild	pozitív	40	462	700	SSI-IC	484	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
19	30	frontális	ND	IDH-mut	negatív	40	2116	2402	SSI-CRAN	2175	<i>Staphylococcus aureus</i>
20	75	temporális	igen	ND	ND	ND	950	978	SSI	96	<i>Methicillin rezisztens Staphylococcus aureus</i>
21	63	temporális	nem	IDH-wild	pozitív	22.5	106	106	SSI	35	Negatív
22	35	frontális	nem	IDH-mut	pozitív	45	933	1079	SSI	6	Negatív
23	37	occipitális	nem	IDH-wild	pozitív	25	1818	2051	SSI	1943	Negatív
24	48	frontális	igen	IDH-wild	pozitív	22.5	702	858	SSI-IC	33	Negatív
25	52	temporális	igen	IDH-mut	negatív	17.5	359	359	SSI-MEN	10	<i>Enterococcus faecalis, Staphylococcus epidermidis</i>
26	37	frontális	igen	IDH-mut	negatív	55	145	145	SSI-MEN	20	Negatív

ND: nincs adat, PFS: progressziómentes túlélés, OS: össztúlélés, SSI: sebészeti területi fertőzés, SSI-IC: sebészeti területi fertőzés – intracerebrális tályog, SSI-MEN: sebészeti területi fertőzés – meningitis, SSI-CRAN: sebészeti területi fertőzés – kraniotómia után

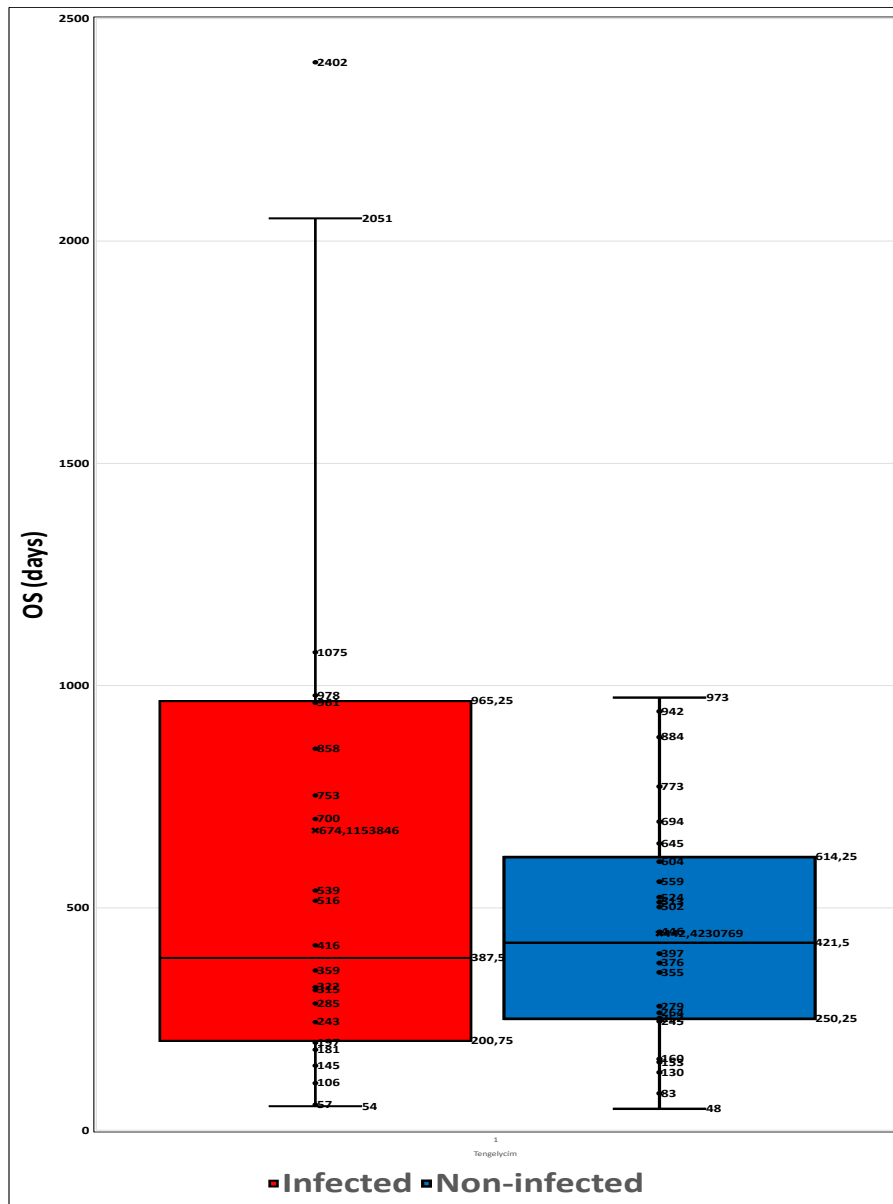
Mivel az OS tekintetében szignifikáns különbség mutatkozott a fertőzött és a nem fertőzött HGG-betegek között (**7. ábra**), a medián, az átlag és az egyéni OS-értékeket is részletesen elemeztük (**8. ábra**).

Érdekesség, hogy a medián OS a fertőzött csoportban rövidebb volt (388 nap), mint a kontrollcsoportban (422 nap), ugyanakkor az átlagos OS magasabbnak bizonyult a fertőzött betegek esetében (674 nap vs. 442 nap). Az egyéni OS-értékek vizsgálata (**8. ábra**) azt mutatja, hogy a fertőzött csoportban a szórás igen nagy volt, és kimutatható volt egy klaszter olyan esetekkel, amelyeknél az OS nem érte el sem a medián, sem az átlagos OS-értéket. A többi fertőzött eset ezzel szemben lényegesen hosszabb túlélést mutatott (**3. táblázat**). Ezzel ellentétben a nem fertőzött illesztett csoportban az OS szórása jóval szűkebb volt, és a medián, valamint az átlagértékek közelebb álltak egymáshoz. A nem fertőzött csoportban az egyéni OS-értékek egyenletes eloszlást mutattak a szórásstartományon belül (**8. ábra**)



7. ábra - A sebfertőzéssel diagnosztizált csoport OS (fertőzés pozitív, piros vonal) és a nem fertőzött kontroll csoportok (fertőzés negatív, zöld vonal) a HGG betegeknél. A Kaplan–Meier túlélési görbék szignifikáns különbséget mutatnak a HGG betegek között. A Kaplan–Meier túlélési görbék szignifikáns különbséget mutatnak a túlélésben a klinikai

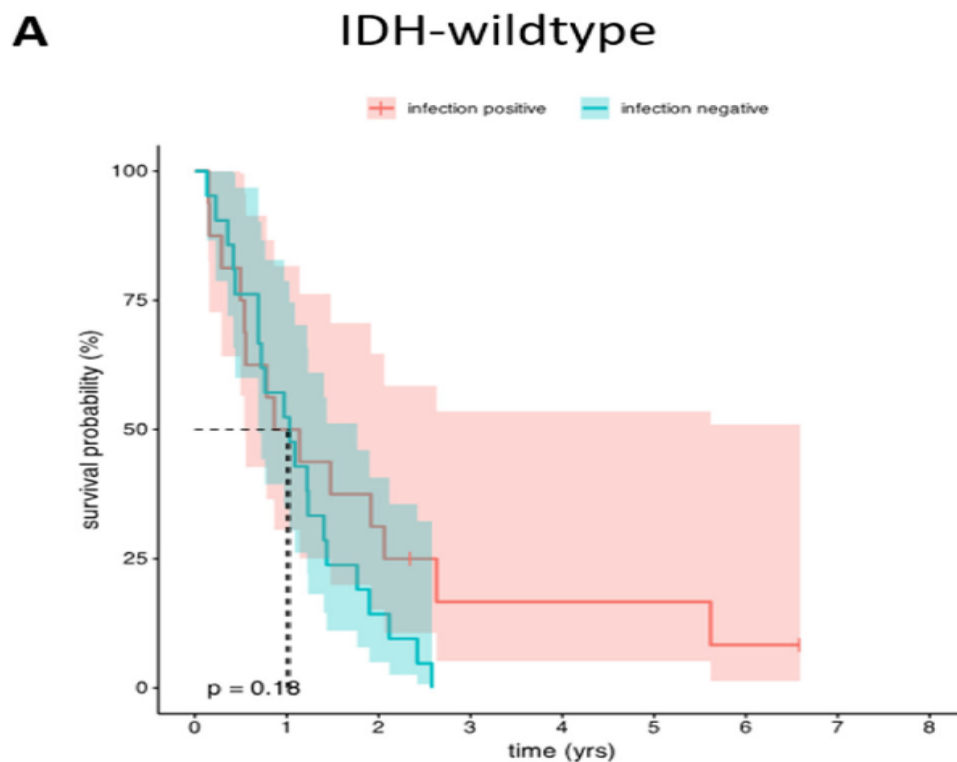
fertőzésben szenvedő betegek (piros vonal) és a kontroll csoport között ($p = 0,049$). A piros és zöld területek a konfidencia intervallumokat jelzik.

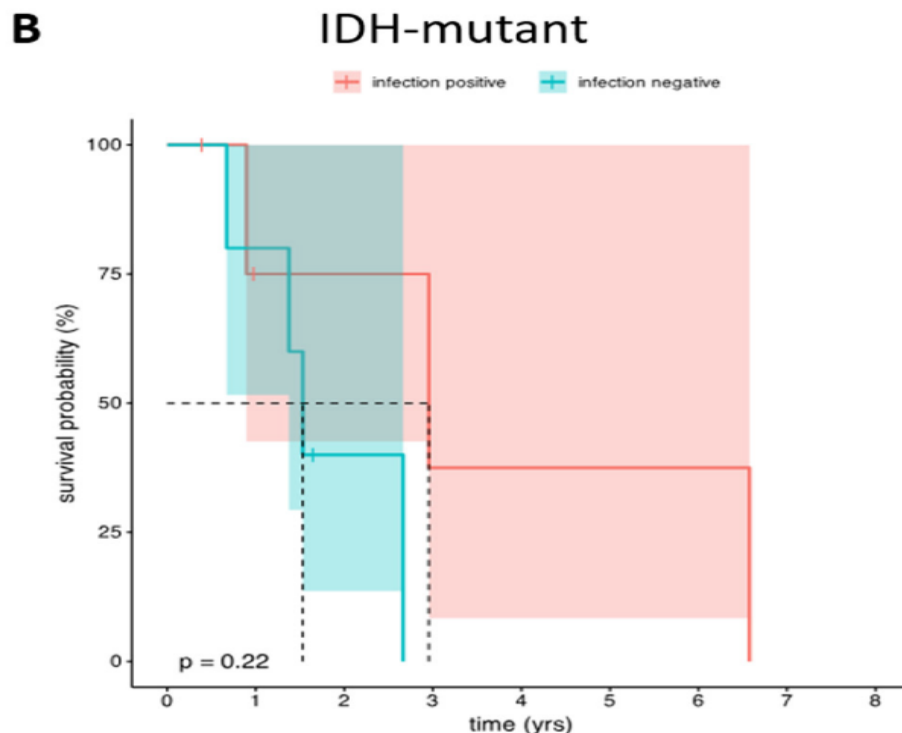


8. ábra - A fertőzött és nem fertőzött eset-kontroll csoport teljes OS és az egyes OS értékei. A fertőzött (piros) és a nem fertőzött eset-kontroll (kék) OS adatai láthatóak. Az egyes mezőkben lévő középső vonal a medián OS-t (50 percentilis) jelöli. Az egyes mezőkben lévő középső vonal a medián OS percentilist jelöli, míg a mezőben lévő kis vonal az átlagos OS értéket jelzi.

4.1.3.2. Az OS elemzése a fertőzött és nem fertőzött HGG-csoportok esetében az IDH mutációs státusz alapján

A vizsgált HGG kohorszban az IDH-mutációt hordozó betegek esetében – az irodalmi adatokkal összhangban – szignifikánsan jobb összes túlélés (OS) volt megfigyelhető, az OS-t külön elemeztük az IDH-wildtype és az IDH-mutáns alcsoportokban is. Az elemzés során azonban egyik alcsoportban sem mutatkozott statisztikailag szignifikáns különbség a fertőzött és a nem fertőzött betegek túlélése között. Fontos megjegyezni, hogy az eredményeket befolyásolhatta a kis esetszám. Az eredményeket a **9. ábra** szemlélteti.





9. ábra. A klinikailag fertőzött és nem fertőzött kontroll csoportok túlélési aránya az IDH-vadtípusú (A) és az IDH-mutáns csoportban (B) a HGG betegeknél. A Kaplan–Meier túlélések nem mutatnak szignifikáns különbséget a túlélésben a klinikailag fertőzött (piros vonal) és nem fertőzött (zöld vonal) betegek között. A piros és zöld területek a konfidencia intervallumokat jelzik.

4.1.3.2. A posztoperatív fertőzésben szenvedő HGG betegek mikrobiológiai eredményei

A sebváladék-tenyésztés 12 HGG-betegnél (46%) hozott pozitív bakteriológiai eredményt; 11 esetben (42%) nem volt kimutatható baktérium, három betegnél pedig egyáltalán nem történt mikrobiológiai mintavétel. Hét betegnél egyetlen baktérium volt felelős a fertőzésért, közülük hat esetben a kórokozó a bőr természetes flórájából származott. Öt betegnél több baktérium együttes jelenlétét észleltük a sebfertőzés hátterében (**3. táblázat**).

Összesen nyolc betegnél sikerült *Staphylococcus aureus* vagy *Staphylococcus epidermidis* tenyésztése (az összes fertőzött eset 32%-ában). Három esetben egyéb *Staphylococcus* fajokat azonosítottunk, társulva más baktériumokkal. Két betegnél methicillin-rezisztens *S. aureus* törzs volt azonosítható. Gram-pozitív anaerob baktériumok – többek között *Actinomyces*, *Peptostreptococcus*, valamint a korábban

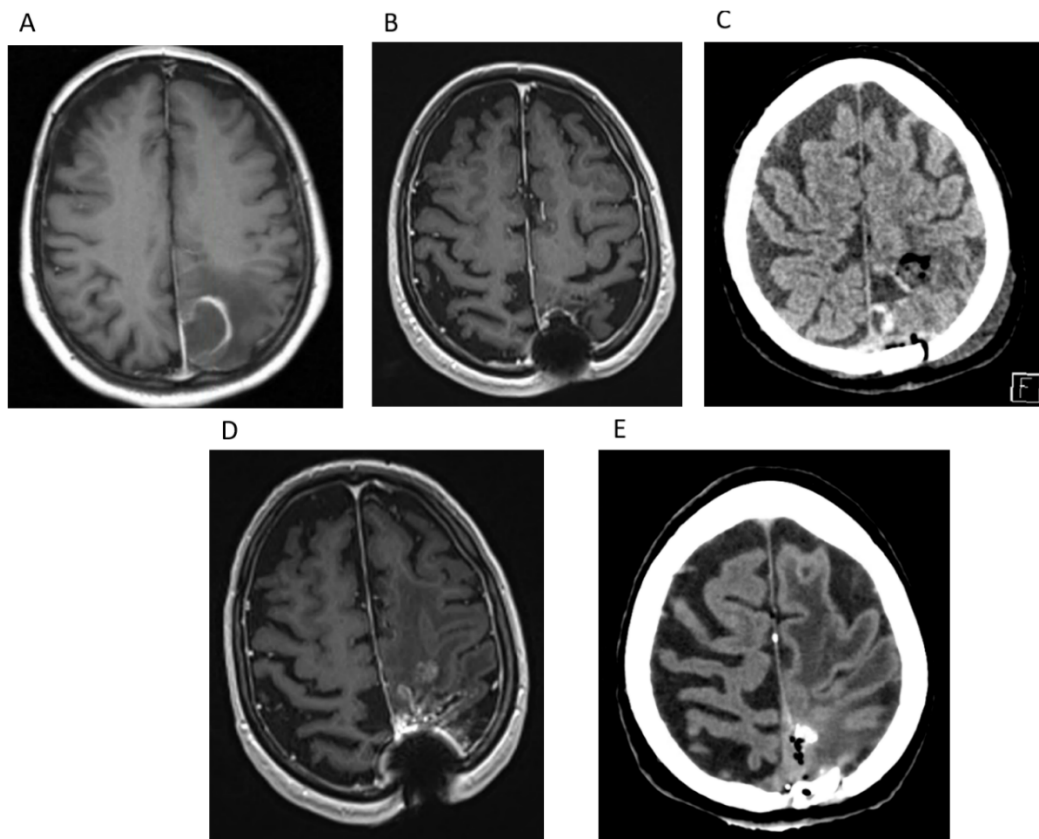
Propionibacterium acnes-ként ismert *Cutibacterium acnes* – három betegnél voltak kimutathatók. Gram-negatív baktériumok, mint az *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* és *Pseudomonas aeruginosa* négy betegnél fordultak elő. Azoknál a betegeknél, akik hosszú túlélést mutattak – azaz több mint három évet (2402, 2051, illetve 1075 nap) – a fertőzések mikrobiológiai háttere igen változatos volt. Egy esetben nem volt kimutatható baktérium, egy másik esetben kizárólag *S. aureus* tenyésztett ki, míg a harmadik esetben kevert fertőzést észleltünk, melyben Gram-pozitív, Gram-negatív, aerob és anaerob baktériumok is jelen voltak együttesen.

4.1.4. Három hosszú túlélő (>3 év) HGG beteg esettanulmánya

Három eset kerül bemutatásra, ahol a betegek sebészi rezekciókon, radio-kemoterápián és adjuváns kemoterápiában részesültek és a betegek túlélése több mint 3 év volt. A korai tumor progresszió és a műtét utáni szövődmények ellenére mindhárom beteg elhúzódó, tünetmentes túlélést ért el. Ezek az esetek bemutatják a glioblasztóma (IDH-wildtype, CNS WHO 4. grádus) és IDH-mutáns asztrocitóma (CNS WHO 4. grádus) kezelésének kihívásait és multimodális kezelésének potenciális előnyeit.

Esetismertetés I.

Egy 70 éves nőbeteg - kórelőzményében kezelt hypertóniával és 24 évvel korábban eltávolított melanoma miatt végzett bőrtranszplantációval - neurológiai góctünetekkel jelentkezett Intézetünkben. A műtét előtti MRI vizsgálat bal oldali parietalis térfoglaló folyamatot igazolt (**10A. ábra**). A betegnél 2018-ban Intézetünkben bal oldali parietalis kraniotomiából tumor eltávolítás történt.



10. ábra - A 1. beteg koponya MRI- és CT-vizsgálata. (A) Műtét előtti T1 kontrasztos axiális MRI-felvétel; (B) műtét utáni rutin T1 kontrasztos axiális MRI-felvétel kemoterápia és sugárkezelés után – recidívára utaló jel nélkül; (C) műtét utáni rutin kontrasztos axiális CT-felvétel – a lézió progressziója új cisztikus komponens megjelenésével; (D, E) felvételkor készült T1 kontrasztos axiális MRI-, illetve axiális CT-felvételek. A korábbi műtéti területen csontvelőgyulladásra utaló jelek láthatók, beleértve a csontteróziót és a levegőzárványokat.

A szövettani immunhisztokémia gliális fibrilláris savi fehérje (GFAP) és ATRX pozitivitást, valamint az IDH-1 R132H marker negativitását mutatta. A műtétet követően a beteg Stupp-protokoll szerint részesült kezelésben. A státusz rögzítő MRI stabil állapotot mutatott, reziduális tumorra vagy recidívára utaló jel nélkül (**10 B. ábra**). 2021-ig 18 ciklus temozolomid (TMZ) kezelést kapott, viszont a kontroll CT a korábban ismert parietalis-paraszagittális elváltozás enyhe progresszióját és egy új cisztikus komponens megjelenését jelezte, ami a betegség progressziójának volt tekinthető (**10 C. ábra**). TMZ-reindukciót javasoltunk, de a beteg ezt elutasította.

2024 végére a beteg és családja jelezte, hogy a műtéti seb környezetéből kb. 1,5 éve váladék ürül. Felvételnélkor a beteg éber volt, enyhe jobb oldali hemiparesis mutatkozott. A fejbőr sérülése alatt a koponyacsont láthatóvá vált, a sebből kellemetlen szag áradt. A sebváladékozás megjelenése után traumatológiai osztályra került, majd átirányították intézetünkbe. A felvételnél készült kontrasztos MRI és natív CT a tumor recidívájának progresszióját igazolta. Emellett korábbi műtéti területen osteomyelitisre utaló jelek – csonterózió és levegőzárványok – is megfigyelhetők voltak (**10 D, E ábra**). A sebváladékból *Enterobacter cloacae* és *Peptoniphilus* fajokat tenyészttek ki. Empirikusan vancomycin és meropenem kezelés indult. Intézetünkben sebrevíziót végeztünk: sebszélek megtisztítása és a csontlemez eltávolítása történt. A mikrobiológiai vizsgálat *Enterobacter cloacae*-t, *Peptococcus niger*-t és *Actinomyces turicensis*-t igazolt. A neuroinfektológus javaslata alapján a vancomycint 10 nap után megszüntettük, a meropenem további 4 napig folytatódott. Hazabocsátást követően további 3 hétig 1 x 500 mg levofloxacin került beállításra. A műtét után két hónappal 1 mm-es seb dehiszcencia alakult ki, gyulladásos jelek és váladék nélkül. A beteg ágyhoz kötött maradt, állapota nem javult, ezért további idegsebészeti beavatkozás nem jött szóba.

Ez az eset jól szemlélteti a recidíváló glioblasztóma kezelésének nehézségeit. A tumor progresszió ellenére a beteg a diagnózist követően több mint öt évig élt, meghaladva a medián túlélést. A reindukciós kemoterápia elutasítása valószínűleg hozzájárult a tumor előrehaladásához. A krónikus sebfertőzés és az osteomyelitis szintén jelentős kezelési kihívást jelentett, hosszan tartó antibiotikum-kezelést és sebészeti feltárást igényelve. A túlélés (OS) 80 hónap, a progressziómentes túlélés (PFS) 36 hónap volt.

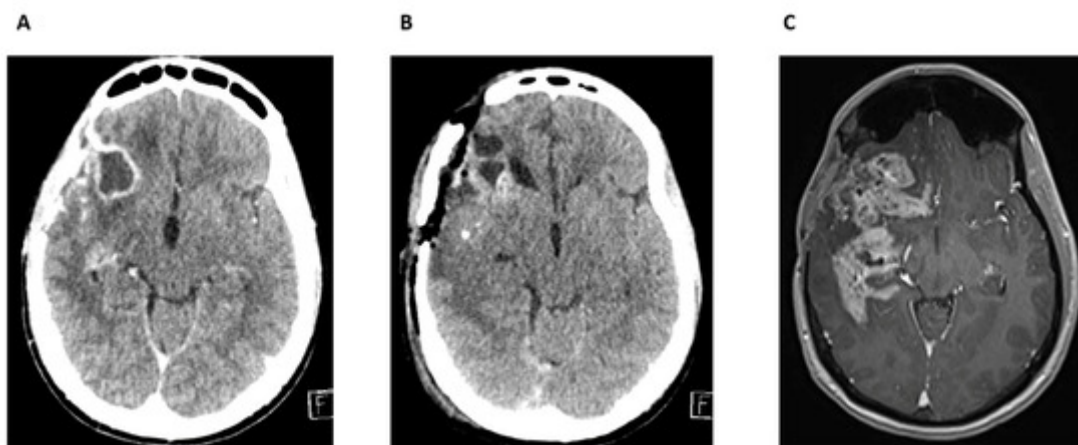
Esetismertetés II.

Egy 30 éves férfi betegnél 2011-ben jelentkeztek neurológiai góc tünetek, melynek hátterében a jobb temporalis lebenyben térfoglaló elváltozás igazolódott. Temporális craniotomia és tumor eltávolítás történt. A szövettani vizsgálat astrocytomát igazolt IDH-mutáns, CNS WHO 4 grádus besorolással, ATRX-negativitással.

A beteg neurológiai tünetei a műtét után megszűntek, majd Stupp-protokollnak megfelelő adjuváns radio-kemoterápiás kezelésben részesült. 2012-ben tumorprogresszió miatt ismételt műtétre került sor. Az ezt követő onkológiai kezeléssel – melyet egy vidéki

intézményben végeztek – nem áll rendelkezésre részletes dokumentáció. Az elkövetkező években a beteg klinikailag stabil maradt.

2018 májusában rutin CT- és MRI-vizsgálat jobb temporalis régióban tumorrecidívát igazolt (**11 A ábra**). A képalkotó jelentős perilezionális ödémát mutatott, valamint a cortex felszínén megnyúlt, meszesedett képlet ábrázolódott. 2018-ban fronto-temporalis kraniotómia történt tumorrezekció céljából. A műtét után gennyes váladék jelent meg a sebben, ami fertőzést vetett fel (**11 B ábra**). 2018 júniusában harmadik műtéti beavatkozásra került sor, melynek során az osteomyelitises csont lebeny eltávolításra került. A mikrobiológiai vizsgálat *S. aureus*-t igazolt. Célzott antibiotikus kezelés zajlott, vancomycin és meropenem adásával. Gondos sebkezelés és prolognált antibiotikum hatására a seb begyógyult.



11. ábra - A 2. beteg koponya CT- és MRI-vizsgálata. (A) Rutin kontroll CT-felvétel (axiális metszet). Tumorrecidíva a jobb temporalis régióban; (B) Műtét utáni CT-felvétel (axiális metszet). Fertőzésre utaló jelek; (C) Rutin MRI-felvétel (axiális metszet). A tumorprogresszió jelei.

A 2018. szeptemberi kontrollvizsgálat során a műtéti seb már gyógyult volt, azonban a beteg általános állapota romlott. Járászavar, aluszékonyság és fokozódó neurológiai hanyatlás jelentkezett. Az április és szeptember között készült MRI felvételek összehasonlítása további tumorprogressziót igazolt (**11 C ábra**). Multifokális recidíva volt látható a jobb temporalis műtéti területben kifejezett kontraszthalmozással, valamint új léziók jelentek meg a basalis ganglionokban és a mesencephalonban. A beteg Avastin kezelést kapott, azonban 2019 januárjára az állapota tovább romlott, ezért az Avastin-kezelést megszüntették és palliatív ellátás indult.

A teljes túlélés (OS) 80 hónap volt, a progressziómentes túlélés (PFS) pedig 71 hónap a kezdeti (2011-es) műtéttől számítva a 2018 májusi igazolt recidíváig, ami viszonylag hosszú túlélését jelent, a WHO 4-es grádusú, IDH-mutáns asztrocitóma agresszív természete ellenére.

Esetismertetés III.

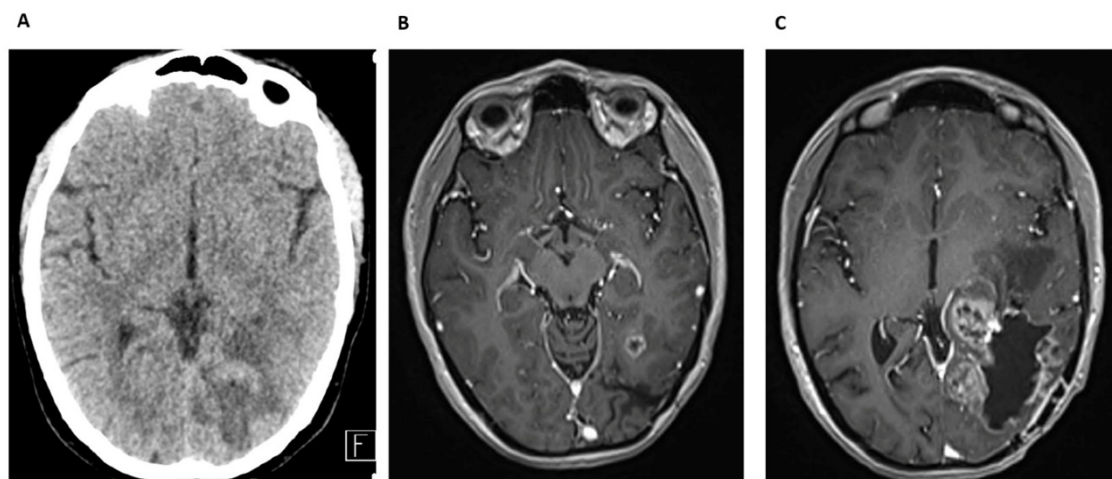
A 37 éves nőbeteg hallucinációkkal és egy hónapja fennálló fejfájással került Intézetünkbe. A műtét előtti CT bal oldali occipitalis térfoglaló folyamatot mutatott (1,5 × 1,6 cm), körülötte perilezionális ödémával, jelentősebb térfoglaló hatás nélkül (**12 A ábra**). Biopsziát követően 2014 szeptemberében tumorrezekció történt. A szövettani vizsgálat IDH-wildtype glioblasztómát igazolt (CNS WHO 4. grádus), ATRX pozitivitással és 1q/19q kodelécio hiányával.

A műtétet követően a beteg Stupp-protokoll szerinti radio-kemoterápia és 24 ciklus adjuváns temozolomid kezelésben részesült. 2019-ben az MRI egy kisméretű lokális recidívát mutatott (**12 B ábra**). A további progresszió miatt 2019 szeptemberében második műtetre került sor.

A műtétet követően Avastin-kezelést indítottunk, azonban posztoperatív komplikációk – agyvíz csorgás, láz, meningitis – miatt ezt meg kellett szakítani. 2019 decemberében lumbális drain beültetésre került sor, és empirikus antibiotikum-kezelés zajlott. Mindezek ellenére a beteg továbbra is szubfebrilis maradt, liquor paraméterei pedig infekcióra utaltak.

A kontroll MRI (**12 C ábra**). ismételten tumorprogressziót igazolt, ezért 2020 februárjában harmadik operációra került sor (tumorrezekció + kranioplasztika). 2020 áprilisára kifejezett fejfájások jelentkeztek, amelyek feltehetően subduralis hygroma következményei voltak. Subduro-peritonealis shunt implantáció után a tünetek enyhültek, azonban további onkológiai terápiás lehetőség már nem merült fel, ezért a beteget palliatív ellátás javallatával otthonába bocsátottuk.

A teljes túlélés (OS) 68 hónap volt, a progressziómentes túlélés (PFS) pedig 60 hónap.



12. ábra - A 3. beteg koponya CT- és MRI-vizsgálata. (A) Műtét előtti natív axiális CT-felvétel; (B) első műtét utáni rutin T1-súlyozott kontrasztos axiális MRI-felvétel; (C) második műtét utáni rutin T1-súlyozott kontrasztos axiális MRI-felvétel.

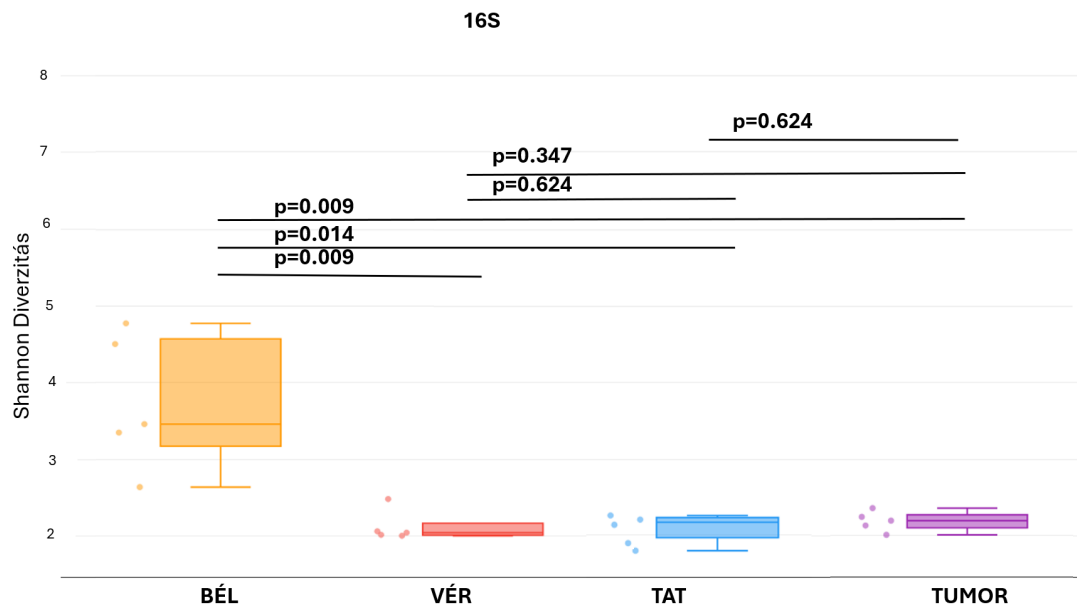
4.2 Agydaganatos betegek klinikai mintáinak mikrobiom összetételének a jellemzése

4.2.1. A betegek jellemzői

Öt agydaganatos beteg került véletlenszerűen kiválasztásra 2024 szeptemberében a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciós Klinikáján. A betegek diagnózisa glioblasztóma (glioblasztóma - GBM), anaplasztikus meningeóma (anaplastic meningeoma - AM), emlődaganat áttét (metastatic breast cancer - MBC), és hepatocelluláris carcinoma metasztázisát (metastatic hepatic cancer - MHC) volt. A betegeket a következő rövidítésekkel jelöltük: P1_GBM, P2_GBM, P3_AM, P4_MBC és P5_MHC. Egy beteg sem kapott antibiotikum-kezelést az operációt megelőző egy évben. A perioperatív antibiotikum adás előtt anorektális és vér mintavétel történt. Minden beteg egy adag (1g vagy 2 g BMI alapján) cefazolint kapott perioperatív antibiotikus profilaxis céljából.

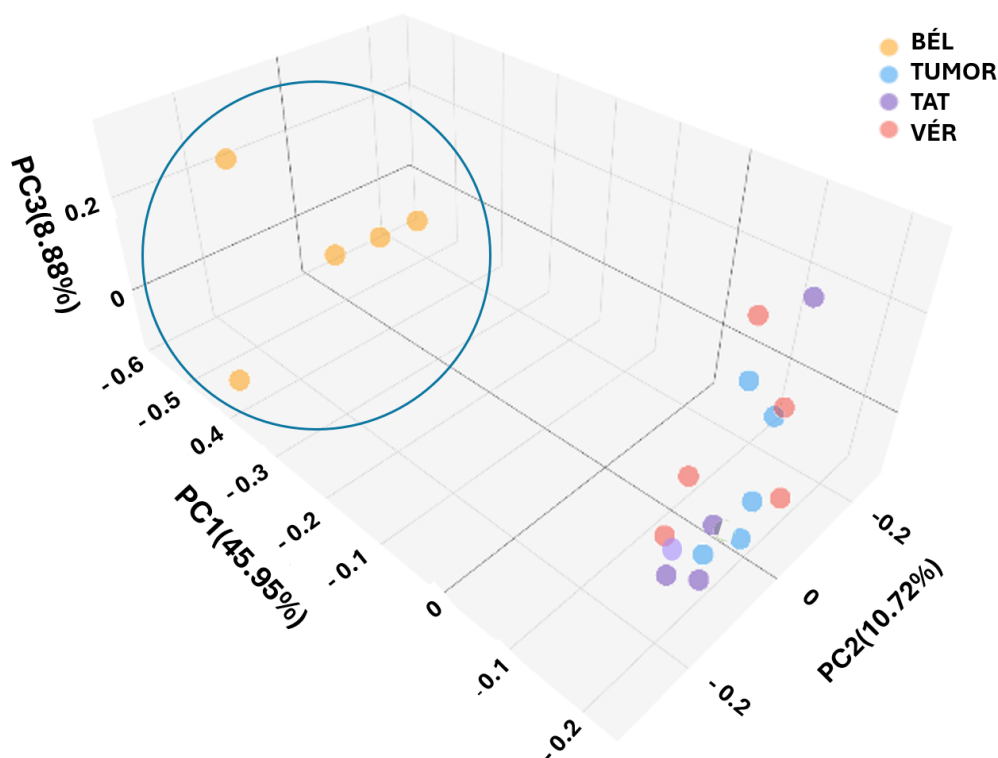
4.2.2. A betegminták mikrobiom-diverzitásának vizsgálata

A betegek mintáinak – bélrendszer, vér, tumorhoz közeli szövet (TAT) és tumor – bakteriális mikrobiom alfa diverzitását a Shannon-index segítségével számítottuk. A legmagasabb bakteriális alfa diverzitás a bélmintákban volt megfigyelhető. A vér-, tumorhoz közeli szövet- és tumormintákban az alfa diverzitás alacsonyabb volt. Szignifikáns különbséget találtunk a bélminták és az összes többi mintatípus között: tumor ($p = 0,009$), tumorhoz közeli szövet ($p = 0,014$) és vér ($p = 0,009$) minták esetében a Shannon-index alapján, ahogyan az az 1. ábrán látható. Ugyanakkor a többi mintatípus alfa diverzitása között a Shannon-index szerint nem volt szignifikáns különbség. (13. ábra).



13. ábra Klinikai minták Shannon-diverzitása 16S rRNA analízissel, mintatípus szerint rendezve. A diagrammok a diverzitás eloszlását mutatják az egyes csoportokban. A vonal a p -értéket mutatja a különböző mintákban. A csoportok közötti Wilcoxon teszt p -értékeit mutatjuk be. A $p < 0,05$ értéket tekintjük szignifikánsnak és csillaggal (*) jelöltük.

A különböző minták béta-diverzitását a Jaccard-módszerrel számítottuk ki. A béta-diverzitás alapján a bélminták szignifikánsan eltértek a többi mintatípustól, amit a **14. ábrán** látható főkomponens-analízis is megerősített.

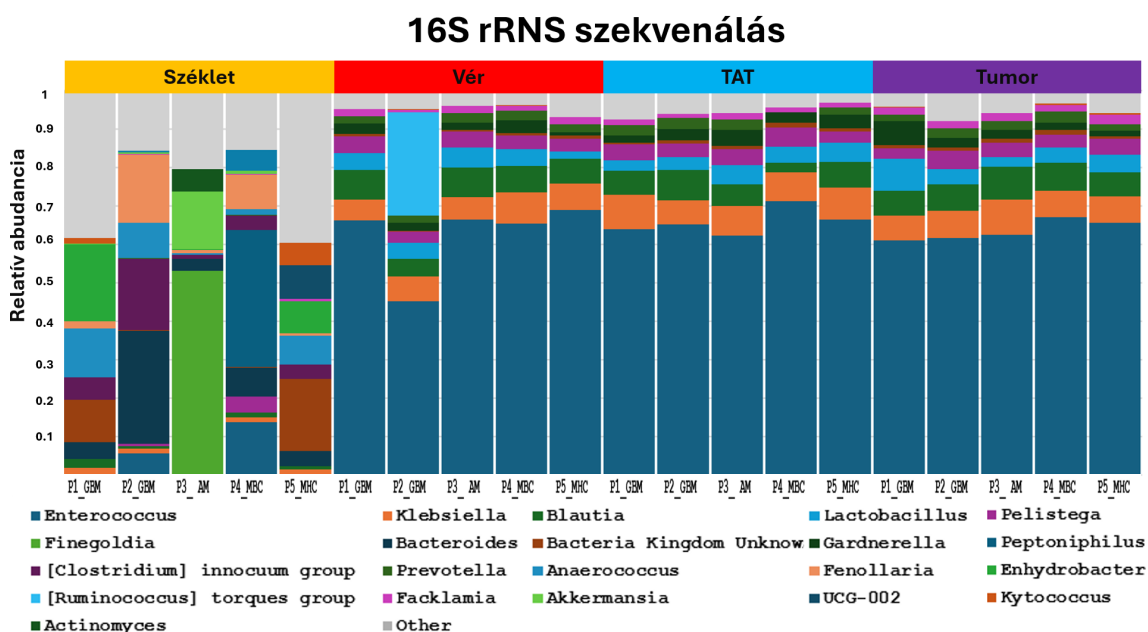


14. ábra A mikrobiom főkoordináta-analízise Jaccard-módszerrel. A bélmintákat külön csoportosítottuk és barna körrel jelöltük.

4.2.2.1. A mirobiota minták konzisztenciája

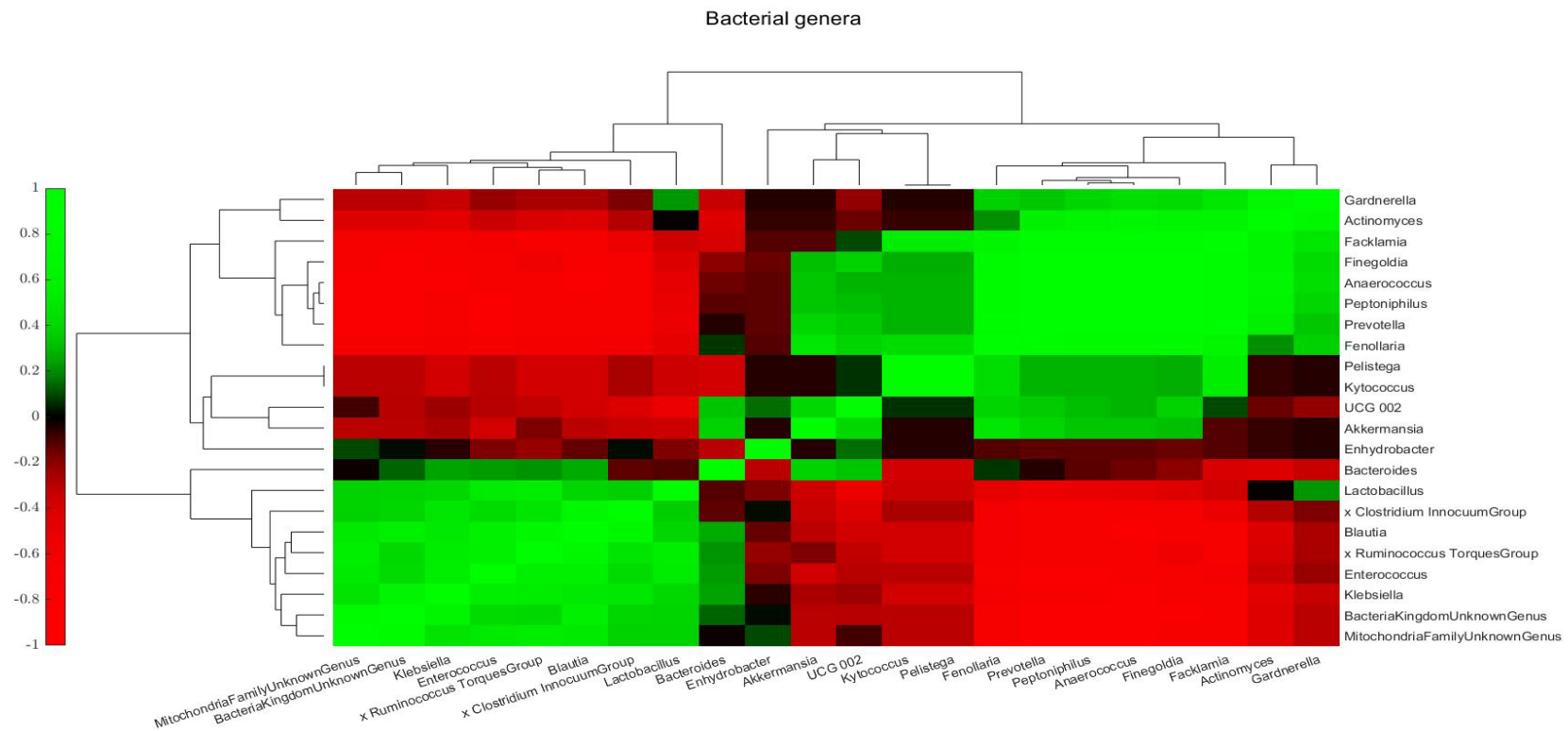
A tumor mintákban a leggyakoribb baktérium törzsek összességében a *Firmicutes* voltak, 83,79%-os aránnyal, őket követte a *Proteobacteria* (12,44%) és a *Bacteroidota* (0,9%). Hasonló arányok voltak megfigyelhetők a tumor körüli szövetekben is: *Firmicutes* (83,69%), *Proteobacteria* (12,44%) és *Bacteroidota* (0,87%) – valamint a vérmintákban is: *Firmicutes* (80,03%), *Proteobacteria* (16,76%) és *Bacteroidota* (0,68%). A bélminták esetében a sorrend a következő volt: *Firmicutes* (54,63%), *Proteobacteria* (14,58%), *Bacteroidota* (13,91%), *Actinobacteria* (12,75%), *Verrucomicrobiota* (1,78%), *Campylobacterota* (1,53%) és *Fusobacteriota* (0,51%).

A tumor-, a tumor körüli szövet-, a vér- és a bélminták leggyakoribb nemzetségei a **15. ábrán** láthatók. A tumor, a tumor körüli szövet és a vérminták leggyakoribb nemzetségei összességében az *Enterococcus*, *Klebsiella*, *Blautia*, *Lactobacillus*, a *Clostridium innocum* csoport és a *Ruminococcus* voltak. A bélmintákban a leggyakoribb nemzetségek a következők voltak: *Pelistega*, *Finegoldia*, *Fenollaria*, *Facklamia*, *Prevotella*, *Kytococcus*, *Peptoniphilus*, *Escherichia-Shigella*, *Gardnerella*, *Anaerococcus*, *Dialister*, *Akkermansia*, *Campylobacter*, *Ezakiella*, *Actinomyces*, *Bacteroides*, *Blautia*, *Klebsiella* és *Enterococcus*.



15. ábra A baktériumok nemzetségének gyakorisága a különböző betegekből és mintákból 16S rRNA szekvenálással.

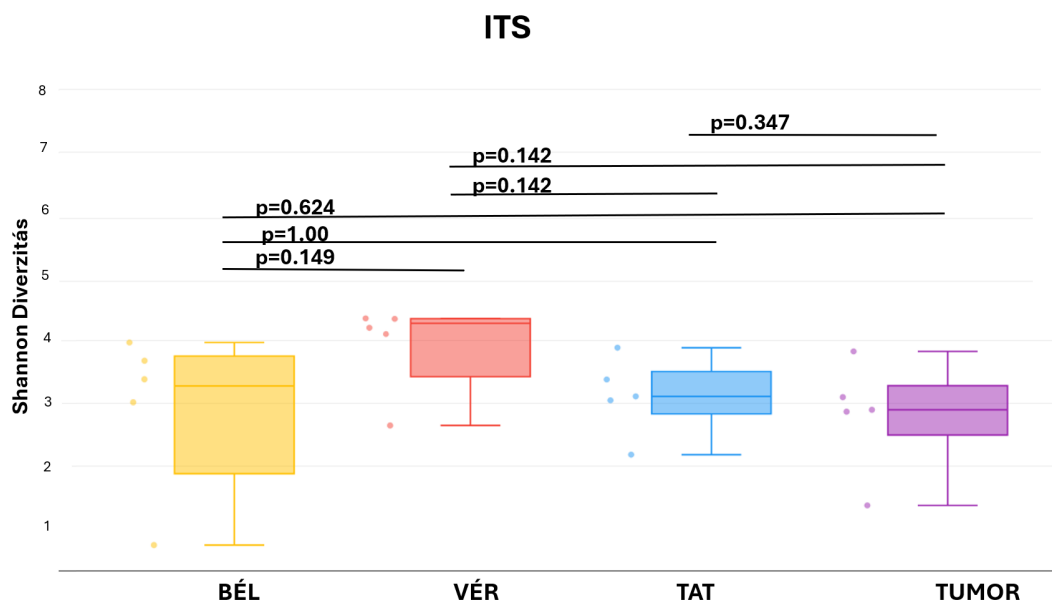
A hő térkép a gyakori baktériumok együttes előfordulási csoportjait mutatja, amelyek egyes nemzetségekben növekedést, másokkal pedig csökkenést mutatnak. Az összes mintában a leggyakoribb baktériumnemzetségek korrelációját a **16. ábra** mutatja. Két baktériumcsoportot figyeltünk meg. Az egyik csoportba az *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Blautia* spp., *Ruminococcus* spp. és *Lactobacillus* és *Clostridium innocum* tartoztak. A másik csoportba a *Prevotella* spp. és a *Gardnerella* spp. és *Actinomyces* spp. tartozott



16. ábra A leggyakoribb (átlagosan >1% vagy bármely mintában >5%) baktériumnemzetségek korrelációja a 4. ábrán. A leggyakoribb (átlagosan >1% vagy bármely mintában >5%) baktérium nemzetségek korrelációja az összes mintára vonatkozóan. A hő térkép a kiválasztott baktériumok Spearman-féle rho korrelációját mutatja. A színek az rho értékeknek felelnek meg: a mélyebb piros színek erősebb negatív, a mélyebb zöld színek erősebb pozitív korrelációt jelentenek. *

4.2.3. A betegminták mikrobiota-diverzitása

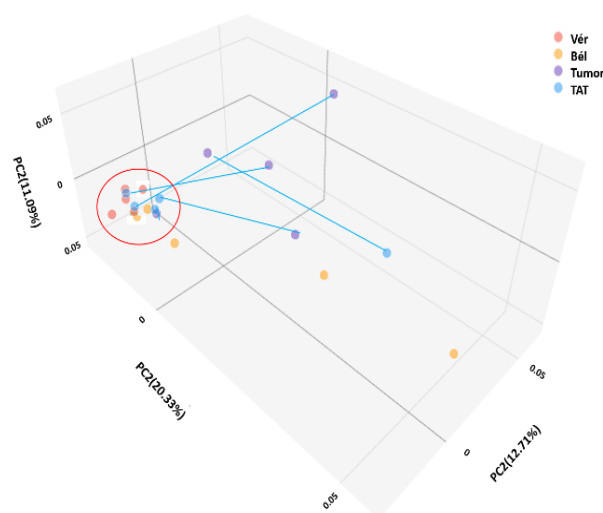
A gomba-, mikrobiom- és alfa-diverzitást a Shannon-index segítségével számítottuk ki. A minták alfa-diverzitásában nem volt szignifikáns különbség. A különböző minták béta-diverzitását a Jaccard-módszerrel számítottuk ki. A minták diverzitásában nem volt szignifikáns különbség. (17. ábra)



17. ábra A klinikai minták Shannon-diverzitása ITS-analízis alapján, mintatípus szerint rendezve. A dobozdiagramok a diverzitás eloszlását mutatják az egyes csoportokban.

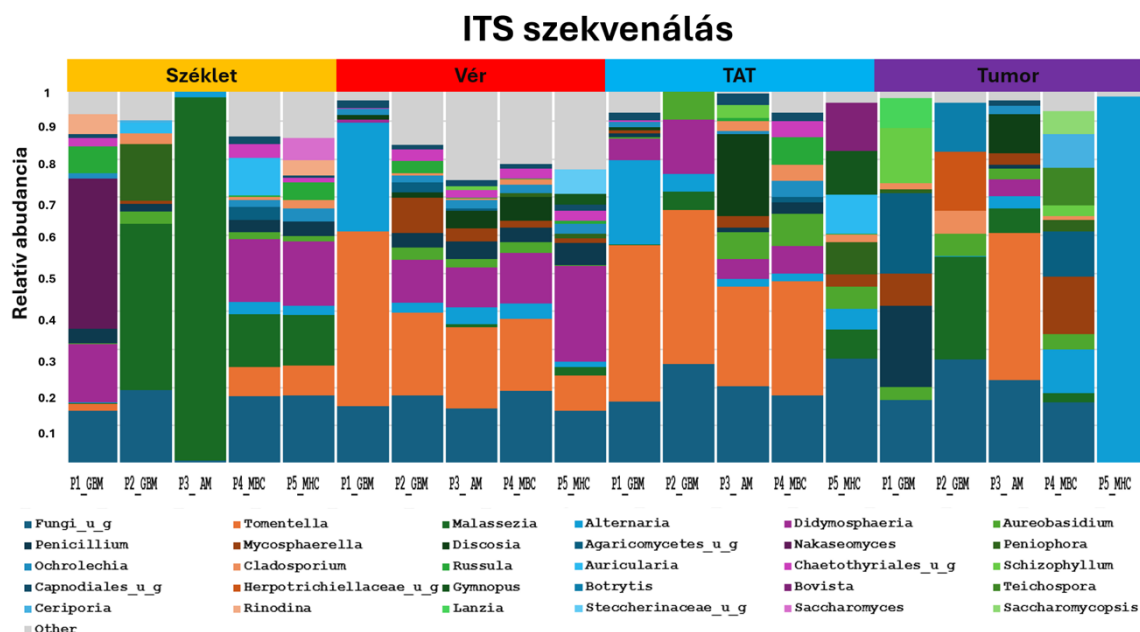
4.2.3.1. A minták mikrobiom struktúrája

A minták mikrobiom elemzése azt mutatta, hogy az ugyanazon betegtől származó tumor- és tumor-szomszédos szövetminták összetétele általában nagyon eltérő volt (18. ábra). A tumor-szomszédos szövetminták nagy hasonlóságot mutattak a vérmintákkal. Ezzel szemben a bélminták jelentősen különböztek egymástól és más mintáktól.



18. ábra A különböző minták mikrobiomjának elemzése. A vérmintákat pirossal, a bélmintákat sárgával, a tumormintákat lilával és a tumorhoz közeli szövetet (TAT) kékkel jelöltük. A kék vonalak ugyanazon betegtől származó tumor- és tumorhoz közeli szövetmintákat jelzik. A piros kör a nagyon hasonló minták csoportját jelzi.

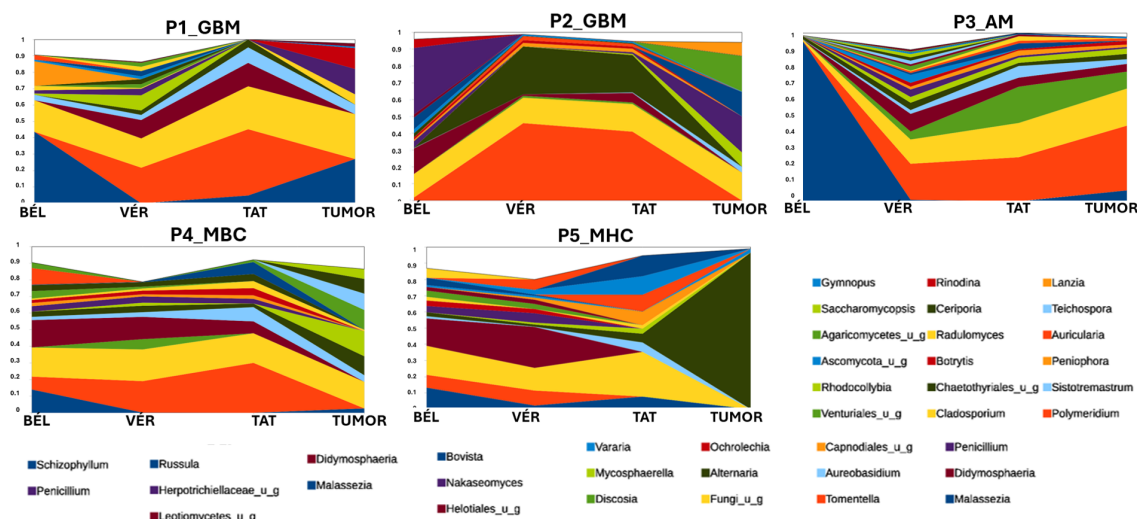
Nagyobb variabilitást találtunk a bélben a gombák meghatározása során nemzetség szintjén, jellegzetes vonásokat nem észleltünk. *Malassezia* négy mintában volt jelen (P1_GBM, P3_AM, P4_MBC és P5_MHC). A vér és tumorhoz közeli szövet több hasonlóságot mutatott **(19. ábra)**, a leggyakoribb nemzetség a *Tomentella*, *Alternaria* és *Didymosphaeria* volt. Nemzetségek szintjén a tumor minták között jelentős különbségek mutatkoztak. A P5_MHC tumor szövetében a mycotoxin termelő *Alternaria* volt az egyetlen gomba. A P4_MBC tumor mintájában az *Alternaria* és *Mycosphaerella* nemzetségek voltak a leggyakoribbak. A többi beteg esetében - P1_GBM, P1_GBM, P3_AM - *Alternaria* nem volt detektálható a tumor szövetben, ezzel szemben a *Malassezia* és a *Agariomycetes* nemzetségek gyakoriak voltak. **(19. ábra)**



19. ábra A különböző betegekből és mintákból származó gombák nemzetségszintű gyakorisága ITS szekvenálás alapján.

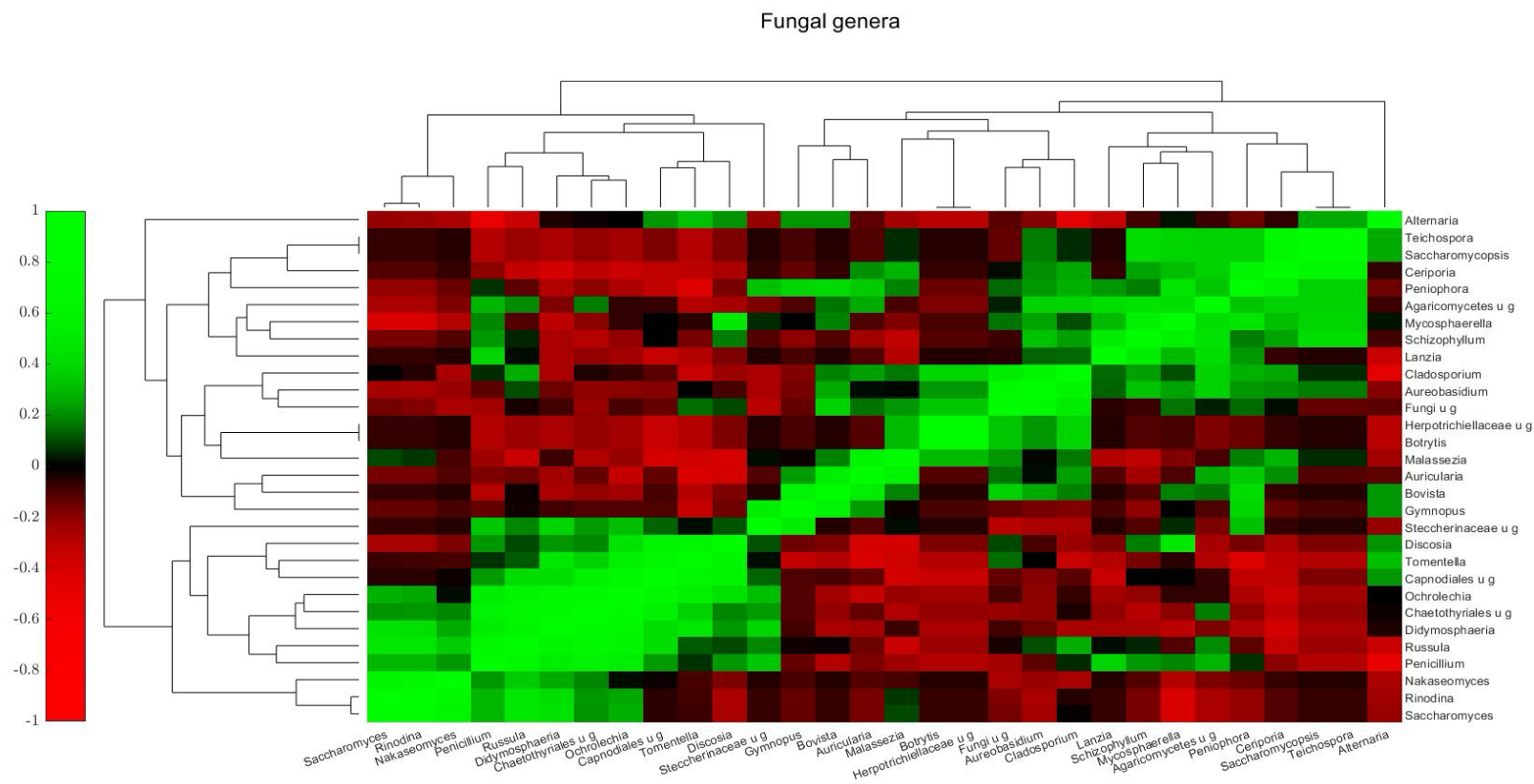
A **20. ábra** a betegekhez kapcsolódó különböző minták és a különböző gombafajok gyakoriságát mutatja. Általánosságban elmondható, hogy a P1_GBM, P2_GBM, P3_AM és P4_MBC betegeknél a vér és a tumorhoz közeli szövet (TAT) abundancia mintázatai hasonlóak voltak, míg a P5_MHC beteg esetében eltérő mintázatok figyelhetők meg.

A P3_AM tumor gomba tulajdonságai hasonlóak voltak a vér és a TAT mintázataihoz; azonban más betegeknél (P1_GBM, P2_GBM, P4_MBC, és P5_MHC) a tumor gomba tulajdonságok eltértek a TAT-ban és a vérben találhatóaktól. A P4_MBC és P5_MHC betegek bél- és vérösszetétele hasonló volt. A *Tomentella* gombafaj hasonló összetétele mutatkozott a vérben és a TAT-ban a P1_GBM, P2_GBM, P3_AM és P4_MBC betegeknél.



20. ábra A különböző betegektől származó gombafajok — P1_GBM, P2_GBM, P3_AM, P4_MBC, P5_MHC — valamint különböző klinikai mintákból: bélből, vérből, tumor közeli szövetből és magából a tumorból származó mintái

A hőtérkép a gyakori gombák együtt előforduló klasztereit mutatja, amelyek egyes nemzetségek esetében növekedést, másoknál pedig inverz kapcsolatot jeleznek. A leggyakrabban előforduló gombák közötti korrelációkat a **20. ábra** szemlélteti. Három gombacsoport volt megfigyelhető. Az egyik csoportba a *Tomentella*, *Discosia*, *Didymosphaeria* és *Penicillium* tartozik. A második csoportot a *Cladosporium*, *Aureobasidium* és nem specifikált gombák alkotják. A harmadik csoportba a *Teichospora*, *Saccharomyces*, *Ceriporia* és *Schizophyllum* tartozik. Az *Alternaria* és a *Malassezia* nem sorolhatók egyetlen csoportba sem – az *Alternaria* pozitív korrelációt mutat a *Discosia*-val és a *Tomentella*-val (**21. ábra**).



21. ábra A leggyakoribb (>1%-os átlagos vagy >5%-os egyedi mintában mért) gombanemzetségek közötti korreláció valamennyi mintára vonatkozóan. A hő térkép az egyes kiválasztott taxonok közötti páronkénti (Spearman-féle rho) korrelációt mutatja. A színek a rho-értékeket jelölik: a sötétebb vörös színek erősebb negatív, míg a sötétebb zöld színek erősebb pozitív korrelációra utalnak.

4.2.4.A leggyakoribb baktérium- és gombanemzetségek közötti korreláció

A bakteriális és gombás interakciók vizsgálatát azért végeztük el, hogy pozitív és negatív kapcsolódásokat azonosítsunk. Mivel a bélmintákban jelentős különbségek mutatkoztak a bakteriális összetétel tekintetében, elsőként valamennyi mintában megvizsgáltuk a bakteriális–gombás interakciókat, majd ezt követően a béleredetű mintákat eltávolítottuk az elemzésből.

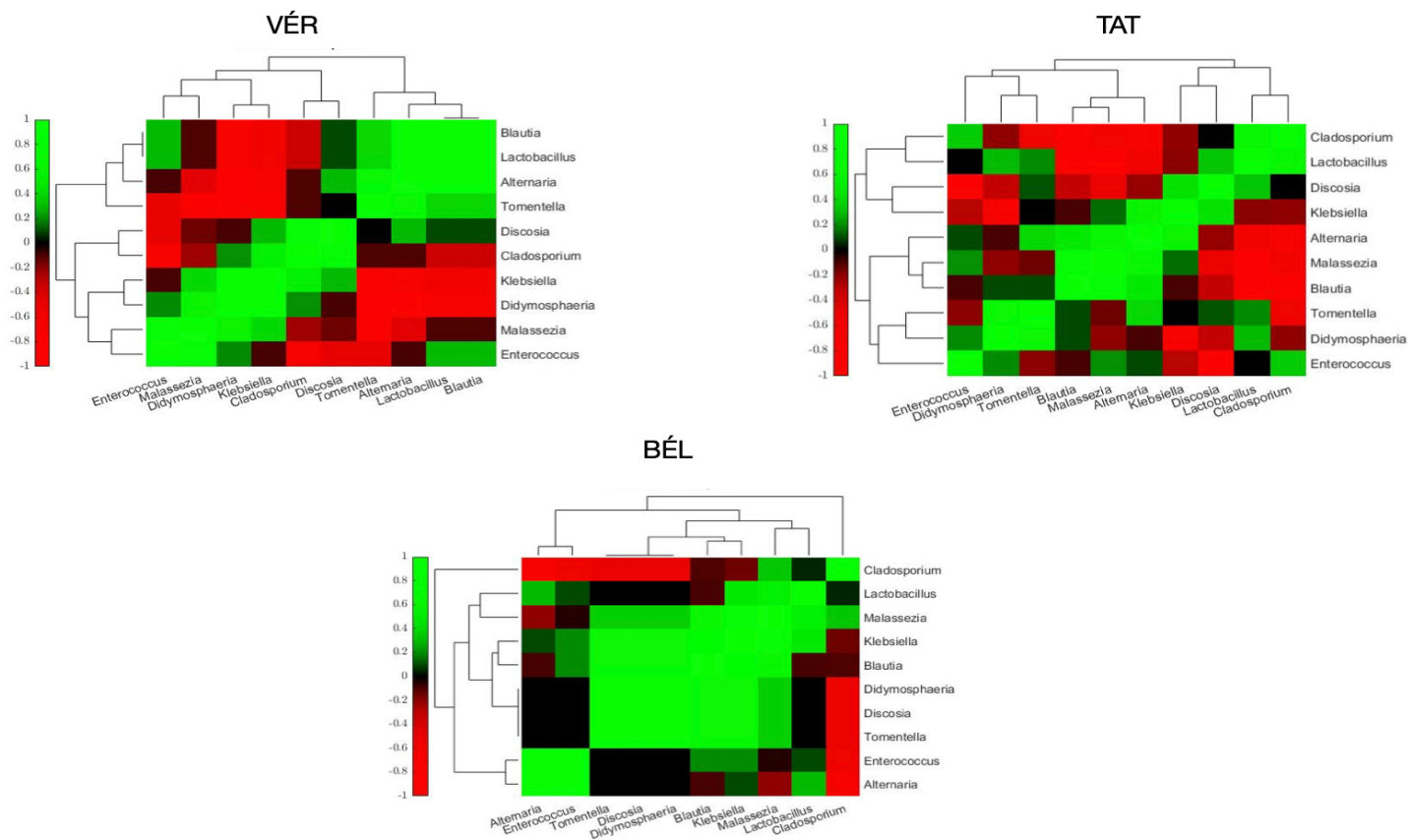
A vérmintákban a *Blautia*, *Lactobacillus*, *Alternaria* és *Tomentella* pozitív korrelációt mutattak egymással, hasonlóan a *Discosia*, *Cladosporium* és *Klebsiella* közötti kapcsolathoz. A *Klebsiella*, *Didymosphaeria* és *Malassezia* szintén pozitív korrelációban álltak egymással (21. ábra). Az *Enterococcus* pozitív korrelációt mutatott a *Malassezia*, *Lactobacillus* és *Blautia* nemzetségekkel, és hasonló pozitív kapcsolat volt megfigyelhető az *Alternaria* és *Discosia* között is. Ezzel szemben a *Cladosporium* negatív korrelációt mutatott a *Lactobacillus*-szal és a *Blautia*-val. A *Malassezia* negatív korrelációban állt a *Tomentella*-val és az *Alternaria*-val. Az *Enterococcus* negatív korrelációt mutatott a *Cladosporium*, *Discosia* és *Tomentella* nemzetségekkel. A *Klebsiella* és *Didymosphaeria* szintén negatív korrelációt mutattak a *Tomentella*, *Alternaria*, *Lactobacillus* és *Blautia* nemzetségekkel.

A TAT-mintákban a *Cladosporium* pozitív korrelációt mutatott a *Lactobacillus* és az *Enterococcus* nemzetségekkel. A *Lactobacillus* pozitívan korrelált a *Discosia* és *Didymosphaeria* nemzetségekkel. A *Klebsiella* pozitív kapcsolatban állt a *Tomentella*, *Alternaria*, *Lactobacillus* és *Blautia* nemzetségekkel, míg a *Tomentella* pozitív korrelációt mutatott a *Didymosphaeria*-val. Az *Enterococcus* pozitív korrelációt mutatott a *Malassezia* és *Didymosphaeria* nemzetségekkel, ugyanakkor a *Didymosphaeria* negatív kapcsolatban állt az *Enterococcus*-szal. Az *Alternaria*, *Malassezia* és *Blautia* negatív korrelációt mutattak a *Discosia*, *Lactobacillus* és *Cladosporium* nemzetségekkel. A *Malassezia* és *Cladosporium* negatív korrelációban álltak a *Tomentella* és *Didymosphaeria* nemzetségekkel. A *Klebsiella* negatív korrelációt mutatott a *Lactobacillus*-szal és a *Cladosporium*-mal.

A tumor szövetekben a *Cladosporium* pozitív korrelációt mutatott a *Malassezia*-val. A *Lactobacillus* pozitívan korrelált az *Alternaria*-val. Az *Alternaria* és az *Enterococcus*

kölcsönösen pozitív kapcsolatban álltak egymással, ahogyan a *Malassezia*, *Lactobacillus* és *Klebsiella* is. Továbbá a *Malassezia*, *Klebsiella*, *Blautia*, *Didymosphaeria*, *Discosia* és *Tomentella* között is pozitív korreláció volt kimutatható (**22. ábra**).

A *Malassezia* azonban negatív korrelációt mutatott az *Alternaria* fajokkal, a *Cladosporium* pedig negatív korrelációt mutatott az *Alternaria*, *Enterococcus*, *Tomentella*, *Discosia* és *Didymosphaeria* fajokkal.



22. ábra Hőterképen a kiválasztott baktérium- és gombanemzetségek közötti Spearman-korrelációs együtthatók (rho) a vérből, a TAT-ból és a tumorszövetekből származó mintákból. A vizsgált taxonok rho-értékeit az S1. kiegészítő táblázat tartalmazza.

5. Megbeszélés

A régmúltban a fertőzések a morbiditás és mortalitás fő okai voltak, és gyakorlatilag minden műtétet követően előfordultak (10). Napjainkban — az antibiotikum-profilaxisnak köszönhetően — ez a szövődmény csak a koponyaműtéten átesett betegek 0,8–7%-ában jelentkezik, mivel az idegsebészeti beavatkozások során a fertőzések gyakorisága jelentősen csökkent (11). A leggyakrabban előforduló idegsebészeti fertőzések a meningitis, sebfertőzés/csontlemez-fertőzés, illetve az agytályogok (12). Bár a fertőzéseket általában károsnak tartjuk, mivel bonyolítják a kezelést és növelik a morbiditást, egyes megfigyelések arra utalnak, hogy bizonyos HGG-betegekben paradox módon meghosszabbíthatják a túlélést. Ezt a jelenséget az infekciók „Janus-arca” kifejezéssel írják le, amely a fertőzések negatív és pozitív hatásaira utal — a körülményektől függően.

Jól ismert, hogy az IDH-mutáció jelenléte jelentősen befolyásolja a túlélést és a kezelési kimenetelt HGG-betegek esetében (3,13,14), melyet kutatásunk is megerősített. A posztoperatív fertőzések túlélésre gyakorolt hatása azonban összetett és többtényezős.

Eredményeink azt mutatták, hogy a sebészeti területhez köthető infekcióval járó HGG-betegek esetében az átlagos OS jelentős mértékben nőtt. Noha a medián OS kissé alacsonyabb volt a fertőzött csoportban, mint a kontrollban (388 nap vs. 422 nap), az átlagos OS szignifikánsan magasabb volt (674 nap vs. 442 nap), ami arra utal, hogy bizonyos fertőzött alcsoportokban meghosszabbodott túlélés figyelhető meg. Ez egybecseng korábbi megfigyelésekkel is, például De Bonis és munkatársainak eredményeivel, akik különösen azoknál a betegeknél tapasztaltak túlélési előnyt, akiknél a fertőzés röviddel a műtét után alakult ki (15). Más tanulmányok ugyanakkor — például Salle et al. (16) — ezzel ellentétes eredményekről számoltak be, és rövidebb túlélést tapasztaltak fertőzés esetén. Ezek az eltérő eredmények is azt jelzik, hogy a fertőzésekkel összefüggő kimenetek heterogének, és szükség van további differenciálásra a fertőzés időpontja, típusa és súlyossága alapján.

Úgy tűnik, hogy a fertőzés időpontja és mélysége kulcsfontosságú tényezők a túlélés szempontjából. Egyes vizsgálatokban a késői vagy mélyen fekvő fertőzések — különösen az intrakraniális tályog vagy csontlemez-érintettség — a túlélés meghosszabbodásával

társultak (2,3,17,18). Ezzel szemben a korai, felszínes sebfertőzések inkább a posztoperatív morbiditást növelik túlélési előny nélkül (16). A jelenlegi irodalmi adatok alapján egyértelmű következtetés arra vonatkozóan, hogy a posztoperatív fertőzések javítják-e a HGG-betegek túlélését, nem vonható le (4, 18), azonban több esettanulmány is beszámolt hosszabb távon túlélő betegekről, akiknél lokális sebfertőzés alakult ki a HGG operációt követően (3,4,15, 19).

Vizsgálatunkban szintén három olyan beteget azonosítottunk, akik hosszú távú túlélést értek el, és a kezdeti diagnózist követően évekkel később fertőzés alakult ki. Az első esetben a beteg >5 évig élt, krónikus sebfertőzéssel és osteomyelitissel, amelyet kevert bakteriális flóra (*E. cloacae*, *Peptococcus niger*, *Actinomyces turicensis*) okozott. A második esetben a beteg hat éves túlélést követően *S. aureus* által okozott sebfertőzés alakult ki. A harmadik beteg szintén hat évig élt, majd meningitis lépett fel (mikrobiológiai azonosítás nélkül).

Hasonló jelenségeket mások is megfigyeltek: például Ommaya-rezervoár fertőzést írtak le *S. aureus* okozta kolonizációval három évvel a primer glioblasztóma rezekció után, ahol a fertőzést követően hat évig nem észleltek tumor recidívát (20). Más tanulmányok alapján négy olyan eset is ismert, ahol a glioma rezekcióját követő bakteriális fertőzés esetén hosszú távú túlélés alakult ki — feltehetően az immunválasz és a baktériumok direkt onkolitikus hatása miatt (21). Egy másik esetben *S. epidermidis* okozta fertőzés után négy éven át nem volt észlelhető glioblasztóma recidíva (22).

A mikrobiológiai vizsgálatok széles kórokozó-spektrumot mutattak, amelyek között leggyakrabban *S. aureus* és *S. epidermidis* fordult elő, ami összhangban áll a korábbi adatokkal (23-25). Az *S. epidermidis* különösen gyakori a sebészeti implantátumokkal kapcsolatos fertőzésekben (26), míg *Cutibacterium acnes* leginkább epidurális fertőzésekben, tályogokban fordul elő (27-29). Kevert (Gram-pozitív, Gram-negatív, aerob, anaerob) fertőzések is előfordultak. Bár a *K. pneumoniae* ritkábban fordul elő, egyes HGG-betegeknél kimutatták posztoperatív infekciók során. Saját eseteinkben elsősorban Gram-negatív baktériumok (főként Enterobacterales) szerepeltek.

A baktériumok antitumor mechanizmusai sokrétűek: közvetlen citotoxikus hatás, a tumor mikro környezetének módosítása, immunválasz aktiválása, a sejtszignál-transzdukció gátlása, az extracelluláris mátrix átalakítása, a neoangiogenezis gátlása vagy a tumor anyagcseréjének befolyásolása. Egyes bakteriális törzsek (pl. *Klebsiella*, *Listeria*,

Mycobacterium, *Streptococcus/Serratia*-alapú “Coley toxin”, *Proteus*, *Salmonella* és *Clostridium*) preklinikai vizsgálatokban közvetlen onkolitikus hatást mutattak (30). Más törzsek, mint például *S. aureus*, a tumor sejtekkel versenyeznek esszenciális tápanyagokért (pl. vas, glükóz), ezzel gátolva a tumor növekedést (31).

Az immunológiai hatás szintén kulcsfontosságú lehet a tumorprogresszió szabályozásában. A gazdaszervezet genetikai tényezői befolyásolhatják az infekciókra adott immunválaszt és ezáltal a tumor biológiát is. Bár közvetlen bizonyítékok egyes genetikai tényezők és bakteriális fertőzések közötti kapcsolat tekintetében jelenleg korlátozottak, több mechanizmus is feltételezhető. HGG-ben például gyakori az MHC I leépülése, ami csökkenti az antigén-prezentációt és rontja a tumor sejtek felismerését (32). Megfigyeléseink alapján úgy tűnik, hogy a később kialakuló infekciók esetén kedvezőbb túlélés várható. Véleményünk szerint a hosszú túlélők esetében lassú, szubklinikus fertőzés állhatott fenn, mivel valamennyi bemutatott esetben a fertőzés már aktivált formában volt jelen a halálozás előtt, és nagy valószínűséggel hozzájárult annak bekövetkeztéhez. Felvetődik ugyanakkor a kérdés, hogy vajon a kórokozó fajtája vagy a mikrobák száma is befolyásolja-e ezt a jelenséget. Mivel a baktériumok immunmoduláló hatásáról több elmélet is létezik, feltételezhető, hogy egyes törzsek specifikus metabolitokat is termelhetnek. Jelenleg azonban nem határozható meg pontosan, milyen mértékű infekció vagy gyulladás jár még potenciálisan kedvező hatással. További vizsgálatok szükségesek olyan biomarkerek kidolgozásához, amelyek mennyiségileg jellemzik az infekció kiterjedtségét, illetve képesek kimutatni és osztályozni a klinikailag „láthatatlan”, szubklinikus gyulladásokat is HGG-betegekben.

Bár egyes megfigyelések alapján egyes fertőzött betegek hosszú túlélést érhetnek el, az SSI továbbra is jelentős terhet ró a betegekre a hosszabb kórházi tartózkodás és a csökkent életminőség miatt. A klinikusoknak ezért a posztoperatív komplikációk kezelése során óvatosan kell egyensúlyt találniuk a fertőzések potenciális immunológiai előnyei és azok káros hatásai között.

A vizsgálat egyik korlátja, hogy a beválasztási kritériumok alapján olyan betegek, akik hosszan túléltek, ugyanakkor klinikailag igazolható fertőzésük nem volt, de esetleg szubklinikus fertőzés állhatott fenn, nem kerültek be a vizsgálatba. Ez ugyanakkor nem zárja ki, hogy fertőző ágens jelen volt, csak klinikailag nem manifestálódott, így „láthatatlan” maradt. További korlát, hogy más szervrendszereket érintő krónikus

infekcióban szenvedő betegek szintén nem kerülhettek be. Végül, hasonlóan a korábbi vizsgálatokhoz, a fertőzésekből izolált baktériumok részletesebb vizsgálata (pl. teljes genom szekvenálás) nem történt meg, így a kórokozók virulenciafaktorairól, antigénjeiről vagy metabolikus enzimeiről nem áll rendelkezésre információ. Ezen baktériumtörzsek mélyebb vizsgálata hozzájárulhatna annak megértéséhez, hogy milyen mechanizmusok állnak a tartós, lappangó infekció fenntartásának hátterében.

Jelen tanulmányunk célja az volt, hogy felmérjük, milyen mértékben hasonló, illetve milyen korrelációt mutat egymással a bél-, vér-, tumorszövet- és tumor-melletti szövet (TAT) mikrobiom az agy-bél tengely szempontjából. A bél mikrobiommal kapcsolatos legújabb közlemények elsősorban a bakteriális összetételre összpontosítanak, miközben a mikrobiom vizsgálatát elhanyagolják. A bél gombaflórájának összetételét számos tényező befolyásolja, például az életkor, a gazdaszervezet genetikai háttere, az immunrendszer állapota, a táplálkozás és a gyógyszeres kezelés (33,34), valamint a bakteriális mikrobiom, amely az inter-kingdom kölcsönhatások révén hat a mikrobiomra (34). A bél mikrobiom összetétele jelentősen befolyásolja a tumorok kialakulását, valamint az olyan daganatellenes kezelések hatékonyságát, mint a kemoterápia, a sugárterápia és a checkpoint-gátlók (35-37). A daganatos betegek mikrobiom elemzése számos vizsgálatban hasonló változási mintázatot mutatott. Például a széklet mikrobiom vizsgálatok szignifikáns növekedést mutattak az *Ascomycota: Basidiomycota* arányban colorektális rák és polip esetén a kontrollokhoz képest (38).

Bár az egészséges egyének vér mikrobiomjának jelenléte még vitatott, különböző betegségekben a nyálkahártya integritásának károsodása elősegítheti a mikrobák átjutását a vérkeringésbe. Míg az egészséges bélflórára jellemző a *Firmicutes* és *Bacteroidetes* túlsúlya, addig az egészséges vér mikrobiomját főként *Proteobacteria*, *Actinobacteria*, *Firmicutes* és *Bacteroidetes* törzsek alkotják. Bizonyos esetekben kimutatták, hogy a vér mikrobiomja a buffy coatban (fehérvérsejtes réteg), perifériás mononukleáris sejtekben, illetve a vörösvértestekhez kötötten és azok extracelluláris vezikulumaiban is jelen lehet (39). A vér mikrobiom összetételét számos betegségben vizsgálták, úgymint szív- és érrendszeri, immunológiai, máj- és légzőszervi betegségekben, bőrbetegségekben, illetve daganatokban (40). Előzetes eredmények alapján feltételezhető, hogy a vér mikrobiom összetétele összefügg a különböző tumorokkal, ugyanakkor nem a tumor stádiumával.

Hasnyálmirigyrák esetén például a tumorok és a vérkeringés mikrobiomjának jelentős heterogenitása alapján megkülönböztethetők az egyes daganattípusok (41). Ezenkívül gyomordaganatban (42), myeloid malignitásokban (43), colorectalis daganatban (44) és nem-kissejtes tüdődaganatban is jellegzetes vér mikrobiom profilokat írtak le (45).

Ezzel szemben az elsődleges központi idegrendszeri daganatok vér mikrobiom összetétele eddig ismeretlen volt, és mindeddig nem vizsgálták. Tudomásunk szerint jelen vizsgálat az első, amely a vér mikrobiomját glioblasztóma és anaplastzikus meningeoma esetén elemzi.

Vizsgálatunkban öt beteget vizsgáltunk, közülük kettő szolid tumor metasztázissal rendelkezett. Egy betegnek emlőrák-eredetű agyi áttéte volt; vér mikrobiom profilja (*Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp., *Blautia* spp., *Lactobacillus* spp.) eltért az An és mtsai által végzett keresztmetszeti vizsgálatban leírt emlőrákos betegekéhez képest, akiknél *Citrobacter*, *Bacteroides*, *Enterobacter* és *Bifidobacterium* előfordulása volt gyakoribb, míg *Staphylococcus*, *Lactobacillus*, *Fusobacterium*, *Porphyromonas* és *Actinomyces* kisebb arányban volt megtalálható a vérkeringésben (45). Hepatocellularis carcinoma agyi áttétében szenvedő betegünkönél *Enterococcus* spp., *Klebsiella* spp. és *Blautia* spp. dominált.

Előzetes eredményeink alapján a három elsődleges agydaganatos beteg vér mikrobiomja nagyon hasonló profilt mutatott: elsősorban *Enterococcus* spp. dominált, amelyet *Klebsiella* spp., *Blautia* spp. és *Lactobacillus* spp. követtek. Mivel ezek a baktériumok jellegzetesen a bélflóra tagjai, feltételezzük, hogy a bélhám integritásának károsodása révén kerültek a vérkeringésbe.

Mivel az elsődleges és áttétet adó agydaganatokban is hasonló vér mikrobiom profil figyelhető meg, feltételezzük, hogy a vér mikrobiomja inkább az agydaganat jelenlétére utalnak, és nem annak típusára. A bél- és tumor mikrobiom befolyásolja a vér-agy gát (blood brain barrier - BBB) permeabilitását, továbbá egészséges bélflóra hiányában a BBB áteresztőképessége jelentősen nagyobb, ami az occludin és claudin-5 tight junction fehérjék expressziójának csökkenésével függ össze (46). Feltételezzük, hogy a bélhám és a BBB integritása összefügg egymással, valamint, hogy a vér-, tumor- és TAT-minták között összefüggés áll fenn.

A mikrobiomot több szervrendszerben is vizsgálták, például a bélben, a tüdőben és a bőrön (47), azonban vér mikrobiomról — különösen daganatos betegek esetén — eddig nem

készült vizsgálat, még kevésbé központi idegrendszeri daganatok esetén. Jóllehet betegszámunk alacsony, vizsgálatunk jelentősége abban rejlik, hogy míg a vér mikrobiom profil az agydaganatos betegeknél hasonló, addig a vér mikrobiom egyedi, betegspecifikus mintázatot mutat. Nagyobb betegszámú vizsgálatok a jövőben segíthetnek annak eldöntésében, hogy a vér mikrobiomnak van-e prediktív értéke a tumor típusával, stádiumával, a kezelés hatékonyságával vagy a prognózissal kapcsolatban.

Az utóbbi időben a tumorokban jelen lévő baktériumok szerepe is előtérbe került. Hét tumortípus (emlő-, tüdő-, petefészek-, hasnyálmirigy-, melanoma, csont- és agydaganat) mikrobiom-elemzése során mindegyik daganattípusra jellegzetes, eltérő mikrobiomot azonosítottak és különösen gazdag mikrobiomot találtak emlőrákban (48). A baktériumok a tumorokban főként a tumor-, illetve immunsejtekben intracellulárisan helyezkednek el. A tumorszövetben előforduló baktériumok és azok feltételezett funkciói a tumor típusával és az immunterápiára adott válasszal is összefüggenek (49).

Előzetes adataink — a kis betegszám miatt — nem teszik lehetővé annak megállapítását, hogy az intratumorális baktériumok vagy gombák oki szerepet játszanak-e a tumor kialakulásában vagy csupán a már kialakult tumor infekciójáról van szó (50-52). A tumorok előrehaladtával a rendezetlen, szivárgó érhálózat lehetővé teheti a keringő baktériumok és gombák bejutását és az immunszuprimált környezet menedéket biztosíthat számukra (52,53). Az intratumorálisan szövetekben kimutatott bakteriális szekvenciák többsége a *Proteobacteria* és *Firmicutes* törzsekhez tartozott, azonban e két törzs aránya daganattípusonként változott (48). Az intratumorális baktériumok a környező normál-szövetből is származhatnak, amit korábban is megfigyeltek (49), ami megmagyarázza a tumor és TAT mikrobiomja közötti nagyfokú hasonlóságot. Mi is hasonló trendet találtunk a tumor és TAT baktérium-összetétele között: valamennyi vizsgált mintában a *Firmicutes* és *Proteobacteria* törzsek >90%-os arányban fordultak elő.

Számos tanulmány igazolta, hogy a tumor és a tumor-melletti normál szövet (TAT) mikrobiomja bakteriális szempontból hasonló, ami a mi eredményeink alapján is megfigyelhető. Ugyanakkor különböző tumorok esetén a tumor mikrobiomja és a TAT mikrobiomja különbözhet egymástól. Emlődaganatokban például jelentős különbségeket figyeltek meg ezen két szövet között (48). Hasonló jelenséget figyeltünk meg saját előzetes eredményeinkben is: bár csak öt agydaganatos betegből származó klinikai mintát

vizsgáltunk, mind az öt esetben a TAT mikrobiomja eltért a tumor mikrobiomjától – ez a minta hasonló volt ahhoz, amit emlőrák esetén is leírtak. Továbbá egy érdekes megfigyelés volt a TAT és a vér mikrobiom magas fokú hasonlósága.

Ismert, hogy a daganatos szövetekben a baktériumokon kívül különféle gombák is jelen lehetnek (50,54). A *Saccharomycetales* rend mellett más gombák is előfordulhatnak, mint például *Candida albicans*, *Malassezia globosa*, *Malassezia restricta* és *Blastomyces gilchristii* különböző humán daganattípusokban (50,54,55), például prosztatá- (56), petefészek- (57) és oesophagus daganatokban (58). További tumorokban is kimutattak gombákat: colorectalis carcinomában többek között *Saccharomyces*, *Candida* és *Aspergillus* (54,59-61), hasnyálmirigy daganatban *Alternaria* és *Malassezia* (62), emlődaganatban *Blastomyces*, *Malassezia* és *Cladosporium* (63), hepatocellularis carcinomában *Malassezia* és *C. albicans*, míg az orális laphámrákban *C. albicans* szerepét igazolták (64).

Öt vizsgált esetünkben a tumorokban kimutatott gombák közül az *Alternaria* nem minden esetben dominált, de *Cladosporium*, *Discosia* és *Didymosphaeria* nagyobb mennyiségben volt jelen. *Alternaria* szerepét hasnyálmirigy- és oesophagus tumorokban már leírták (62,65). Jelen előzetes vizsgálatunkban *Alternaria* kizárólag emlő- és hepatocellularis carcinoma metasztatikus mintáiban volt kimutatható. A *Malassezia* jelenlétét szintén leírták különböző tumorokban – például hasnyálmirigy-, emlő-, petefészek-, tüdő- és hepatocellularis carcinomákban –, míg a *Cladosporiumot* emlő- és petefészek tumorokban (56,57,62-64). A *Tomentella* szerepe egyelőre ismeretlen. A tumor- és TAT-mikrobiom közötti eltérés azonban felveti annak lehetőségét, hogy a gombák esetében eltérő patomechanizmus állhat fenn. Figyelembe véve, hogy a gombák eukarióta sejtek, elképzelhető, hogy már a daganat kialakulása előtt jelen voltak a szövetben. Függetlenül attól, hogy a baktériumok vagy gombák oki szerepet játszanak-e a tumorfejlődésben, fontos tovább vizsgálni, hogy az intratumorális mikrobák hogyan befolyásolják a tumorsejtek fenotípusát, valamint az immunrendszert és tumor-immun kölcsönhatásokat (66).

A baktérium-gomba interakciókról széles körben beszámoltak és ezek gyakran klinikai jelentőséggel bírnak. Ezek a kölcsönhatások egyre inkább a figyelem középpontjába kerültek, mivel jelentős hatásuk lehet az emberi egészségre (66). E kölcsönhatások természetének megértése kulcs lehet polimikrobiális infekciók megelőzéséhez és

kezeléséhez, valamint akár potenciális daganatellenes hatások kiaknázásához. A mikrobák közötti egyensúly (dysbiosis) felborulása számos lokális vagy szisztémás gombás fertőzéshez és egyéb krónikus betegséghez vezethet (67). E kölcsönhatások tanulmányozása új terápiás célpontok azonosításához is hozzájárulhat.

6. Következtetések

Az agydaganatok és a mikrobiom illetve mikrobiom közötti kapcsolat vizsgálata új kutatási irány, amely egyre világosabban mutatja, hogy a daganaton belüli és a bélben jelenlévő mikrobaközösségek befolyásolhatják a tumor biológiáját, progresszióját és a kezelésre adott választ. Míg a baktériumok szerepét szélesebb körben kutatták, addig a gombaközösségek vizsgálata eddig háttérbe szorult. A bél-agy tengely fontos szerepet játszhat az agydaganatok kialakulásában, progressziójában, kezelésre adott válaszában és a bél-vér-TAT-tumor útvonal szerepe különösen hangsúlyos. Kimutattuk, hogy a vér mikrobiomja korrelál a tumor és a TAT mikrobiomjával, addig a vér és a TAT mikrobiom hasonlósága nem szolgáltat információt a tumor mikrobiomról illetve a tumor mikrobiomja egyedi mintázatot követ, amely független a mikrobiomtól és potenciálisan önálló biológiai hatással bír. Ez arra utalhat, hogy a gombák jelenléte a tumorokban nem pusztán kísérőjelenség, hanem aktív tényező lehet a daganatok kialakulásában és viselkedésében és a vér mikrobiom és mikrobiom potenciális biomarker szerepét agydaganatos betegekben. További vizsgálatok szükségesek azonban annak tisztázására, hogy a mikrobiom „célzott” módosítása hogyan javíthatja az agydaganatos betegek túlélési esélyeit.

Ezzel párhuzamosan a posztoperatív sebfertőzések (SSI-k) vizsgálata a HGG-s betegekben rávilágított a fertőzések kétarcú természetére. Míg egyes esetekben a fertőzés életveszélyes komplikációként rontja a túlélést, máskor immunológiai válaszokat válthat ki, amelyek a daganatellenes hatás irányába mutatnak, sőt bizonyos esetekben szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezhetnek.

A mikrobiális tényezők – beleértve a baktériumokat, gombákat és opportunistá fertőzéseket – tehát sokkal összetettebb és heterogénebb módon befolyásolják az agydaganatok kimenetelét, mint azt korábban feltételeztük. A daganaton belüli mikrobiom pontos funkciójának tisztázása, valamint a fertőzések immunológiai hatásmechanizmusainak feltárása nemcsak a patomechanizmusok jobb megértését szolgálja, hanem új terápiás stratégiák kidolgozásához is hozzájárulhat a jövőben.

7. Összefoglaló (Summary)

Az agydaganatok, különösen a nagy malignitású gliomák (high-grade gliomák, HGG-k), a leggyakoribb és legrosszabb prognózisú központi idegrendszeri primer daganatok közé tartoznak. Kialakulásuk és progressziójuk hátterében genetikai mutációk mellett egyre inkább előtérbe kerül a mikrobiom és mikrobiom szerepe, amelyek a daganat növekedését, a tumor mikrokörnyezetét és a terápiára adott választ is befolyásolhatják.

Retrospektív vizsgálatunk során 2008 HGG miatt operált beteg adatait elemeztük. A HGG-s betegek között 26 esetben alakult ki posztoperatív sebfertőzés. Ezeket az eseteket egy azonos életkorú, diagnózisú és terápiájú kontrollcsoporttal hasonlítottuk össze és a túléléseket elemeztük. Azon HGG-s betegek medián túlélése kissé alacsonyabb volt, akiknél posztoperatív sebfertőzés alakult ki ellenben az átlagos túlélésük szignifikánsan hosszabbnak bizonyult a kontrollcsoportéhoz képest. A túlélési adatok nagy szórást mutattak, ami arra utal, hogy a fertőzés hatása heterogén: a HGG diagnosztizálásakor fellépő fertőzések inkább rövidebb túléléssel, míg a később jelentkező posztoperatív sebfertőzések hosszabb, kiemelkedő túléléssel társultak. A HGG-s beteg IDH mutációs státusza befolyásolta a túlélést, de sebfertőzés és az IDH státusz között kapcsolat nem volt igazolható.

Egy alacsony esetszámú, exploratív vizsgálatban öt agydaganatos beteg tumorából, tumor-adjacent szövetéből (TAT), véreből és bélmintájából elemeztük a bakteriális és gombás közösségeket 16S rRNS- és ITS-szekvenálással. Az eredmények szerint a bélmikrobiom és -mikrobiom minden beteg esetében egyedi mintázatot mutatott. A daganat, a TAT és a vér mikrobiom-összetétele viszonylag egységes volt. Ezzel szemben a mikrobiom képe sokkal heterogénebb volt. A gombaközösségek a tumorban sajátos mintázatot követtek, független volt a mikrobiom mintázataitól; potenciálisan önálló biológiai és terápiás jelentőséggel bírhat.

Mindkét vizsgálatunk megerősíti, hogy a mikrobiális tényezők –baktériumok, gombák vagy opportunistá fertőzések – kétarcú szerepet játszhatnak az agydaganatok patogenezisében és a betegség klinikai kimenetelében. A mikrobiom és mikrobiom sajátos mintázata, valamint a fertőzések túlélésre gyakorolt heterogén hatásai egyaránt azt jelzik, hogy a daganatok és a mikrobák közötti kapcsolat rendkívül összetett.

Summary

Brain tumors, particularly high-grade gliomas (HGGs), are among the most common primary central nervous system tumors with the worst prognosis. In addition to genetic mutations, the role of the microbiome and mycobiome is increasingly coming to the forefront in their development and progression, as they can influence tumor growth, the tumor microenvironment, and response to therapy.

In our retrospective study, we analyzed data from 2008 patients operated on for HGG. Postoperative surgical site infections developed in 26 cases among HGG patients. We compared these cases to a control group matched for age, diagnosis, and therapy, and analyzed survival outcomes. The median survival of HGG patients who developed postoperative surgical site infections was slightly lower; however, their mean survival was significantly longer compared to the control group. The survival data showed high variability, suggesting that the effect of infection is heterogeneous: infections occurring at the time of HGG diagnosis were associated with shorter survival, while later-onset postoperative surgical site infections were linked to longer, outstanding survival. The IDH mutation status of HGG patients influenced survival, but no association was found between surgical site infection and IDH status.

In a low-case-number exploratory study, we analyzed bacterial and fungal communities from tumor tissue, tumor-adjacent tissue (TAT), blood, and stool samples of five brain tumor patients using 16S rRNA and ITS sequencing. The results showed that the gut microbiome and mycobiome exhibited unique patterns in every patient. The microbiome composition of the tumor, TAT, and blood was relatively uniform. In contrast, the mycobiome profile was much more heterogeneous. Fungal communities in the tumor followed a specific pattern, independent of microbiome patterns, potentially holding independent biological and therapeutic significance.

Both of our studies confirm that microbial factors—bacteria, fungi, or opportunistic infections—may play a dual role in the pathogenesis of brain tumors and the clinical outcome of the disease. The specific patterns of the microbiome and mycobiome, as well as the heterogeneous effects of infections on survival, indicate that the relationship between tumors and microbes is extremely complex.

8. Irodalomjegyzék

1. Stupp, R.; Mason, W.P.; van den Bent, M.J.; Weller, M.; Fisher, B.; Taphoorn, M.J.; Belanger, K.; Brandes, A.A.; Marosi, C.; Bogdahn, U.; et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005, 352, 987–996.
2. Kazim, S.F.; Martinez, E.; Hough, T.J.; Spangler, B.Q.; Bowers, C.A.; Chohan, M.O. The Survival Benefit of Postoperative Bacterial Infections in Patients with Glioblastoma Multiforme: Myth or Reality? *Front. Neurol.* 2021, 12, 615593.
3. Solar, P.; Mackerle, Z.; Hendrych, M.; Pospisil, P.; Lakomy, R.; Valekova, H.; Hermanova, M.; Jancalék, R. Prolonged survival in patients with local chronic infection after high-grade glioma treatment: Two case reports. *Front. Oncol.* 2022, 12, 1073036. *Cancers* 2025, 17, 1348 18 of 19
4. Bohman, L.E.; Gallardo, J.; Hankinson, T.C.; Waziri, A.E.; Mandigo, C.E.; McKhann, G.M., 2nd; Sisti, M.B.; Canoll, P.; Bruce, J.N. The survival impact of postoperative infection in patients with glioblastoma multiforme. *Neurosurgery* 2009, 64, 828–834, discussion 825 834.
5. World Health Organization. Central Nervous System Tumours, 6th ed.; WHO classification of tumours series; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2021.
6. Li, Y.; Jiang, H.; Wang, X.; Liu, X.; Huang, Y.; Wang, Z.; Ma, Q.; Dong, L.; Qi, Y.; Zhang, H.; et al. Crosstalk Between the Gut and Brain: Importance of the Fecal Microbiota in Patient With Brain Tumors. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2022, 12, 881071.
7. Lin, B.; Ye, Z.; Ye, Z.; Wang, M.; Cao, Z.; Gao, R.; Zhang, Y. Gut microbiota in brain tumors: An emerging crucial player. *CNS Neurosci. Ther.* 2023, 29 (Suppl. S1), 84–97.

8. Jiang, H.; Zeng, W.; Zhang, X.; Pei, Y.; Zhang, H.; Li, Y. The role of gut microbiota in patients with benign and malignant brain tumors: A pilot study. *Bioengineered* 2022, 13, 7847–7859.
9. Yan, Q.; Wi, Y.M.; Thoendel, M.J.; Raval, Y.S.; Greenwood-Quaintance, K.E.; Abdel, M.P.; Jeraldo, P.R.; Chia, N.; Patel, R. Evaluation of the CosmosID Bioinformatics Platform for Prosthetic Joint-Associated Sonicate Fluid Shotgun Metagenomic Data Analysis. *J. Clin. Microbiol.* 2019, 57, e01182-18.
10. Miller, J.T.; Rahimi, S.Y.; Lee, M. History of infection control and its contributions to the development and success of brain tumor operations. *Neurosurg. Focus* 2005, 18, e4.
11. Dashti, S.R.; Baharvahdat, H.; Spetzler, R.F.; Sauvageau, E.; Chang, S.W.; Stiefel, M.F.; Park, M.S.; Bambakidis, N.C. Operative intracranial infection following craniotomy. *Neurosurg. Focus* 2008, 24, E10.
12. McClelland, S., 3rd; Hall, W.A. Postoperative central nervous system infection: Incidence and associated factors in 2111 neurosurgical procedures. *Clin. Infect. Dis.* 2007, 45, 55–59.
13. Turkalp, Z.; Karamchandani, J.; Das, S. IDH mutation in glioma: New insights and promises for the future. *JAMA Neurol.* 2014, 71, 1319–1325.
14. Solomou, G.; Finch, A.; Asghar, A.; Bardella, C. Mutant IDH in Gliomas: Role in Cancer and Treatment Options. *Cancers* 2023, 15, 2883.
15. De Bonis, P.; Albanese, A.; Lofrese, G.; de Waure, C.; Mangiola, A.; Pettorini, B.L.; Pompucci, A.; Balducci, M.; Fiorentino, A.; Lauriola, L.; et al. Postoperative infection may influence survival in patients with glioblastoma: Simply a myth? *Neurosurgery* 2011, 69, 864–868, discussion 868–869.
16. Salle, H.; Deluche, E.; Couve-Deacon, E.; Beaujeux, A.C.; Pallud, J.; Roux, A.; Dagain, A.; de Barros, A.; Voirin, J.; Seizeur, R.; et al. Surgical Site Infections after glioblastoma surgery: Results of a multicentric retrospective study. *Infection* 2021, 49, 267–275.

17. Shen, H.; Lin, Y.; Chu, Z.; Wang, G.; Chu, W. Case report: Diagnosis and treatment of delayed epidural pyogenic abscess after brain tumor operation: A report of 5 cases and review of the literature. *Front. Surg.* 2023, 10, 1202387.
18. Chen, Y.R.; Ugiliweneza, B.; Burton, E.; Woo, S.Y.; Boakye, M.; Skirboll, S. The effect of postoperative infection on survival in patients with glioblastoma. *J. Neurosurg.* 2017, 127, 807–811.
19. Walker, D.G.; Pamphlett, R. Prolonged survival and pulmonary metastasis after local cure of glioblastoma multiforme. *J. Clin. Neurosci.* 1999, 6, 67–68.
20. Park, D.M.; DeAngelis, L.M. Delayed infection of the Ommaya reservoir. *Neurology* 2002, 59, 956–957.
21. Bowles, A.P., Jr.; Perkins, E. Long-term remission of malignant brain tumors after intracranial infection: A report of four cases. *Neurosurgery* 1999, 44, 636–642, discussion 633–642.
22. Yamamura, M.; Amano, Y.; Sakagami, H.; Yamanaka, Y.; Nishimoto, Y.; Yoshida, H.; Yamaguchi, M.; Ohata, H.; Momose, K.; Takeda, M. Calcium mobilization during nicotine-induced cell death in human glioma and glioblastoma cell lines. *Anticancer. Res.* 1998, 18, 2499–2502.
23. Nusair, A.R.; El Nekidy, W.S.; Reynolds, L.; Evans, D.; El-Lababidi, R.; Alatoom, A. Comprehensive Approach to Reduce Surgical Site Infections in Patients Undergoing Neurosurgical Procedures. *Surg. Infect.* 2021, 22, 217–221.
24. Troeman, D.P.R.; Hazard, D.; Timbermont, L.; Malhotra-Kumar, S.; van Werkhoven, C.H.; Wolkewitz, M.; Ruzin, A.; Goossens, H.; Bonten, M.J.M.; Harbarth, S.; et al. Postoperative Staphylococcus aureus Infections in Patients with and Without Preoperative Colonization. *JAMA Netw. Open* 2023, 6, e2339793.

25. Li, Y.; Gao, L.; Fan, S. The characteristics of surgical site infection with class I incision in neurosurgery. *BMC Surg.* 2025, 25, 97.
26. Otto, M. *Staphylococcus epidermidis*--the 'accidental 'pathogen. *Nat. Rev. Microbiol.* 2009, 7, 555–567.
27. Prozan, L.; Popovits, N.; Lidar, Z.; Ben-Ami, R. Risk Factors and Outcomes of *Cutibacterium acnes* Postoperative Central Nervous System Infection: A Case-Control Study. *World Neurosurg.* 2020, 137, e251–e256.
28. Kelly, M.E.; Fournay, D.R.; Guzman, R.; Sadanand, V.; Griebel, R.W.; Sanche, S.E. *Propionibacterium acnes* infections after cranial neurosurgery. *Can. J. Neurol. Sci.* 2006, 33, 292–295.
29. Nisbet, M.; Briggs, S.; Ellis-Pegler, R.; Thomas, M.; Holland, D. *Propionibacterium acnes*: An under-appreciated cause of post-neurosurgical infection. *J. Antimicrob. Chemother.* 2007, 60, 1097–1103.
30. Roe, J.M.; Seely, K.; Bussard, C.J.; Eischen Martin, E.; Mouw, E.G.; Bayles, K.W.; Hollingsworth, M.A.; Brooks, A.E.; Dailey, K.M. Hacking the Immune Response to Solid Tumors: Harnessing the Anti-Cancer Capacities of Oncolytic Bacteria. *Pharmaceutics* 2023, 15, 2004.
31. Huang, S.W.; Lim, S.K.; Yu, Y.A.; Pan, Y.C.; Lien, W.J.; Mou, C.Y.; Hu, C.J.; Mou, K.Y. Overcoming the nutritional immunity by engineering iron-scavenging bacteria for cancer therapy. *Elife* 2024, 12, RP90798.
32. Dhatchinamoorthy, K.; Colbert, J.D.; Rock, K.L. Cancer Immune Evasion Through Loss of MHC Class I Antigen Presentation. *Front. Immunol.* 2021, 12, 636568.
33. Hoffmann, C.; Dollive, S.; Grunberg, S.; Chen, J.; Li, H.; Wu, G.D.; Lewis, J.D.; Bushman, F.D. Archaea and fungi of the human gut microbiome: Correlations with diet and bacterial residents. *PLoS ONE* 2013, 8, e66019.

34. Gao, R.; Kong, C.; Li, H.; Huang, L.; Qu, X.; Qin, N.; Qin, H. Dysbiosis signature of mycobiota in colon polyp and colorectal cancer. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 2017, 36, 2457–2468.
35. Dono, A.; Nickles, J.; Rodriguez-Armendariz, A.G.; McFarland, B.C.; Ajami, N.J.; Ballester, L.Y.; Wargo, J.A.; Esquenazi, Y. Glioma and the gut-brain axis: Opportunities and future perspectives. *Neuro-Oncol. Adv.* 2022, 4, vda054.
36. Ishaq, H.M.; Yasin, R.; Mohammad, I.S.; Fan, Y.; Li, H.; Shahzad, M.; Xu, J. The gut-brain-axis: A positive relationship between gut microbial dysbiosis and glioblastoma brain tumour. *Heliyon* 2024, 10, e30494.
37. Ishaq, H.M.; Yasin, R.; Mohammad, I.S.; Fan, Y.; Li, H.; Shahzad, M.; Xu, J. The gut-brain-axis: A positive relationship between gut microbial dysbiosis and glioblastoma brain tumour. *Heliyon* 2024, 10, e30494.
38. Sciarra, F.; Franceschini, E.; Campolo, F.; Venneri, M.A. The Diagnostic Potential of the Human Blood Microbiome: Are We Dreaming or Awake? *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 10422.
39. Cheng, H.S.; Tan, S.P.; Wong, D.M.K.; Koo, W.L.Y.; Wong, S.H.; Tan, N.S. The Blood Microbiome and Health: Current Evidence, Controversies, and Challenges. *Int. J. Mol. Sci.* 2023, 24, 5633.
40. Poore, G.D.; Kopylova, E.; Zhu, Q.; Carpenter, C.; Fraraccio, S.; Wandro, S.; Kosciolk, T.; Janssen, S.; Metcalf, J.; Song, S.J.; et al. Microbiome analyses of blood and tissues suggest cancer diagnostic approach. *Nature* 2020, 579, 567–574.
41. Woerner, J.; Huang, Y.; Hutter, S.; Gurnari, C.; Sanchez, J.M.H.; Wang, J.; Huang, Y.; Schnabel, D.; Aaby, M.; Xu, W.; et al. Circulating microbial content in myeloid malignancy patients is associated with disease subtypes and patient outcomes. *Nat. Commun.* 2022, 13, 1038.
42. Yang, D.; Wang, X.; Zhou, X.; Zhao, J.; Yang, H.; Wang, S.; Morse, M.A.; Wu, J.; Yuan, Y.; Li, S.; et al. Blood microbiota diversity determines response of advanced

colorectal cancer to chemotherapy combined with adoptive T cell immunotherapy. *Oncoimmunology* 2021, 10, 1976953.

43.Ouaknine Krief, J.; Helly de Tauriers, P.; Dumenil, C.; Neveux, N.; Dumoulin, J.; Giraud, V.; Labrune, S.; Tisserand, J.; Julie, C.; Emile, J.F.; et al. Role of antibiotic use, plasma citrulline and blood microbiome in advanced non-small cell lung cancer patients treated with nivolumab. *J. Immunother. Cancer* 2019, 7, 176.

44.An, J.; Kwon, H.; Lim, W.; Moon, B.I. Staphylococcus aureus-Derived Extracellular Vesicles Enhance the Efficacy of Endocrine Therapy in Breast Cancer Cells. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 2030.

45. Cho, E.J.; Leem, S.; Kim, S.A.; Yang, J.; Lee, Y.B.; Kim, S.S.; Cheong, J.Y.; Cho, S.W.; Kim, J.W.; Kim, S.M.; et al. Circulating Microbiota-Based Metagenomic Signature for Detection of Hepatocellular Carcinoma. *Sci. Rep.* 2019, 9, 7536.

46.Belvoncikova, P.; Splichalova, P.; Videnska, P.; Gardlik, R. The Human Mycobiome: Colonization, Composition and the Role in Health and Disease. *J. Fungi* 2022, 8, 1046.

47. Nejman, D.; Livyatan, I.; Fuks, G.; Gavert, N.; Z Wang, Y.; Geller, L.T.; Rotter-Maskowitz, A.; Weiser, R.; Mallel, G.; Gigi, E.; et al. The human tumor microbiome is composed of tumor type-specific intracellular bacteria. *Science* 2020, 368, 973–980.

48.Livyatan, I.; Nejman, D.; Shental, N.; Straussman, R. Characterization of the human tumor microbiome reveals tumor-type specific intra-cellular bacteria. *Oncoimmunology* 2020, 9, 1800957.

49.Narunsky-Haziza, L.; Sepich-Poore, G.D.; Livyatan, I.; Asraf, O.; Martino, C.; Nejman, D.; Gavert, N.; Stajich, J.E.; Amit, G.; Gonzalez, A.; et al. Pan-cancer analyses reveal cancer-type-specific fungal ecologies and bacteriome interactions. *Cell* 2022, 185, 3789–3806.e17.

50.Pope, J.L.; Tomkovich, S.; Yang, Y.; Jobin, C. Microbiota as a mediator of cancer progression and therapy. *Transl. Res.* 2017, 179

51. Cummins, J.; Tangney, M. Bacteria and tumours: Causative agents or opportunistic inhabitants? *Infect. Agent. Cancer* 2013, 8, 11.
52. Baban, C.K.; Cronin, M.; O'Hanlon, D.; O'Sullivan, G.C.; Tangney, M. Bacteria as vectors for gene therapy of cancer. *Bioeng. Bugs* 2010, 1, 385–394.
53. Dohlman, A.B.; Klug, J.; Mesko, M.; Gao, I.H.; Lipkin, S.M.; Shen, X.; Iliev, I.D. A pan-cancer mycobiome analysis reveals fungal involvement in gastrointestinal and lung tumors. *Cell* 2022, 185, 3807–3822.e12.
54. Zong, Z.; Zhou, F.; Zhang, L. The fungal mycobiome: A new hallmark of cancer revealed by pan-cancer analyses. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2023, 8, 50.
55. Banerjee, S.; Alwine, J.C.; Wei, Z.; Tian, T.; Shih, N.; Sperling, C.; Guzzo, T.; Feldman, M.D.; Robertson, E.S. Microbiome signatures in prostate cancer. *Carcinogenesis* 2019, 40, 749–764.
56. Banerjee, S.; Tian, T.; Wei, Z.; Shih, N.; Feldman, M.D.; Alwine, J.C.; Coukos, G.; Robertson, E.S. The ovarian cancer oncobiome. *Oncotarget* 2017, 8, 36225–36245.
57. Zhu, F.; Willette-Brown, J.; Song, N.Y.; Lomada, D.; Song, Y.; Xue, L.; Gray, Z.; Zhao, Z.; Davis, S.R.; Sun, Z.; et al. Autoreactive T Cells and Chronic Fungal Infection Drive Esophageal Carcinogenesis. *Cell Host Microbe* 2017, 21, 478–493.e7.
58. Luan, C.; Xie, L.; Yang, X.; Miao, H.; Lv, N.; Zhang, R.; Xiao, X.; Hu, Y.; Liu, Y.; Wu, N.; et al. Dysbiosis of fungal microbiota in the intestinal mucosa of patients with colorectal adenomas. *Sci. Rep.* 2015, 5, 7980.
59. Lin, Y.; Lau, H.C.; Liu, Y.; Kang, X.; Wang, Y.; Ting, N.L.; Kwong, T.N.; Han, J.; Liu, W.; Liu, C.; et al. Altered Mycobiota Signatures and Enriched Pathogenic *Aspergillus rambellii* Are Associated With Colorectal Cancer Based on Multicohort Fecal Metagenomic Analyses. *Gastroenterology* 2022, 163, 908–921.
60. Coker, O.O.; Nakatsu, G.; Dai, R.Z.; Wu, W.K.K.; Wong, S.H.; Ng, S.C.; Chan, F.K.L.; Sung, J.J.Y.; Yu, J. Enteric fungal microbiota dysbiosis and ecological alterations in colorectal cancer. *Gut* 2019, 68, 654–662.

61. Aykut, B.; Pushalkar, S.; Chen, R.; Li, Q.; Abengozar, R.; Kim, J.I.; Shadaloey, S.A.; Wu, D.; Preiss, P.; Verma, N.; et al. The fungal mycobiome promotes pancreatic oncogenesis via activation of MBL. *Nature* 2019, 574, 264–267.
62. Banerjee, S.; Tian, T.; Wei, Z.; Shih, N.; Feldman, M.D.; Peck, K.N.; DeMichele, A.M.; Alwine, J.C.; Robertson, E.S. Distinct Microbial Signatures Associated With Different Breast Cancer Types. *Front. Microbiol.* 2018, 9, 951.
63. Makinen, A.; Nawaz, A.; Makitie, A.; Meurman, J.H. Role of Non-Albicans Candida and Candida albicans in Oral Squamous Cell Cancer Patients. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018, 76, 2564–2571.
64. Alam, A.; Levanduski, E.; Denz, P.; Villavicencio, H.S.; Bhatta, M.; Alhorebi, L.; Zhang, Y.; Gomez, E.C.; Morreale, B.; Senchanthisai, S.; et al. Fungal mycobiome drives IL-33 secretion and type 2 immunity in pancreatic cancer. *Cancer Cell* 2022, 40, 153–167.e11.
65. Peleg, A.Y.; Hogan, D.A.; Mylonakis, E. Medically important bacterial-fungal interactions. *Nat. Rev. Microbiol.* 2010, 8, 340–349.
66. Baena-Monroy, T.; Moreno-Maldonado, V.; Franco-Martinez, F.; Aldape-Barrios, B.; Quindos, G.; Sanchez-Vargas, L.O. Candida albicans, Staphylococcus aureus and Streptococcus mutans colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2005, 10 (Suppl. S1), E27–E39.
67. Baena-Monroy, T.; Moreno-Maldonado, V.; Franco-Martinez, F.; Aldape-Barrios, B.; Quindos, G.; Sanchez-Vargas, L.O. Candida albicans, Staphylococcus aureus and Streptococcus mutans colonization in patients wearing dental prosthesis. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal* 2005, 10 (Suppl. S1), E27–E39.

Kiegészítő anyagok: A következő támogató információk letölthetők innen:

S1 táblázat: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijms26030991/s1>.

9. Saját publikációk jegyzéke

Az eddig megjelent publikációk összesített impaktfaktor értéke : 11,737

9.1 Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények összesített impaktfaktor értéke: 9,3

Sipos László, Banczerowski Péter, Juhász János, Fedorcsák Imre, **Berényi György**, Makra Nóra, Dunai Zsuzsanna A, Szabó Dóra, Erőss Loránd
Brain Tumors and Beyond: Multi-Compartment Microbiome and Mycobioime Analysis
INTERNATIONAL JOURNAL OF MOLECULAR SCIENCES 26 : 3 Paper: 991, 17 p.
(2025)

Közlemény: 35716862 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Organic Chemistry SJR indikátor: D1

Scopus - Spectroscopy SJR indikátor: D1

Scopus - Computer Science Applications SJR indikátor: Q1

Scopus - Inorganic Chemistry SJR indikátor: Q1

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q1

Scopus - Physical and Theoretical Chemistry SJR indikátor: Q1

Scopus - Catalysis SJR indikátor: Q2

Scopus - Molecular Biology SJR indikátor: Q2

IF: 4,9

Berényi György, Szabó Dóra, Agócs Gergely, Andrassy Blanka, Fedorcsák Imre, Erőss Loránd, Sipos László

Impact of Infection on Survival Outcomes in High-Grade Gliomas: A Retrospective Analysis of 26 Cases in Our Fifteen-Year Experience – Janus Faced Phenomenon
CANCERS 17 : 8 Paper: 1348, 19 p. (2025)

Közlemény: 36095068 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Oncology SJR indikátor: Q1

Scopus - Cancer Research SJR indikátor: Q2

IF: 4,4

9.2. Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények összesített impaktfaktor értéke: 2,437

Czigléczi Gábor, Padányi Csaba, **Berényi György**, Banczerowski Péter

Csigolyaelcsúszás kombinált endoszkópos és percutan műtéti kezelése : technikai ismertető

[Combined endoscopic and percutaneous technique to treat lumbar spondylolisthesis – technical note]

IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 78 : 7-8 pp. 257-261.

(2025)

Közlemény: 36271782 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Neurology (clinical) SJR indikátor: Q4

Scopus - Neurology SJR indikátor: Q4

IF: 0,6

Berényi György, Markia Balázs, Banczerowski Péter

Aneurysmás csontcysta gyermek-idegsebészeti megoldása a háti gerinc magasságában [Pediatric neurosurgical treatment of aneurysmal bone cyst at the level of thoracic spine]

IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 77 : 1-2 pp. 69-72.

(2024)

Közlemény: 34547088 | Rövid közlemény (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Neurology (clinical) SJR indikátor: Q4

Scopus - Neurology SJR indikátor: Q4

IF: 0,6

Czigléczi Gábor, **Berényi György**

Ultrahangvezérelt dekompreszió kéztőalagút-szindróma kezelésére [Ultrasound-guided decompression in the treatment of carpal tunnel syndrome]

ORVOSI HETILAP 165 : 9 pp. 346-350. (2024)

Közlemény: 34724156 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Medicine (miscellaneous) SJR indikátor: Q4

IF: 0,9

Czigléczi Gábor, Németh Fanni, **Berényi György**, Banczerowski Péter

Spinalis meningeomák műtéti kezelését befolyásoló tényezők és a sebészi kezelés hosszú távú

eredményei [Prognostic factors of surgically treated spinal meningeomas and long-term surgical outcomes]

IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 72 : 3-4 pp. 93-97.

(2019)

Közlemény: 30619501 | Szakcikk (Folyóiratcikk) | Tudományos

Scopus - Neurology (clinical) SJR indikátor: Q4

Scopus - Neurology SJR indikátor: Q4

IF:0,33

10. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban szeretném kifejezni legmélyebb hálámat Dr. Sipos Lászlónak a doktori tanulmányaim során nyújtott szakmai iránymutatásáért és mentorálásáért. Szakértelme, támogatása és bátorítása meghatározó módon járult hozzá kutatásom és tudományos pályám alakulásához.

Külön köszönettel tartozom Prof. Dr. Szabó Dórának az elmúlt években végzett áldozatos munkájáért és folyamatos segítségéért. Hozzájárulása mind szakmai, mind emberi szempontból rendkívül értékes volt számomra. Szakmai támogatása és áldozatos munkája nélkül e kutatás nem valósulhatott volna meg.

Őszinte köszönettel tartozom továbbá Dr. Agócs Gergelynek szakmai közreműködéséért és együttműködéséért, amely jelentős mértékben bővítette ismereteimet, és hozzájárult kutatásom tudományos mélységéhez.

Hálával gondolok Makra Nórára és a mikrobiológia labor dolgozóira, akik értékes támogatásukkal, építő jellegű szakmai megbeszélésekkel, valamint a kutatómódszertan elsajátításában nyújtott segítséggel érdemben segítették a disszertáció elkészítését.

Kiemelt köszönettel tartozom idegsebész kollégáimnak, köztük Prof. Dr. Erőss Lorándnak, Dr. Fedorcsák Imrének és Prof. Dr. Banczerowski Péternek, akik kiemelkedő szakértelmükkel, együttműködésükkel és folyamatos támogatásukkal elengedhetetlen szerepet játszottak kutatásom sikerében és e disszertáció megvalósításában.

Kiemelt hálával tartozom a Semmelweis Egyetem Idegsebészeti és Neurointervenciók Klinika Vascularis és Koponyaalapú Sebészeti Osztályának, Olajos Erika Főnővérnek, továbbá a Műtő Egység elkötelezett munkatársainak. Szakmai támogatásuk és áldozatos munkájuk nélkül e kutatás nem valósulhatott volna meg.

Végül szeretném köszönetemet kifejezni családomnak, barátaimnak és kollégáimnak is, akik folyamatos támogatásukkal, türelmükkel és bátorításukkal hozzájárultak szakmai és emberi fejlődésemhez.

E disszertáció megvalósítása nem lett volna lehetséges mindazon személyek támogatása és közreműködése nélkül, akiket fentebb említettem. Mindenkinek őszinte hálámat fejezem ki.

