

Szakedolgozat

Németh Bernadett Zsófia

2025



**Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem
Budai Campus
Élelmiszertudományi és Technológiai Intézet
Biomérnöki alapképzési szak**

**PD-L1 FEHÉRJE IMMUNHISZTOKÉMIAI (IHC) VIZSGÁLAT
STATISZTIKAI KIÉRTÉKELÉSE ÉS ÉRTELMEZÉSE**

Készítette: **Németh Bernadett Zsófia**
BFKRH0
Biomérnöki alapképzési szak, BSc
Nappali tagozat
Budai Campus

Belső témavezető:

Dr. Kiskó Gabriella,
Egyetemi tanár,
MATE, Budai Campus,
Élelmiszertudományi és -
Technológiai Intézet, Élelmiszer-
mikrobiológia, -higiénia és -biztonság
Tanszék

Külső témavezetők:

Dr. habil. Szarvas Tibor,
Tudományos főmunkatárs,
Semmelweis Egyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Urológiai Klinika

Dr. Hermann-Váradai Melinda,
Kutatási munkatárs,
Semmelweis Egyetem, Általános
Orvostudományi Kar, Urológiai Klinika

**Budai Campus¹
2025**

¹ Budai Campus, Georgikon Campus, Kaposvári Campus, Károly Róbert Campus, Szent István Campus

Tartalomjegyzék

RÖVIDÍTÉSJEGYZÉK.....	4
1 BEVEZETÉS ÉS CÉLKITŰZÉSEK.....	6
2 SZAKIRODALMI ÁTTEKINTÉS.....	9
2.1 A HÚGYHÓLYAGDAGANAT	9
2.2 A HÚGYHÓLYAGDAGANAT KEZELÉSI LEHETŐSÉGEI	10
2.3 AZ IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓ SZEREK ÉS A PD-L1 FONTOSSÁGA.....	11
3 ALKALMAZOTT MÓDSZEREK.....	16
3.1 MINTA ÉS KLINIKAI ADATGYŰJTÉS	16
3.2 MINTAFELDOLGOZÁS ÉS IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLAT	16
3.3 RNS IZOLÁLÁS ÉS GÉNEXRESSZIÓS PROFILALKOTÁS.....	18
3.4 STATISZTIKAI KIÉRTÉKELÉS	19
4 EREDMÉNYEK ÉS ÉRTÉKELÉSŰK.....	21
4.1 AZ IMMUNHISZTOKÉMIA	21
4.2 A STATISZTIKAI KIÉRTÉKELÉS EREDMÉNYEI ÉS ÉRTELMEZÉSE.....	23
4.2.1 <i>Betegkarakterisztika</i>	23
4.2.2 <i>Túlélésanalízis (Cox-féle egyváltozós regressziós elemzés)</i>	25
4.2.3 <i>A klinikopatológiai paraméterek, valamint a PD-L1 IHC pozitivitás radiológiai válasszal mutatott összefüggései (χ^2 teszt)</i>	29
4.2.4 <i>A PD-L1 immunhisztokémiai eredmények és a klinikopatológiai paraméterek közötti összefüggések</i> 33	
4.2.5 <i>Kaplan-Meier túlélési görbék</i>	36
4.2.6 <i>A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat szenzitivitása, specificitása, pozitív prediktív értéke (PPV) és negatív prediktív értéke (NPV) az IEG terápia hatékonyságára nézve</i>	39
4.2.7 <i>A PD-L1 IHC és a CD274 gén expresszió összefüggései</i>	44
5 KÖVETKEZTETÉSEK ÉS JAVASLATOK.....	45
6 ÖSSZEFOGLALÁS.....	49
7 IRODALOMJEGYZÉK.....	51
8 TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE	58

Rövidítésjegyzék

1L – First-Line (Therapy) – Elsővonalbeli (terápia)

2L – Second-Line (Therapy) – Másodvonalbeli (terápia)

APC – Antigen-Presenting Cells – Antigénprezentáló sejtek

BC – Bladder Cancer – Húgyhólyagrák

CR – Complete Remission – Komplet remisszió

CRP – C-Reactive Protein – C-reaktív protein

CPS – Combined Positive Ponszám – Kombinált pozitivitási pontszám

DCR – Disease Control Rate – Betegségkontroll arány

ECOG PS – Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status – ECOG teljesítményállapot

eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate – Becsült glomeruláris filtrációs ráta

EMA – European Medicines Agency – Európai Gyógyszerügynökség

FFPE – Formalin-Fixed, Paraffin-Embedded – Formalinnal fixált és paraffinba ágyazott

GemCarbo – Gemcitabine + Carboplatin-based Chemotherapy – Gemcitabin + Carboplatin alapú kemoterápiás szerek

GemCis – Gemcitabine + Cisplatin-based Chemotherapy – Gemcitabin + Cisplatin alapú kemoterápiás szerek

Hbg – Hemoglobin – Hemoglobin

HE – Hematoxylin and Eosin – Hematoxilín-eozin

HR – Hazard Ratio – Kockázati arány

IC-pontszám – Immune Cell pontszám – Immunsejt pontszám

IEG – Immune Checkpoint Inhibitor – Immunellenőrzőpont-gátló

IHC – Immunohistochemistry – Immunhisztokémia

KM görbe – Kaplan-Meier Curve – Kaplan-Meier görbe

LDH – Lactate Dehydrogenase – Laktát-dehidrogenáz

MHC – Major Histocompatibility Complex – Fő hisztokompatibilitási komplex

MIBC – Muscle Invasive Bladder Cancer – Izom-invazív húgyhólyagrák

NLR – Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio – Neutrofil-limfocita arány

NMIBC – Non-Muscle Invasive Bladder Cancer – Nem izom-invazív húgyhólyagrák

NPV – Negative Predictive Value – Negatív prediktív érték

ORR – Objective Response Rate – Válaszadók aránya

OS – Overall Survival – Teljes túlélés
PD – Progressive Disease – Progresszív betegség
PD-1 – Programmed Death 1 – Programozott Halál-1
PD-L1 – Programmed Death-Ligand 1 – Programozott Halál-Ligand 1
PFS – Progression-Free Survival – Progressziómentes túlélés
PPV– Positive Predictive Value – Pozitív prediktív érték
PR – Partial Remission – Részleges remisszió
SCC – Squamous Cell Carcinoma – Laphámsejtes karcinóma
SD – Stable Disease – Stabil állapot
TCC – Transitional Cell Carcinoma – Átmeneti sejtes karcinóma
TCR – T-Cell Receptor – T-sejt receptor
TNM-beosztás – Tumor–Node–Metastasis –Tumor-Nyirokcsomó-Áttét
TPS – Tumor Proportion Pontszám – Tumorarány pontszám
TURBT – Transurethral Resection of Bladder Tumor – Húgyhólyagdaganat transzuretrális reszekciója
UC – Urothelial Carcinoma – Urotheliális karcinóma
UTUC – Upper Tract Urothelial Carcinoma – Felső húgyúti urotheliális karcinóma

1 Bevezetés és célkitűzések

Napjaink egyik legnagyobb globális egészségügyi kihívást jelentő betegsége a rák. A betegség lényege, hogy a sejtek normális szabályozott növekedése felborul, és így a sejtek kontrollálatlanul növekednek, szaporodnak (Chaudhry et al., 2022). A rákos sejtek szinte bármilyen szövetben vagy szervben megjelenhetnek. Jelenlegi ismeretünk szerint több mint 200 különböző daganattípus létezik, amelyek mind eltérő jellemzőkkel bírnak. Kialakulásuk kockázati tényezői sokrétűek: genetikai hajlam, környezeti tényezők, életmódbeli szokások, vagy akár bizonyos fertőzések is szerepet játszhatnak a kialakulásban. A rák megértése, annak biokémiai alapjától kezdve a társadalmi hatásokig, elengedhetetlen a betegség elleni folyamatos küzdelemben (Kondo, 2021).

A daganatos betegségek kezelési lehetőségei az elmúlt években jelentősen bővültek. Napjainkban a „hagyományos” módszerektől kezdve az átfogóbb kombinált, sőt akár teljesen személyre szabott terápiás módszerek is elérhetővé váltak. A „hagyományos” daganatterápia elsősorban műtétet, kemoterápiát és sugárterápiát foglalt magában. Noha az esetek többségében ezek a terápiás módszerek továbbra is elsődlegesen alkalmazandóak, az innovatív terápiák megjelenése jelentősen kibővítette a rák elleni harc fegyvertárát, ezzel javítva a betegek túlélési esélyeit (Papież–Krzyściak, 2021).

A rákkezelés terén az egyik legnagyobb előrelépés azoknak a terápiáknak az elterjedése, amelyek képesek szelektíven a rákos sejteket megcélolni, miközben minimalizálják a normál szövetek károsodását. A biológiai daganatkezelés olyan terápiás eljárás, amelyben a szervezet által természetesen előállított vagy laboratóriumi körülmények között előállított természetes eredetű molekulákat alkalmaznak. Ezek a terápiás eljárások vagy az immunrendszer működését serkentik a rákos sejtek elleni küzdelemben, vagy közvetlenül célozzák és támadják meg a daganatos sejteket (Papież–Krzyściak, 2021 ; Ali et al., 2019).

Az ilyen modern kezelési módszerek közé sorolható az immunterápia is, amely a szervezet saját immunrendszerének képességét használja ki arra, hogy felismerje és elpusztítsa a rákos sejteket. Ennek a terápiának a megjelenése több daganattípus (melanóma, tüdőrák, húgyhólyagrák) esetében alapvetően átalakította a kezelési lehetőségeket (Gou, 2018).

Immunrendszerünk feladata, hogy megvédje a szervezetünket azáltal, hogy azonosítja és elpusztítja a különböző vírusokat, baktériumokat és abnormális sejteket. A rákos sejtek azonban elkerülhetik az immunrendszer általi felismerést olyan mikrokozmoszt létrehozva, amely elnyomja az immunválaszokat. Az immunterápia területén az egyik legnagyobb előrelépést az

immunellenőrzőpont-gátlók (IEG) megjelenése jelentette, amelyek célja, hogy "aktiválják" a szervezet immunrendszerét, így az ismét képes legyen felismerni és elpusztítani a rákos sejteket (Fridman et al., 2020).

Ezek a gátlószerek, inhibitorok az immunválaszokat szabályozó kulcsfontosságú fehérjéket célozzák meg. Egyik fő célpontjuk a PD-L1 (Programmed Death-Ligand 1) fehérje, amely mind a normál, mind a rákos sejtek felszínén kifejeződik. A PD-L1 kölcsönhatásba lép a T-sejteken található PD-1 (Programmed Death-1) receptorral, majd a kapcsolódás révén gátló jelet küld a T-sejtnek. Ez a jelzés csökkenti a tumorelles immunválasz fő effektor sejtjeinek, a T-sejteknek az aktivitását, így a rákos sejtek képesek elkerülni az immunválaszt, és korlátlanul növekedni. Sok daganattípus fokozza saját PD-L1 expresszióját, így képes elkerülni az immunrendszer általi felismerést. Az IEG terápiák, mint például a pembrolizumab (anti-PD-1 antitest) vagy az atezolizumab (anti-PD-L1 antitest), úgy fejtik ki hatásukat, hogy blokkolják a tumorsejteken lévő PD-L1 és a T-sejteken lévő PD-1 receptorok közötti kölcsönhatást. Ez helyreállítja a T-sejtek aktivitását, lehetővé téve az immunrendszer számára, hogy azonosítsa és elpusztítsa a rákos sejteket (http1 ; Lin et al., 2024).

A tumorszövetet alkotó daganatos sejtek és/vagy immunsejtek felületi PD-L1 fehérjeexpresszióját az IEG terápia várható hatékonyságát jelző biomarkerként is használják. A PD-L1 expressziójának mértékét jellemzően immunhisztokémiai módszerrel (IHC) határozzák meg, amelynek során a PD-L1 molekulát specifikusan felismerni képes antitesteket alkalmaznak, amelynek segítségével láthatóvá válik a fehérje jelenléte a tumorszövetben. Ezzel a módszerrel a patológusok meghatározhatják, hogy milyen mértékben fejeződik ki a PD-L1 fehérje a tumorszövetben (Vranic et al., 2023). Korábbi vizsgálatok eredményei alapján a PD-L1 IHC-teszt eredményei segíthetnek a kezeléssel kapcsolatos döntések meghozatalában, a betegek immunterápiára való alkalmasságának meghatározásában. Az IHC-teszt eredményei azonban nem minden esetben mutatnak közvetlen összefüggést a terápiás válasz mértékével. Bár több vizsgálat eredményei is azt mutatták, hogy a magasabb PD-L1 expresszió az IEG kezelésre adott jobb terápiás válasszal korrelál, a szakirodalomban azonban ennek ellentmondó eredmények is napvilágot láttak, amikor nem találtak szignifikáns kapcsolatot a PD-L1 szint és a terápiás válasz között. Ez arra utal, hogy a PD-L1 expresszió önmagában kevésbé megbízható prediktív marker, és más tényezők, például a daganat mikrokönyezete vagy a beteg immunrendszerének állapota is jelentős szerepet játszhatnak az immunterápiás válaszban. Jelenleg is folynak kutatások annak érdekében, hogy finomítsák a biomarker-alapú beteg kiválasztást, és újabb, kombinált prediktív modelleket dolgozzanak ki (Wu et al., 2021; Lotz et al., 2019).

A húgyhólyagdaganatok világszerte jelentős népegészségügyi problémát jelentenek. Magyarországon évente körülbelül 3500 új megbetegedés és 1000 körüli halálozás fordul elő. A lokálisan előrehaladott, illetve metasztatikus húgyhólyagdaganatos betegek prognózisa rendkívül kedvezőtlen; az előbbieket ötéves túlélése 39%, míg a metasztatikus stádiumban szenvedő betegek esetében mindössze 8%. E betegségstádiumban évtizedeken keresztül a platina-alapú kemoterápia különböző kombinációi képezték az egyedüli terápiás alapot, ma viszont már a PD-L1-pozitív, ciszplatin kezelésre alkalmatlan metasztatikus betegeknél is alkalmazható elsővonalon a PD-1-gátló pembrolizumab. Továbbá, a platina-alapú kemoterápiára kezdetben jól reagáló betegek számára már elsővonalon elérhető a fenntartó avelumab (PD-L1 gátló) kezelés, míg progresszió esetén másodvonalon atezolizumab vagy pembrolizumab alkalmazható. Az elsővonalbeli kombinációk közül a ciszplatin/nivololumab kapott FDA-engedélyt, de az enfortumab vedotin (EV)/pembrolizumab kombinációnak a közelmúltban publikált kiemelkedő eredményei alapján ez utóbbi válhat a jövőben standard elsővonalbeli kezeléssé (Szarvas et al., 2024).

Tudományos diákköri kutatómunkámat a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján működő Uroonkológiai Kutatólaboratóriumban végeztem, ahol a szöveti PD-L1 fehérjeexpressziót vizsgáltam, olyan húgyhólyagdaganatos betegek esetében, akik IEG terápiában részesültek. A kutatás során a patológus által elvégzett PD-L1 IHC vizsgálat eredményeit értékeltem és azt vizsgáltam, hogy ez a biomarker mennyire alkalmas az IEG terápiára várhatóan jól reagáló húgyhólyagdaganatos betegek azonosítására.

A munkám középpontjában az állt, hogy megértsük, milyen összefüggés mutatkozik a PD-L1 expresszió szintje és a betegek különböző klinikopatológiai paraméterei, túlélésük, valamint terápiás válaszuk között. Ezen felül munkám során elemeztem a PD-L1 fehérjét kódoló gén (*CD274*) expressziója és a fehérje felületi megjelenése közötti korrelációt is. Ez segített abban, hogy jobban megértsük, milyen kapcsolat van a génszintű aktivitás és a fehérje tényleges megjelenése között. Bár a PD-L1 expresszióját bizonyos esetekben jelenleg is alkalmazzák a klinikai rutinban, mint prediktív marker, kutatásom egyik célja annak felmérése volt, hogy mennyire megbízható ez a módszer a húgyhólyagdaganatos betegek IEG kezelésre adott válaszána előjelzésében.

2 Szakirodalmi áttekintés

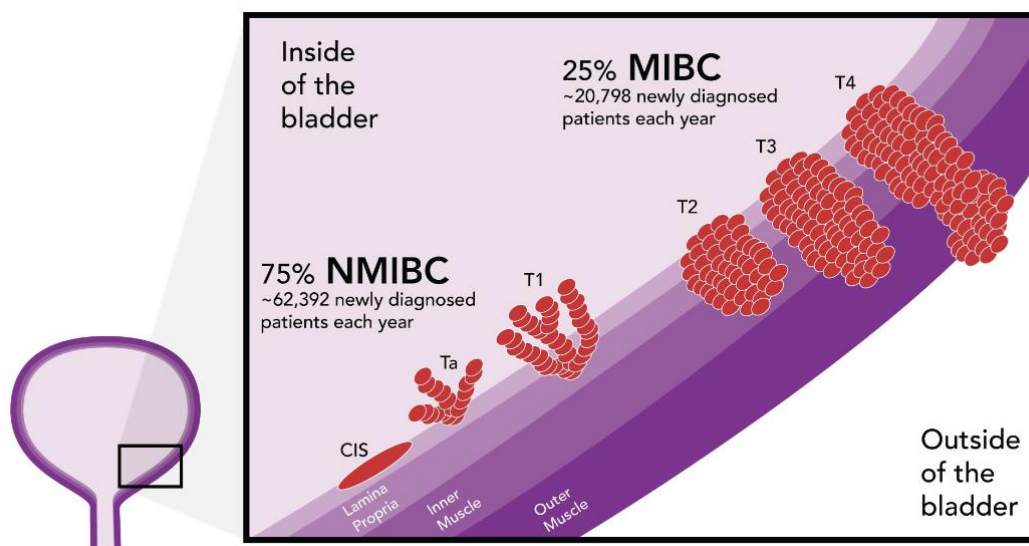
2.1 A húgyhólyagdaganat

A húgyhólyag egy üreges, barlangos, izmos szerv, amely az alhason belül a medencében található. Elsődleges funkciója, hogy tárolja a vesék által kiválasztott vizeletet, mielőtt az kiürül a szervezetből. A húgyutakat, azaz a húgyhólyag belső felszínét, a húgycső egyes részeit, valamint a vesemedencét egy speciális hámréteg béleli, melyet urothél sejtek alkotnak. Ezen sejtek úgy képesek alkalmazkodni a termelődött vizelet mennyiségéhez, hogy nyomás hatására ellaposodnak. Ez a rugalmasság teszi lehetővé a húgyhólyag számára, hogy a vizelet tárolása során táguljon, majd kiürítéskor összehúzódjon. Az urotheliális hámréteg közvetlenül érintkezik a vizelettel, így folyamatosan ki van téve a vizeletben kiválasztódó karcinogén anyagoknak, melyek sejtmutációk kialakulását indukálhatják. Nem meglepő tehát, hogy a húgyhólyagdaganatos esetek több mint 90%-a az ebből a sejtrétegből kiinduló, ún. urotheliális karcinóma (UC) (Halaseh et al., 2022).

A húgyhólyag urothélsejtes daganata a húgyutakat érintő leggyakoribb rosszindulatú daganat. Ez a daganattípus a tizedik legelterjedtebb világszerte, és előfordulása folyamatos növekedést mutat (Saginala et al., 2020).

A húgyhólyagrák leggyakoribb altípusa, a korábban említett UC vagy másnéven átmeneti sejtes karcinóma. Kis százalékban azonban más, nem urotheliális eredetű húgyhólyagdaganatok is előfordulnak, mint például a laphámsejtes karcinóma (SCC), kissejtes karcinóma, adenokarcinóma vagy akár vegyes hisztológiájú daganatok is. A húgyhólyag rosszindulatú daganatait szövettani megjelenésük és kiterjedésük szerint tudjuk csoportosítani (http2, http3).

A nem-izominvazív húgyhólyagdaganat (NMIBC) olyan rosszindulatú hólyag daganat, amely az urotheliális sejtekből indul ki, de csak a hólyagfal belső rétegeire korlátozódik. Ez a típus jellemzően kevésbé agresszív és jó prognózist mutat. Amennyiben a daganat eléri a hólyagfal izomrostjait is, izominvazív húgyhólyagdaganatról (MIBC) beszélhetünk. Ez utóbbi a húgyhólyagrák agresszívabb formája, mivel közvetlenül átterjedhet a szomszédos kismedencei régióra, beleértve a prosztatát, a húgycsövet vagy a méhet, illetve a hüvelyt. A nyirokkeringésen keresztül a daganatsejtek elérhetik a nyirokcsomókat, majd onnan a vérkeringésbe kerülve távoli áttéteket is képezhetnek a szervezet más részein (http3, http4). A nem-izominvazív és izominvazív daganatok húgyhólyagon belüli lehetséges kiterjedését az *1. ábra* szemlélteti.



1. ábra: Az NMIBC és a MIBC szemléltetése a húgyhólyagon belül
(Forrás: <http5>)

A daganat biológiai jellemzői, például alacsony vagy magas differenciáltság foka (tumor grade) a daganat malignitási fokát írja le. Az alacsony differenciáltságú daganatok agresszív természetük miatt nagyobb valószínűséggel válnak izominvazívá, mint azok, amelyek magas differenciáltsággal rendelkeznek (<http4>).

A nemzetközileg egységes TNM-beosztás (Tumor–Node–Metastasis) lehetővé teszi a daganatok objektív és reprodukálható osztályozását, amely számos daganattípus esetén elengedhetetlen a prognózis megítéléséhez és a kezelési stratégia kiválasztásához. A T (Tumor) komponens a primer tumor méretét és a környező szövetekbe való terjedésének mértékét jelöli. A T1–T4 kategóriák a növekvő lokális invazivitást írják le, míg a Tis megjelölés az in situ carcinomát, azaz a hámrétegen belüli elváltozást jelenti. A N (Node) a regionális nyirokcsomók érintettségét mutatja, az N0–N3 kategóriák szerint. A M (Metastasis) komponens az áttétek meglétét jelzi, ahol az M0 az áttétmentességet, az M1 pedig a távoli metasztázis jelenlétét jelenti. A TNM-stádiumbeosztás nem csupán a daganat lokális vagy szisztémás kiterjedését írja le, hanem fontos szerepet játszik a későbbi kezelési döntésekben is (<http6>).

2.2 A húgyhólyagdaganat kezelési lehetőségei

A húgyhólyagrák terápiás megközelítése szorosan összefügg a daganat stádiumával, elsősorban az izominvazív státusszal. A NMIBC esetén a kezelés elsődlegesen transzuretrális reszekción (TURBT), majd intravezikális terápián (pl. BCG-immunterápia) alapul, míg a MIBC esetén a

kezelési stratégia sokkal komplexebb, és rendszerint radikális sebészi beavatkozást igényel (Steinberg et al., 2024).

A MIBC esetén a nemzetközi és hazai irányelvek alapján a kezelési „gold standard” a radikális cystectomy, amely a teljes húgyhólyag, a környező zsírszövet, regionális nyirokcsomók, valamint férfiaknál a prosztata, nőknél a méh és a hüvely elülső falának eltávolítását jelenti. Az operáció célja a lokálisan előrehaladott daganat teljes eltávolítása és a kiújulás megelőzése. A műtét típusa (nyílt, laparoszko-pos vagy robot-asszisztált) az intézményi gyakorlattól és az egyéni betegparaméterektől függ. A radikális cystectomiát követően, illetve bizonyos esetekben azt megelőzően is alkalmazhatók szisztémás kezelések, mint például kemoterápia vagy immunterápia. A neoadjuváns kemoterápia (műtét előtti) célja a tumor méretének csökkentése, míg az adjuváns (műtét utáni) kemoterápia indikációja elsősorban a patológiai stádium és a nyirokcsomó-érintettség alapján kerül meghatározásra. UC esetében a leggyakrabban alkalmazott, standard kemoterápia a Gemcitabin + Cisplatin (GemCis) kombinációs kezelés (http7).

A lokálisan előrehaladott vagy áttétes betegségek kezelésében továbbra is a ciszplatin-alapú kemoterápia a standard elsővonalbeli kezelési módszer. Az elmúlt években azonban húgyhólyagrakban is elérhetővé váltak az IEG-szerek, amelyek átalakították a kezelési stratégiákat, ezzel új lehetőségeket kínálva a betegellátásban (Abidoye et al., 2025).

2.3 Az immunellenőrzőpont-gátló szerek és a PD-L1 fontossága

Normál élettani körülmények között a PD-1 és PD-L1 molekulák fontos résztvevők az immunhomeosztázis fenntartásában. Kötődésük csökkenti az immunsejtek a szervezet saját normál sejtjei elleni támadását és fenntartja az immunrendszer egyensúlyát a T-sejtek aktivációjának gátlásával. A T-sejtek aktiválása egy „kettős jel” rendszeren alapul. Az antigénprezentáló sejtek (APC) befogják és feldolgozzák a bakteriális vagy egyéb antigéneket, majd a fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) molekulán keresztül bemutatják azokat a T-sejt receptornak (TCR). Ez képezi az első jelet, amely antigénspecifikus aktivációt vált ki. A második jel az APC-ken expresszált pozitív kostimuláló molekulák (mint például a CD80 és CD86) és a T-sejteken található CD28 receptor kölcsönhatása révén jön létre. Ez a két jel együtt biztosítja a T-sejtek teljes aktivációját, melyek így képesek specifikusan megcélozni és elpusztítani a kórokozókkal fertőzött vagy a normálistól eltérő megjelenésű sejteket.

Az immunrendszer szabályozása szempontjából alapvető fontosságúak az immunellenőrzőpontok (immune checkpoints), amelyek a T-sejtek aktivációját negatív

irányban szabályozzák. Ilyen molekulák például a CTLA-4 és a PD-1, illetve annak ligandja, a PD-L1. A PD-1 receptor a T-sejteken expresszálódik, és ligandja, a PD-L1, különböző sejteken, köztük tumorsejteken is megtalálható. A PD-1/PD-L1 interakció gátló jeleket küld a T-sejtek felé. Normál élettani körülmények között ezek az ellenőrzőpontok létfontosságúak a túlzott gyulladások visszaszorításában, valamint az autoimmun betegségek megelőzésében. Ugyanakkor a daganatos sejtek gyakran kihasználják ezeket a mechanizmusokat: fokozott PD-L1 expresszióval „álcázzák” magukat, így elkerülik az immunrendszer általi felismerést és eliminációt. E jelenség teszi lehetővé az IEG terápiák (anti-PD-1 vagy anti-PD-L1 antitestek) alkalmazását, amelyek célja a T-sejtek gátló jelének megszüntetése, az immunválasz felszabadítása, és így a daganat elleni hatékonyabb immunválasz kiváltása (Fridman et al., 2020 ; Lin et al., 2024).

Az előrehaladott húgyhólyagrákos betegek esetében az általános szisztémás kezelés évtizedekig a ciszplatin-alapú kemoterápia volt. Azonban a betegek 30-50 %-a nem alkalmas erre a kezelésre a nem megfelelő vesefunkció vagy egyéb fennálló alapbetegségek miatt. Ezeknek a betegeknek, egészen 2017-ig, az IEG szerek megjelenéséig, nem álltak rendelkezésre igazán hatékony alternatív terápiák (Suzman et al., 2018). Az elmúlt években több klinikai kutatás vizsgálta az IEG szerek alkalmazhatóságát előrehaladott és/vagy metasztatikus urotheliális karcinómás betegeknél.

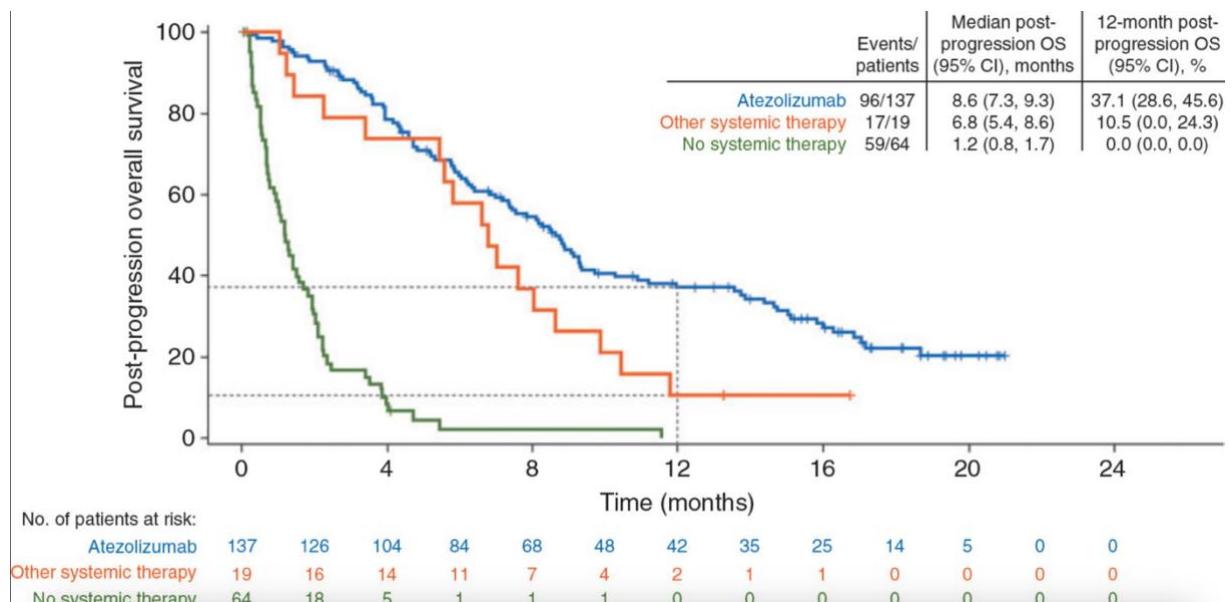
A KEYNOTE-045 és KEYNOTE-052 vizsgálatok mérföldkövet jelentettek az IEG-k UC-ban történő alkalmazásának engedélyezésében, és kulcsszerepet játszottak abban, hogy az IEG szerek klinikumban történő alkalmazása hivatalos jóváhagyást kapjon (Fradet et al., 2019).

A KEYNOTE-045 egy III. fázisú, randomizált klinikai vizsgálat, amely a pembrolizumab hatékonyságát és biztonságosságát értékelte olyan előrehaladott vagy áttétes UC-ban szenvedő betegeknél, akik korábban platina-alapú kemoterápiában részesültek. A vizsgálatba összesen 542 beteget vontak be, akik 1:1 arányban kaptak pembrolizumabot vagy a kezelőorvos által választott standard kemoterápiát (docetaxel, paclitaxel vagy vinflunin). A kutatás eredményei azt mutatták, hogy a pembrolizumabbal kezelt betegcsoportban hosszabb volt a medián teljes túlélés (OS), kedvezőbb volt a mellékhatásprofil, valamint javult a kezelésre adott radiológiai válaszarány is. Fontos megállapítás volt, hogy a pembrolizumab nemcsak hatékonyabb volt, mint a másodvonalbeli kemoterápia, hanem kevesebb súlyos mellékhatást is okozott. A hosszútávú követés megerősítette, hogy a túlélés hosszabb volt azoknál a betegeknél, akiknek a daganata magas PD-L1 expressziót mutatott. Az egy-, és kétéves követés esetében ez a pembrolizumabbal kezelt betegek esetében 44,2% és 26,9%, ezzel szemben a kemoterápiát kapó betegcsoportban 29,8% és 14,3% volt, illetve a kezelés megkezdését követő 60. hónapban

a pembrolizumab-csoport esetében a betegek 18%-a, míg a kemoterápiával kezelt betegek csupán 11%-a volt életben (Wit et al., 2024 ; Fradet et al., 2019).

A másik fontos klinikai vizsgálat a KEYNOTE-052, egy II. fázisú vizsgálat, amely a pembrolizumab elsővonalbeli alkalmazását vizsgálta olyan betegek körében, akik nem voltak alkalmasak ciszplatín-alapú kemoterápiára. A vizsgálatban 370 beteg vett részt, akik pembrolizumab monoterápiában részesültek. Az eredmények azt mutatták, hogy a kezelés jelentős objektív radiológiai válaszarányt eredményezett (ORR), ráadásul a válaszok tartósnak bizonyultak. A legjobb klinikai válaszokat azoknál a betegeknél figyelték meg, akik magas PD-L1 expresszióval rendelkeztek (CPS ≥ 10), azonban még a PD-L1 negatív csoportban is megfigyelhetők voltak kedvező válaszok (Balar et al., 2017 ; O'Donnell et al., 2024).

Az IMvigor210 II-es fázisú klinikai vizsgálat célja az volt, hogy felmérjék az atezolizumab hatékonyságát és biztonságosságát olyan betegek körében, akiknél a platina-alapú kemoterápia közben vagy után progressziót észleltek. A vizsgálatban 310 beteg vett részt, akik 1200 mg atezolizumab infúziót kaptak három hetente. A progrediált betegek közül 137 beteg folytatta az atezolizumab-kezelést, 19 beteg más szisztémás kezelést kapott, míg 64 beteg semmilyen további kezelést nem vett igénybe. Az atezolizumabot folytató betegek medián túlélése 8,6 hónap volt, szemben a más kezelést kapó betegek 6,8 hónapos értékével, illetve a semmilyen kezelést nem kapó betegek csupán 1,2 hónapos túlélésével (2.ábra) (Necchi et al., 2017).



2. ábra Teljes túlélés (OS) a platina kezelés során vagy azután észlelt progresszió időpontjától számítva a három különböző csoportban

(Forrás: Necchi et al., 2017)

A tanulmány értékelésekor fontos kiemelni, hogy mivel egy egykarú vizsgálatról van szó, kontrollcsoport hiányában nehezebb pontosan meghatározni az atezolizumab relatív hatékonyságát. Emellett a betegek kiválasztásában megfigyelhető egy bizonyos szelekciós torzítás, mivel azok folytatták a kezelést, akik jobb klinikai válaszokat adtak (Necchi et al., 2017). A kutatás célja viszont, nemcsak a kezelés hatékonyságának értékelése volt, hanem annak megértése is, hogy milyen biomarkerek segíthetik a terápiára adott válasz előrejelzését. A PD-L1 expressziót IHC módszerrel (Ventana SP142 assay) vizsgálták, a daganatba beszűrődő immunsejteken (IC). A betegeket expressziós szint szerint három csoportba sorolták: IC0 (alacsony), IC1 (közepes) és IC2/3 (magas). A tanulmány eredményei azt mutatták, hogy a magas PD-L1 IC expressziójú betegek (IC2/3) szignifikánsan nagyobb arányban reagáltak a kezelésre, mint az alacsony expresszióval rendelkezők. Ezek a válaszok ráadásul tartósak is voltak, és több esetben teljes remissziót eredményeztek. Érdekes módon a PD-L1 expresszió magasabb volt a transzuretrális úton (TURBT) nyert mintákban, mint a radikális cystectomiából származó vagy a metasztázisból vett biopsziákban, illetve gyakrabban fordult elő a daganat bizonyos altípusaiban. További biomarkerként a kutatók a tumor mutációs terhelést (TMB) is vizsgálták, amely szintén összefüggést mutatott a jobb terápiás válasszal. A magas mutációs terhelésű daganatokban a szervezet immunrendszere nagyobb eséllyel ismerte fel az idegennek a tumorsejteket, így hatékonyabban reagált a kezelésre (Rosenberg et al., 2016).

Az IMvigor210 kutatás egy mérföldkő volt a húgyhólyagrák immunterápiás kezelésében, és eredményei hozzájárultak az atezolizumab engedélyezéséhez. A tanulmány rámutatott az IEG terápia előnyeire és kihívásaira, beleértve a biomarkerek szerepét.

Korábbi vizsgálatok alapján az elsővonalban alkalmazott IEG-monoterápiák kevésbé bizonyultak hatékonynak, mint a platinakezelés után alkalmazott IEG-terápiák. Ez arra utalhat, hogy a platina-alapú kezelés a daganatot és annak mikrokörnyezetét oly módon módosítja, hogy a tumor érzékenyebbé válik az IEG-kezelésre. Ezért felmerült annak a lehetősége, hogy a terápiás hatás növelése érdekében ezt a két kezelést kombinációs terápiaként alkalmazzák. Ennek megvalósítására többfajta gyógyszer és terápia kombinációt teszteltek sikertelenül, melyek közül egyedül a CheckMate-901 vizsgálat (gemcitabin- ciszplatin/nivolumab kombináció) zárult pozitív eredményekkel (Szarvas et al., 2024).

A CheckMate-901, egy nyílt, multinacionális, randomizált vizsgálat volt, amelyben 608 lokálisan előrehaladott, nem reszekálható vagy áttétes húgyhólyagrákos beteget osztottak két csoportba: az egyik csoport először nivolumabot kapott gemcitabin–ciszplatin kombinációval majd nivolumab monoterápiát, míg a másik csoport csak gemcitabin–ciszplatin kemoterápiát kapott. Az eredmények alátámasztották, hogy a nivolumab-kemoterápia kombinációs kezelés

szignifikánsan hosszabb túlélést eredményezett, mint a gemcitabin–cisplatin monoterápia (21,7 vs. 18,6 hónap). Ez a vizsgálat azt igazolta, hogy a nivolumab és gemcitabin–cisplatin kombinációja szignifikánsan jobb eredményeket biztosít, mint a gemcitabin–cisplatin monoterápia, megerősítve ezzel a PD-1 gátló és a platina-alapú kemoterápia kombinációjának hatékonyságát első vonalban (Heijden et al., 2023 ; Szarvas et al., 2024).

A platina-alapú kemoterápiát és a PD-L1/PD-1-gátlókat kombináló kezelési módszerek több okból is vonzóak lehetnek a mai tudomány számára, mivel a platina-alapú kemoterápia immunmoduláló hatást válthat ki, ezzel fokozva a PD-L1 és PD-1 kölcsönhatás blokkolásának hatékonyságát. Másik előnye lehet, hogy így nagyobb eséllyel elkerülhető a klinikai keresztrezisztencia a terápiás kezelések között (Bellmunt et al., 2010).

Bár ezen klinikai vizsgálatok eredményei összefüggést mutattak a fokozott PD-L1 expresszió, az immunterápiára adott válasz és a kedvezőbb prognózis között, az összkép mégsem egyértelmű. Számos esetben megfigyelhető, hogy alacsony PD-L1 expresszió mellett is klinikailag jelentős terápiás válasz alakul ki. Emellett fontos kiemelni, hogy a legtöbb klinikai vizsgálat erősen szelektált betegpopuláción alapul, így eredményeik korlátozottan általánosíthatók a mindennapi klinikai gyakorlatra. Ennek megfelelően elengedhetetlen a valós életből származó (real-world) adatok gyűjtése és elemzése, amelyek jelenleg csak korlátozott mértékben állnak rendelkezésre.

3 Alkalmazott módszerek

3.1 Minta és klinikai adatgyűjtés

A kutatás keretében nemzetközi, retrospektív, multicentrikus klinikai adat-, illetve tumorszövetminta gyűjtést végeztünk. A vizsgálatba olyan előrehaladott vagy metasztatikus UC betegeket vontunk be, akik legalább egy ciklus immunellenőrzőpont-gátló terápiát (pembrolizumab vagy atezolizumab) kaptak első- vagy másodvonalban 2017. január és 2023. február között.

A szövetszövetgyűjtés keretében a betegek korábbi műtéti beavatkozásaiból (transzuretrális reszekció (TURB) vagy cystectomy) származó formalin-fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) tumoros szövetszövetmintákat kaptunk meg. Azokat a betegeket, akiknek rossz minőségű szövetszövetmintájuk volt, vagy nem álltak rendelkezésre utánkövetési adatok, kizártuk a vizsgálatból.

A betegek adatait hat Uroonkológiai Centrum (Simmelweis Egyetem; Országos Onkológiai Intézet; Düsseldorf Egyetemi Kórház; Esseni Egyetemi Kórház; Szegedi Tudományegyetem; Frankfurti Egyetemi Kórház) digitális adatbázisaiból nyerték ki az adott intézményben dolgozó kooperációs partnereink. A betegektől a megfelelő minden etikai engedélyek birtokában részletes klinikopatológiai, laboratóriumi és túlélési adatokat kaptunk.

A kutatás során a laborértékek alapján dichotóm csoportok létrehozásához az alábbi küszöbértékeket alkalmaztuk: 10 g/dl a hemoglobin, 30 mg/l a C-reaktív fehérje (CRP), és 5 a neutrofil-limfocita arány (NLR) esetében. Az albumin küszöbértékeként a normál tartomány alsó határát (35 g/l), míg az LDH küszöbértékeként a normál tartomány felső határát (250 U/l) alkalmaztuk. A becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) esetében a 40 ml/perc határértéket használtuk. A megfigyelési időszak végpontjának a túlélési adatok lekérdezésének napját tekintettük (2023.11.30.). A kutatást a Simmelweis Egyetem Regionális, Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága a RKEB 125/2019 szám alatt engedélyezte.

3.2 Mintafeldolgozás és immunhisztokémiai vizsgálat

A szövetszövetmintákat TURBT beavatkozással vagy radikális műtéttel nyerték ki, majd a rutin patológiai vizsgálat keretében formalinnal konzerválták és végül paraffinba ágyazva (FFPE) szövetszövetblokkot hoztak létre. Az FFPE szövetszövetblokkokból kooperációs partnereink 4 µm vastagságú natív metszeteket bocsájtottak rendelkezésünkre további vizsgálatok céljára.

A PD-L1 fehérje IHC vizsgálata Dako 22C3 antitesttel (Dako North America INC., Carpinteria, California, USA) Ventana Benchmark Ultra rendszeren (Ventana Medical Systems) készült.

Az IHC vizsgálat értékelése során a kutatásban résztvevő patológus szakorvos a PD-L1 fehérjeexpresszió mértékét három különböző mérőszámmal határozta meg: Tumor Proportion Pontszám (TPS), Combined Positive Pontszám (CPS) és Immune Cell Pontszám (IC-pontszám). Ezek a mutatók a PD-L1 expressziójának számszerűsítésére szolgálnak.

A TPS a PD-L1 expressziót mutató életképes daganatsejtek százalékos arányát jelenti a szövetmintában lévő összes életképes daganatsejt számához viszonyítva (http8).

Kiszámítása a következőképpen történik:

$$TPS = \frac{PD - L1 \text{ pozitív tumorsejtek száma}}{\text{Összes életképes tumorsejt száma}} \times 100$$

A CPS esetében a PD-L1-pozitív sejtek (mind a tumorsejtek, mind az immunsejtek) teljes számát adjuk meg az összes életképes daganatsejthez viszonyítva (http8).

Kiszámítása a következőképpen történik:

$$CPS = \frac{PD - L1 \text{ pozitív tumorsejtek és immunsejtek száma}}{\text{Összes életképes tumorsejt száma}} \times 100$$

Az IC-Pontszám a PD-L1-pozitív immunsejteket tartalmazó daganatterület százalékos arányát jelenti. Ezt úgy számítják ki, hogy a PD-L1-pozitív immunsejtek számát elosztják a daganat területén lévő immunsejtek teljes számával. Tehát ez a tumor mikrokozonyzetének a PD-L1-et expresszáló immunsejtek által elfoglalt arányát jelzi (Erber et al., 2020).

Képlete a következő:

$$IC - \text{pontszám} = \frac{PD - L1 \text{ pozitív immunsejtek száma}}{\text{Daganat területén lévő összes immunsejt száma}} \times 100$$

A PD-L1 pozitívitas határértékei a következők voltak: TPS $\geq 5\%$, CPS ≥ 10 , IC $\geq 5\%$.

Fontos megemlíteni, hogy a húgyhólyagrák előrehaladott eseteiben világszerte több IEG gyógyszer kapott engedélyt, köztük az atezolizumab, avelumab, durvalumab, nivolumab és pembrolizumab. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jelenleg három ilyen készítményt – az atezolizumabot, a nivolumabot és a pembrolizumabot – hagyott jóvá a platina-alapú kemoterápia után alkalmazandó gyógyszerként. Ezen felül az EMA jóváhagyta a pembrolizumabot első vonalbeli kezelésként olyan esetekben, amikor a beteg nem kaphat cisplatin. Ilyen esetekben az IEG terápia alkalmazás PD-L1 IHC pozitívításhoz kötött, amíg az alacsony PD-L1 expresszióval rendelkező betegek számára a carboplatin ajánlott elsővonalbeli kezelésként (Evans et al., 2022).

3.3 RNS izolálás és génexpressziós profilalkotás

A begyűjtött FFPE szövetblokkokból legalább 5 darab 6-10 μm vastagságú natív metszet állt rendelkezésünkre. A tárgylemezre került szövetrészeket egyikén hematoxin-eozin festést végeztünk. A metszeteinket egy patológus szakorvos vizsgálta, aki megjelölte a tumoros szövet rész határait. Ezt követően makrodisszekciót végeztünk, melynek során a kijelölt területekről elvégeztük a tumorszövetek eltávolítását. Az így makrodisszekált szövetrészekből az RNS izolálása a MagMAX™ FFPE DNA/RNA Ultra Kit (Thermo Fisher Scientific) segítségével történt a gyártó utasításai szerint. A RNS koncentráció meghatározására spektrofotometriás és fluorometriás módszert is alkalmaztunk. A spektrofotometriás mérés NanoDrop 1000 készülékkel (Thermo Fisher Scientific) történt, míg a fluorimetriás mérést Qubit 4.0 műszeren RNA HS Assay Kittel (Invitrogen) végeztük. Az első esetben a minta RNS koncentrációjának meghatározásához a 260 nm-es hullámhosszhoz tartozó abszorbancia értéket mértük meg, míg a második esetben fluoreszcens festék mintához keverését követően a fluoreszcencia intenzitásból következtettünk a RNS koncentrációjára. A génexpressziós vizsgálatok sikeres elvégzéséhez ≥ 30 ng/ μl RNS koncentráció volt szükséges.

A génexpressziós vizsgálatokat a Nanostring nCounter® rendszer segítségével végeztük el. Ez egy olyan molekuláris genetikai platform, mely nukleinsavak direkt digitális mennyiségi meghatározására képes, és egyszerre több száz gén expressziójának meghatározását teszi lehetővé. A vizsgálataink során 150 ng RNS felhasználásával határoztuk meg többek között a *CD274* gén expressziójának mértékét.

3.4 Statisztikai kiértékelés

Az IHC eredmények értékelése során a patológus által megadott pontszámok alapján, (TPS, CPS és IC-pontszám) a korábban definiált határértékek (cut-off) figyelembevételével PD-L1 pozitívnak vagy PD-L1 negatívnak értékeltem a különböző mintákat. A kiértékelések végpontjának a teljes túlélést (OS), progresszió-mentes túlélést (PFS) és a radiológiai választ (ORR) használtam. A teljes túlélés az IEG terápia kezdete és az OS esetében a halálozásig, PFS esetében a progresszióig eltelt időt, illetve ezek hiányában az utolsó betegkontaktusig eltelt időt (cenzorált adat) tekintettük. A radiológiai válaszként pedig - a nemzetközi gyakorlatban alkalmazott módon - az IEG kezelés alatt elért legkedvezőbb radiológiai eredményt (ORR) tekintettük. A radiológiai választ a RECIST kritériumok alapján határoztuk meg, amely négy csoportba osztja a betegeket a radiológiai válasz alapján. Az első csoport, a komplett remisszió vagy teljes válasz (CR) ami azt jelenti, hogy a betegség minden megjelenési formája megszűnt, és egy hónapon belül nem jelentkezett új daganatos elváltozás. A második a részleges remisszió vagy részleges válasz (PR), mely esetében a daganat mérete legalább 30%-os csökkenést mutat, miközben új áttétek nem alakulnak ki más területeken. A harmadik a stabil állapot (SD), ami azt jelenti, hogy a daganat méretében nem következik be jelentős növekedés vagy csökkenés. Az utolsó csoport pedig a progresszív betegség (PD), ami azt jelenti, hogy a daganat legnagyobb átmérőjének legalább 20%-os (minimum 5 mm-es) növekedése történt vagy új elváltozások jelentek meg (Eisenhauer, 2009).

Az onkológiai kezelések hatékonyságának értékelésében az ORR (Objective Response Rate) és a DCR (Disease Control Rate) kulcsfontosságú mutatók. Az ORR a kezelésre reagáló betegek arányát jelenti, vagyis azokét, akiknél teljes vagy részleges remisszió következett be. Ezzel szemben a DCR szélesebb kategóriát ölel fel, mivel nemcsak a teljes és részleges remissziós eseteket, hanem a stabil állapotot is figyelembe veszi (Eisenhauer, 2009).

Az ORR és a DCR kiszámításának módja a következő volt:

$$ORR = \frac{\text{Válaszadók (CR + PR)}}{\text{Teljes populáció}}$$

$$DCR = \frac{\text{Válaszadók (CR + PR) + SD}}{\text{Teljes populáció}}$$

A statisztikai kiértékelés során, elvégeztük a különböző klinikopatológiai paraméterek teljes túléléssel való összefüggésének vizsgálatát univariáns Cox-regressziós analízissel. A

Kaplan-Meier túlélési elemzést log-rank teszttel kiegészítve alkalmaztuk annak meghatározása érdekében, hogy az egyes változók milyen összefüggést mutatnak a teljes túlélésre vonatkozóan.

Khi-négyzet tesztet használtam az objektív válasz (ORR=CR/PR) vagy a betegség kontroll (DCR=CR/PR/SD) aránya és a különböző klinikopatológiai változók közötti összefüggés meghatározására. Ezeket a statisztikai elemzéseket az SPSS 27.0 verziójával végeztem (IBM, Armonk, N.Y., USA).

A PD-L1 IHC pontszámok és a *CD274* génexpresszió közötti korrelációt Pearson-féle korrelációval értékeltük. A vizsgálat során a szignifikanciaszintet minden esetben $p < 0,05$ értékben határoztuk meg.

4 Eredmények és értékelésük

4.1 Az immunhisztokémia

A patológus által készített és kiértékelt IHC vizsgálat eredményeit, 103 mintára, a következő táblázat (*1. Táblázat*) foglalja össze.

Az *1. táblázat*ról leolvashatjuk, hogy egyedi kóddal rendelkező betegekhez milyen TPS, CPS, illetve IC-pontszám értékek tartoznak.

1. táblázat: Az immunhisztokémia eredményei

PD-L1 IHC pontszám				PD-L1 IHC pontszám			
Beteg azonosító	TPS	CPS	IC-Score	Beteg azonosító	TPS	CPS	IC-Score
ES_BC_IO_1	15	20	5	OOI_BC_IO_7	10	13	3
OOI_BC_IO_22	0	0	0	FR_BC_IO_3	70	75	5
FR_BC_IO_14	10	10	0	SZ_BC_IO_5	0	5	5
ES_BC_IO_2	70	85	15	ES_BC_IO_18	4	7	3
OOI_BC_IO_13	0	5	5	SE_BC_IO_27	0	2	2
OOI_BC_IO_15	0	0	0	SE_BC_IO_11	0	0	0
Dü_BC_IO_7	35	50	15	FR_BC_IO_5	0	1	1
ES_BC_IO_6	0	10	10	OOI_BC_IO_17	35	40	5
OOI_BC_IO_4	60	65	5	FR_BC_IO_8	0	15	15
SZ_BC_IO_2	40	55	15	ES_BC_IO_8	30	32	2
OOI_UTUC_IO_3	25	26	1	SE_BC_IO_2	30	30	0
FR_BC_IO_12	95	100	5	Dü_BC_IO_6	2	27	25
SE_BC_IO_5/6/7	0	5	5	SZ_BC_IO_4	0	15	15
SE_BC_IO_8/9(OOI)	10	20	10	OOI_BC_IO_1	5	25	20
OOI_BC_IO_25/SE_BC_IO_31	0	5	5	SE_BC_IO_25	0	3	3
OOI_BC_IO_9	15	16	1	SE_BC_IO_16	100	100	0
SE_BC_IO_17/18	15	17	2	Dü_BC_IO_9	70	70	0
FR_BC_IO_11	3	13	10	ES_BC_IO_15	5	5	0
SE_BC_IO_10	30	70	40	OOI_BC_IO_12	0	3	3
FR_BC_IO_10	0	10	0	ES_BC_IO_17	0	2	2
ES_BC_IO_9	0	80	80	OOI_BC_IO_18	0	5	5
ES_BC_IO_1	60	65	5	SE_BC_IO_3	0	5	5
FR_BC_IO_13	0	3	3	OOI_BC_IO_10	0	0	0
OOI_BC_IO_16	20	30	10	SE_BC_IO_23	35	45	10
ES_UTUC_IO_1(UC#1)	20	21	1	FR_BC_IO_4	0	0	0
SE_BC_IO_26	10	10	0	ES_UTUC_IO_2(UC10)	0	10	10
OOI_UTUC_IO_1	0	0	10	SE_UTUC_IO_2	0	5	5
OOI_BC_IO_14	30	45	15	OOI_BC_IO_11	0	10	10
OOI_BC_IO_8	40	40	0	OOI_BC_IO_2	40	50	10
OOI_BC_IO_3	0	2	2	SE_BC_IO_19	0	10	10
SZ_BC_IO_3	0	10	10	SE_BC_IO_4	0	0	0
SZ_BC_IO_1	60	65	5	Dü_BC_IO_3	25	25	0
Dü_BC_IO_5.1	0	0	0	OOI_BC_IO_27	75	90	15
OOI_BC_IO_21	70	75	5	SZ_BC_IO_7	0	1	1
ES_BC_IO_4	0	2	2	OOI_BC_IO_30	0	5	5
ES_BC_IO_7	60	63	3	ES_BC_IO_16	70	70	0
SE_BC_IO_21/22	0	0	0	SE_BC_IO_35	0	5	5
ES_BC_IO_5	35	40	5	OOI_BC_IO_6	15	20	5
OOI_BC_IO_29	40	50	10	ES_BC_IO_14	0	2	2
SE_BC_IO_24	15	20	5	SZ_BC_IO_9	70	80	10
OOI_UTUC_IO_4	1	1	0	ES_BC_IO_13	2	4	2
OOI_UTUC_IO_2	0	0	0	ES_BC_IO_12	0	2	2
OOI_BC_IO_26	50	70	20	OOI_BC_IO_5	10	15	5
SZ_BC_IO_8	10	25	15	SE_UTUC_IO_4	0	0	0
SE_BC_IO_32	20	30	10	OOI_BC_IO_23	20	35	15
SE_BC_IO_33/34	0	0	0	FR_BC_IO_2	0	1	1
SE_BC_IO_30	5	10	5	SE_BC_IO_14/28	0	1	1

4.2 A statisztikai kiértékelés eredményei és értelmezése

4.2.1 Betegkarakterisztika

A vizsgálatba összesen 103 IEG-kezelt UC beteget vontunk be. A kiértékelés során a teljes kohorsz adatainak feldolgozása mellett, az alkalmazott IEG terápiás szer (atezolizumab vagy pembrolizumab) alapján elkülönített szubkohorszok adatainak statisztikai értékelése külön is megtörtént. A betegek jellemzésére szolgáló klinikopatológiai paramétereket a 2. táblázat foglalja össze.

A teljes kohorszban összesen 74 férfi és 29 nő adatait dolgoztuk fel. Ebből 20 férfi és 11 nő volt, aki atezolizumab kezelésben részesült, míg a pembrolizumab kohorsz esetében 46 férfi és 15 nő adatai álltak rendelkezésünkre. A diagnózis felállításakor a medián életkor a teljes kohorszban 68,5 év volt. Az atezolizumabbal kezelt betegcsoport esetében 67,7 év, a pembrolizumabbal kezelt csoport esetében pedig 69,7 év. A betegek életkora a 30 év és 87 év között oszlott meg.

A betegek 56%-a másodvonalban, azaz korábbi szisztémás kemoterápiát követően kapott IEG-terápiát.

Itt fontosnak tartom kifejteni a táblázatban szereplő két olyan változót, amelyek a későbbiekben is szignifikáns szerepet fognak játszani a kiértékelésben. Az első ilyen az Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG PS), ami egy olyan skála, amelyet a rákos betegek fizikai és általános egészségügyi állapotának értékelésére használnak. Ezt a skálát az Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) fejlesztette ki, és 0-tól 5-ig terjed. Az alacsonyabb pontszámok jobb funkciót, a magasabb pontszámok pedig a rosszabb fizikai állapotot jeleznek, így minél nagyobb ez a szám annál rosszabb állapotban van a beteg és ezáltal rosszabbak a túlélési esélyei (Bellmunt et al., 2010).

A másik fontos változó pedig a Bellmunt-pontszám, ami egy prognosztikai pontrendszer, amelyet az előrehaladott vagy áttétes húgyhólyagdaganatokban szenvedő betegek prognózisának előrejelzésére használnak. Ez a pontszám három klinikai tényező alapján határozza meg a betegek prognózisát: Az első a ECOG PS, a második a hemoglobinszintje, amely arról ad információt, hogy csökkent-e a szervezet oxigénszállító kapacitása, a harmadik pedig a metasztázis jelenléte a májban. Ezek alapján a Bellmunt pontszám lehet: 0, mely esetében alacsony a kockázat tehát kedvező a prognózis, 1, mely esetében közepes a kockázat és 2-3, amelynél magas a kockázat tehát rossz prognózist jelez. Minél magasabb a pontszám, annál rosszabb a várható túlélés (Bellmunt et al., 2010).

2. táblázat: Betegkarakterisztika a teljes kohorszban, valamint az atezolizumab és pembrolizumab szubkohorszokban

Változók	Teljes kohorsz		Atezolizumab		Pembrolizumab	
	n	%	n	%	n	%
Összbetegszám	103	100	31	100	61	100
Életkor a diagnózis felállításakor, év (medián, tartomány)	68,48 (29,19-87,15)		67,72 (39,13-86,26)		69,71 (29,19-87,15)	
Életkor az IEG-kezelés megkezdésekor, év (medián, tartomány)	70,5 (30,90-88,80)		69,4 (40-88,8)		71,7 (30,9-88,4)	
Nem						
Férfi, fő (%)	74	71,8	20	64,5	46	75,4
Nő, fő (%)	29	28,2	11	35,5	15	24,6
Daganat lokalizációja						
Felső húgyúti traktus, fő (%) (Vesemedence + Ureter)	14	13,6	5	16,1	8	13,1
Hügyhólyag, fő (%)	82	79,6	24	77,4	48	78,7
Mindkettő, fő (%)	7	6,8	2	6,5	5	8,2
Szöveti típus						
Laphámsejtes differenciáció	12	11,7	7	22,6	5	8,2
Neuroendokrin differenciáció	1	1,0	0	0,0	1	1,6
Mirigyos differenciáció	2	1,9	1	3,2	1	1,6
Mikropapillaris	6	5,8	1	3,2	5	8,2
Sarcomatoid	5	4,9	0	0,0	4	6,6
Nem specifikált (NOS)	1	1,0	0	0,0	1	1,6
Adenomatózus	1	1,0	1	3,2	0	0,0
Nem ismert (NA)	69	67,0	19	61,3	40	65,6
IEG kezelés vonalbelisége						
Első vonalbeli, fő (%)	43	41,7	8	25,8	28	45,9
Másod vonalbeli, fő (%)	58	56,3	23	74,2	33	54,1
Harmad vonalbeli, fő (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Gyógyszer						
Atezolizumab	31	30,1	31	100,0	0	0,0
Pembrolizumab	61	59,2	0	0,0	61	100,0
Korábbi kezelések						
Neoadjuváns kemoterápia, fő (%)	10	9,7	2	6,5	5	8,2
Cystectomy, fő (%)	39	37,9	10	32,3	22	36,1
Nephroureterectomia, fő (%)	17	16,5	6	19,4	10	16,4
Kemoterápia, fő (%)	72	69,9	25	80,6	40	65,6
Radiokemoterápia, fő (%)	8	7,8	2	6,5	6	9,8
Sugárterápia, fő (%)	33	32,0	11	35,5	21	34,4
ECOG PS az IEG kezelés megkezdésekor						
0, fő (%)	58	56,3	18	58,1	33	54,1
1, fő (%)	30	29,1	10	32,3	16	26,2
2, fő (%)	12	11,7	3	9,7	9	14,8
3, fő (%)	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Ismeretlen, fő (%)	3	2,9	0	0,0	3	4,9
Metasztázisok az IEG kezelés megkezdésekor						
Nyirokcsomók, fő (%)	65	63,1	19	61,3	38	62,3
Csak nyirokcsomók, fő (%)	27	26,2	7	22,6	17	27,9
Máj, fő (%)	20	19,4	8	25,8	11	18,0
Viscerális, fő (%)	48	46,6	20	64,5	26	42,6
Csont, fő (%)	20	19,4	4	12,9	15	24,6
Nincs metasztázis, fő (%)	13	12,6	2	6,5	12	19,7
Bellumt rizikófaktorok az IEG kezelés megkezdésekor						
0, fő (%)	36	35,0	14	45,2	19	31,1
1, fő (%)	36	35,0	9	29,0	24	39,3
2, fő (%)	16	15,5	7	22,6	9	14,8
3, fő (%)	1	1,0	1	3,2	0	0,0
Ismeretlen, fő (%)	14	13,6	0	0,0	9	14,8
Hemoglobinszint (g/dl), medián (tartomány)	11,35 (7,10-17,50)		11,7 (8,1-14,3)		11,3 (7,1-17,5)	
Albuminszint (g/l), medián (tartomány)	39,60 (4,00-48,30)		42,3 (32,8-48,3)		40,5 (26,8-47)	
CRP szint (mg/l), medián (tartomány)	6,4 (0,13-209,30)		7,3 (1,2-180,4)		5,3 (0,13-110,22)	
LDH szint (U/l), medián (tartomány)	226 (117-905)		308 (159-905)		225 (117-553)	
NLR (-), medián (tartomány)	3,81 (0,1-33,57)		3,285 (0,1-10,38)		4,62 (1,58-33,57)	
eGFR (ml/min), medián (tartomány)	52 (11,7-90)		53,4 (18-90)		51,1 (11,7-90)	
IEG ciklusok száma, medián	6 (1-49)		9 (1-49)		6 (1-47)	
IEG kezelés időtartama (hónap), medián (tartomány)	4,23 (0,00-44,79)		6,49 (0-44,79)		4,13 (0-31,8)	
ORR, fő (%)	39	37,9	13	41,9	22	36,1
DCR, fő (%)	57	55,3	17	54,8	35	57,4
Radiológiai válasz						
Teljes remisszió, fő (%)	7	6,8	0	0,0	5	8,2
Részleges remisszió, fő (%)	32	31,1	13	41,9	16	26,2
Stabil betegség, fő (%)	18	17,5	4	12,9	13	21,3
Progresszív betegség, fő (%)	39	37,9	12	38,7	23	37,7
Nem történt radiológiai értékelés, fő (%)	6	5,8	2	6,5	3	4,9
IEG kezelés még folyamatban az utolsó követéskor, fő (%)	14	13,6	5	16,1	6	9,8
Követési idő (hónap), medián (tartomány)	9,11 (0,46-52,59)		13,54 (0,46-52,59)		8,69 (0,46-33,44)	
PFS, hónap, medián (95% CI)	3,08 (0-24,26)		3,05 (0-23,9)		3,045 (0,3-24,26)	
Elhalálozott betegek száma, fő (%)	71	68,9	25	80,6	40	65,6
OS, hónap, medián (95% CI)	9,11 (0,46-52,59)		13,54 (0,46-52,59)		8,69 (0,46-33,44)	
Radiológiai válasz időtartama (hónap), medián	11,135 (0,36-40,2)		11,8 (1,21-40,2)		9,56 (0,36-29,08)	

A teljes kohorszra nézve 7 beteg mutatott teljes választ CR, azaz a betegség minden megjelenési formája eltűnt és egy hónapon belül nem alakult ki új daganat. 32 beteg esetében részleges választ (PR) figyeltünk meg, ami azt jelenti, hogy a daganat mérete legalább 30%-ot csökkent oly módon, hogy más területeken nem jelentkezett újabb áttét. 18 beteg esetében az állapot nem változott (SD), és 39 beteg esetében a betegség progrediált (PD), tehát legalább 20%-kal (de minimum 5 mm-rel) növekedett a daganat. A túlélés lekérdezésének utolsó dátumáig (2023.11.30.), a vizsgálatba bevont betegek 69 %-a halálozott el.

A teljes betegkohorsz medián túlélése (OS) 9,1 hónap volt, míg a PFS medián értéke 3,1 hónapnak bizonyult.

4.2.2 Túlélésanalízis (Cox-féle egyváltozós regressziós elemzés)

Az egyváltozós Cox-regresszió egy olyan statisztikai módszer, amellyel azt vizsgáljuk, hogy az egyes klinikai paraméterek hogyan hatnak egy kohorsz túlélésére. Az egyváltozós Cox-regresszió kulcsfontosságú eredménye az adott változóra vonatkozó kockázati arány (HR), amely számszerűsíti a változó és az esemény előfordulása közötti kapcsolatot. Kutatásunkban ez a vizsgált esemény a halál bekövetkezése volt, ami azt jelenti, hogy ezt egy referencia csoporthoz viszonyítjuk, amelynél az elhalálozás kockázatát (HR) referenciaként egynek vesszük. Minden egytől eltérő érték megmutatja, hogy az adott paraméter növeli vagy csökkenti a halál bekövetkezésének a kockázatát. A p érték ($<0,05$) jelzi, hogy egy adott változó statisztikailag szignifikáns összefüggésben van-e a túlélési időre (Bradburn et al., 2003).

A kiértékelést a teljes kohorsszal kezdtem, amely esetében 103 beteg klinikai adatai álltak rendelkezésemre. Az teljes túlélés esetében nem találtam szignifikáns összefüggést a korrallal, a nemmel és a daganat lokalizációjával (húgyhólyag vagy felső húgyutak) kapcsolatban. A betegek az IEG terápiát megelőző kezeléseik esetében, mint például a neoadjuváns kemoterápiával, sugárterápiával vagy radiokemoterápiával sem találtam szignifikáns összefüggést a túléléssel. Szignifikáns összefüggést találtam azonban a radikális műtét és a teljes túlélés között ($p=0,003$). A 3. táblázatban látható, hogy azok a betegek, akik az IEG terápiát megelőzően, radikális műtéten estek át majdnem 50% -kal jobb túlélést mutattak, mint azok, akiknél nem történt radikális műtét. Szignifikáns összefüggéseket találtam az áttétek tekintetében is. Látható, hogy akiknek máj ($p=0,001$), csont ($p=0,001$) vagy zsigeri ($p=0,039$) áttéte volt azoknak a túlélése kettő- vagy háromszor is rosszabb lehet, mint azoknak, akiknek nem volt ilyen lokalizációjú metasztázisa.

A munkám szempontjából a legérdekesebb, a PD-L1 pozitivitás és a túlélés közötti kapcsolat. A PD-L1 pozitivitást mutató háromféle pontszám közül csak az egyik mutatott szignifikáns összefüggést a betegek hosszabb túlélésével, mégpedig az IC-pontszám (p=0,020).

A PFS esetében, szignifikáns összefüggés találtam az életkorral, illetve fentebb említett áttétek jelenlétével. Ez azt jelenti, hogy az alacsonyabb életkor és a máj, csont, illetve zsigeri metasztázisok jelenléte rosszabb túléléssel mutatott összefüggést. Nem találtam azonban szignifikáns összefüggést a PD-L1 pozitivitás és a PFS között.

A kapott eredményeket a 3. táblázat szemlélteti.

3. táblázat: A teljes kohorsz egyváltozós Cox-regresszió kiértékelése

Egyváltozós Cox-regresszió - Teljes kohorsz

		Teljes túlélés (OS)				Progressziómentes túlélés (PFS)			
		n	HR	95% CI	p	n	HR	95% CI	p
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	≤ 68	41	ref.			41	ref.		
	> 68	62	0,633	0,398 - 1,006	0,053	62	0,522	0,326 - 0,837	0,007
Nem	Férfi	74	ref.			74	ref.		
	Nő	29	0,869	0,521 - 1,449	0,591	29	0,95	0,570 - 1,585	0,846
Daganat lokalizációja	Hügyhólyag	82	ref.			82	ref.		
	Felső húgyúti traktus	14	0,713	0,341 - 1,494	0,371	14	0,771	0,369 - 1,612	0,49
IEG szer	Atezolizumab	31	ref.			31	ref.		
	Pembrolizumab	43	1,137	0,694 - 1,863	0,61	43	0,939	0,579 - 1,525	0,8
Vonalbeliség	1L	43	ref.			43	ref.		
	2L/3L	58	1,181	0,736 - 1,895	0,491	58	1,469	0,912 - 2,366	0,114
Neoadjuváns kemoterápia	Nem	93	ref.			93	ref.		
	Igen	10	0,592	0,238 - 1,417	0,259	10	0,606	0,244 - 1,504	0,28
Radiokemoterápia	Nem	92	ref.			92	ref.		
	Igen	8	1,61	0,735 - 1,526	0,234	8	1,189	0,545 - 2,592	0,664
Sugárterápia	Nem	66	ref.			66	ref.		
	Igen	33	1,347	0,835 - 1,172	0,222	33	1,22	0,759 - 1,963	0,412
Radikális műtét	Nem	45	ref.			45	ref.		
	Igen	58	0,497	0,313 - 0,778	0,003	58	0,584	0,371 - 0,920	0,02
ECOG PS	0	58	ref.			58	ref.		
	1+	42	2,116	1,334 - 3,356	0,001	42	1,832	1,157 - 2,901	0,01
ECOG PS	0-1	87	ref.			87	ref.		
	2-3	12	1,96	1,002 - 3,835	0,049	12	1,507	0,772 - 2,940	0,229
Máj metasztázis	Nem	82	ref.			82	ref.		
	Igen	20	2,917	1,683 - 5,056	0,001	20	3,348	1,911 - 5,867	0,001
Zsigeri metasztázis	Nem	50	ref.			50	ref.		
	Igen	48	1,623	1,025 - 2,572	0,039	48	1,61	1,017 - 2,551	0,042
Csont metasztázis	Nem	78	ref.			78	ref.		
	Igen	20	2,933	1,696 - 5,072	0,001	20	2,543	1,487 - 3,357	0,001
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	71	ref.			71	ref.		
	Igen	27	0,64	0,377 - 1,089	0,1	27	0,742	0,437 - 1,259	0,268
Hemoglobin szint	< 10 g/dl	24	ref.			24	ref.		
	≥ 10 g/dl	68	0,863	0,752 - 0,989	0,035	68	0,539	0,320 - 0,909	0,02
Bellmunt rizikó faktor	0	36	ref.			36	ref.		
	1+	53	3,013	1,756 - 5,168	0,001	53	2,465	1,459 - 4,165	0,001
Bellmunt-CRP	0	22	ref.			22	ref.		
	1+	30	2,828	1,359 - 5,884	0,005	30	2,444	1,179 - 5,063	0,016
CRP határérték	<30 mg/l	45	ref.			45	ref.		
	≥30 mg/l	10	2,31	1,052 - 5,071	0,037	10	2,474	1,228 - 6,146	0,014
NLR határérték	<5	52	ref.			52	ref.		
	≥5	25	1,749	0,998 - 3,065	0,051	25	1,788	1,009 - 3,099	0,047
LDH határérték	<250 U/L	37	ref.			37	ref.		
	≥ 250 U/L	27	1,987	1,108 - 3,563	0,021	27	1,673	0,940 - 2,975	0,08
Albumin határérték	<35 g/l	10	ref.			10	ref.		
	≥ 35 g/l	50	0,793	0,329 - 1,912	0,606	50	1,119	0,435 - 2,876	0,815
eGFR határérték	<50 ml/min	33	ref.			33	ref.		
	≥ 50 ml/min	37	0,748	0,419 - 1,336	0,326	37	0,957	0,545 - 1,682	0,88
eGFR határérték	<40 ml/min	17	ref.			17	ref.		
	≥ 40 ml/min	53	0,433	0,227 - 0,827	0,011	53	0,606	0,324 - 1,113	0,117
PD_L1 pozitivitás (IC-Score)	<5	44	ref.			44	ref.		
	≥5	59	0,584	0,371 - 0,920	0,02	59	0,662	0,419 - 1,046	0,077
PD_L1 pozitivitás (CPS)	<10	41	ref.			41	ref.		
	≥10	62	0,881	0,559 - 1,387	0,583	62	0,732	0,464 - 1,156	0,181
PD_L1 pozitivitás (TPS)	<5	52	ref.			52	ref.		
	≥5	51	0,876	0,560 - 1,371	0,564	51	0,751	0,479 - 1,180	0,214

Ezt követően az atezolizumab kohorszt vizsgáltam, amely esetében 31 beteg klinikai adatai álltak a rendelkezésemre.

4. táblázat: Az atezolizumab kohorsz egyváltozós Cox-regresszió kiértékelése

Egyváltozós Cox-regresszió - Atezolizumab

		Teljes túlélés (OS)				Progressziómentes túlélés (PFS)			
		n	HR	95% CI	p	n	HR	95% CI	p
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	≤ 68	13	ref.			13	ref.		
	> 68	18	0,599	0,267 - 1,344	0,214	18	0,568	0,257 - 1,259	0,164
Nem	Férfi	20	ref.			20	ref.		
	Nő	11	0,934	0,411 - 2,122	0,871	11	0,831	0,368 - 1,874	0,655
Daganat lokalizációja	Hügyhólyag	24	ref.			24	ref.		
	Felső húgyúti traktus	5	1,261	0,456 - 3,489	0,655	5	0,969	0,361 - 2,602	0,95
Vonalbeliség	1L	8	ref.			8	ref.		
	2L/3L	23	0,945	0,375 - 2,385	0,905	23	1,15	0,458 - 2,885	0,766
Neoadjuváns kemoterápia	Nem	29	ref.			29	ref.		
	Igen	2	9,382	1,688 - 52,158	0,011	2	7,396	1,343 - 40,741	0,022
Radiokemoterápia	Nem	29	ref.			29	ref.		
	Igen	2	0,589	0,079 - 4,379	0,605	2	0,445	0,062 - 3,396	0,445
Sugárterápia	Nem	19	ref.			19	ref.		
	Igen	11	1,528	0,673 - 3,468	0,311	11	1,412	0,630 - 3,163	0,402
Radikális műtét	Nem	15	ref.			15	ref.		
	Igen	16	0,347	0,150 - 0,803	0,013	16	0,408	0,182 - 0,914	0,029
ECOG PS	0	18	ref.			18	ref.		
	1+	13	2,603	1,161 - 5,838	0,02	13	1,866	0,852 - 4,091	0,119
ECOG PS	0-1	28	ref.			28	ref.		
	2-3	3	4,641	1,191 - 18,086	0,027	3	3,248	0,881 - 11,976	0,077
Máj metasztázis	Nem	23	ref.			23	ref.		
	Igen	8	6,106	2,312 - 16,128	0,001	8	11,426	3,355 - 38,911	0,001
Zsigeri metasztázis	Nem	11	ref.			11	ref.		
	Igen	20	2,716	1,128 - 6,541	0,026	20	2,894	1,189 - 7,043	0,019
Csont metasztázis	Nem	26	ref.			26	ref.		
	Igen	4	5,486	1,672 - 18,001	0,005	4	5,593	1,720 - 18,184	0,004
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	23	ref.			23	ref.		
	Igen	7	0,35	0,119 - 1,030	0,057	7	0,345	0,117 - 1,014	0,053
Hemoglobin szint	< 10 g/dl	7	ref.			7	ref.		
	≥ 10 g/dl	24	0,441	0,180 - 1,080	0,073	24	0,476	0,196 - 1,157	0,101
Bellmunt rizikó faktor	0	14	ref.			14	ref.		
	1+	17	4,02	1,722 - 9,382	0,001	17	3,214	1,425 - 7,248	0,005
Bellmunt-CRP	0	5	ref.			5	ref.		
	1+	10	2,18	0,633 - 7,510	0,217	10	2,133	0,621 - 7,326	0,229
CRP határérték	<30 mg/l	9	ref.			9	ref.		
	≥30 mg/l	6	1,925	0,584 - 6,342	0,282	6	2,1	0,646 - 6,834	0,218
NLR határérték	<5	24	ref.			24	ref.		
	≥5	6	2,74	1,042 - 7,211	0,041	6	2,517	0,987 - 6,417	0,053
LDH határérték	<250 U/L	8	ref.			8	ref.		
	≥ 250 U/L	12	1,396	0,504 - 3,865	0,521	12	0,729	0,278 - 1,912	0,521
Albumin határérték	<35 g/l	1	ref.			1	ref.		
	≥ 35 g/l	18	0,252	0,028 - 2,254	0,217	18	0,582	0,073 - 4,668	0,61
eGFR határérték	<50 ml/min	12	ref.			12	ref.		
	≥ 50 ml/min	13	0,466	0,183 - 1,188	0,11	13	0,681	0,287 - 1,613	0,382
eGFR határérték	<40 ml/min	7	ref.			7	ref.		
	≥ 40 ml/min	18	0,358	0,134 - 0,957	0,041	18	0,463	0,182 - 1,180	0,107
PD_L1 pozitívítás (IC-Score)	<5	13	ref.			13	ref.		
	≥5	18	0,784	0,358 - 1,717	0,543	18	0,943	0,431 - 2,064	0,883
PD_L1 pozitívítás (CPS)	<10	17	ref.			17	ref.		
	≥10	14	1,03	0,476 - 2,231	0,94	14	1,11	0,511 - 2,409	0,793
PD_L1 pozitívítás (TPS)	<5	18	ref.			18	ref.		
	≥5	13	0,89	0,408 - 1,941	0,769	13	0,968	0,443 - 2,117	0,936

A teljes kohorsz eredményeihez hasonlóan, itt sem találtam szignifikáns összefüggést a betegek életkorával, nemével, a tumor elhelyezkedésével és a terápia vonalbeliségével (1L vagy 2L) kapcsolatban, sem az OS sem a PFS végpont esetében.

Az ECOG PS -ket megvizsgálva, mindkettő csoportosítás esetében szignifikáns összefüggést találtam a magasabb pontszámok és az OS között.

A HR értékek mutatják, hogy azok a betegek, akiknek az ECOG PS pontszáma 1 vagy annál nagyobb, 2,5-szer rosszabb várható túlélést mutatnak az ECOG PS 0 csoporthoz viszonyítva.

Hasonlóképpen azok a betegek, akiknek az ECOG PS pontszámuk 2 vagy 3, a túlélési esélyük 4,6-szor kevesebb, mint azoknak, akik ECOG PS 0-1 pontszámmal rendelkeznek.

Ebben az kohorszban nem találtam szignifikáns összefüggést a PD-L1 pozitivitás és a túlélés között.

Kapott eredményeket az 4. táblázat szemlélteti.

Végül a pembrolizumabbal kezelt betegkohorszot vizsgáltam, amely esetében 61 beteg klinikai adatai álltak a rendelkezésemre.

5. táblázat: A pembrolizumab kohorsz egyváltozós Cox-regresszió kiértékelése

Egyváltozós Cox-regresszió - Pembrolizumab

		Teljes túlélés (OS)				Progressziómentes túlélés (PFS)			
		n	HR	95% CI	p	n	HR	95% CI	p
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	≤ 68	24	ref.			24	ref.		
	> 68	37	0,458	0,244 - 0,857	0,015	37	0,392	0,207 - 0,739	0,004
Nem	Férfi	46	ref.			46	ref.		
	Nő	15	0,925	0,457 - 1,872	0,828	15	1,176	0,580 - 2,386	0,653
Daganat lokalizációja	Hügyhólyag	48	ref.			48	ref.		
	Felső húgyúti traktus	8	0,497	0,153 - 1,615	0,245	8	0,52	0,160 - 1,689	0,277
Vonalbeliség	1L	28	ref.			28	ref.		
	2L/3L	33	1,088	0,597 - 1,983	0,784	33	1,353	0,742 - 2,469	0,324
Neoadjuváns kemoterápia	Nem	56	ref.			56	ref.		
	Igen	5	0,577	0,178 - 1,875	0,361	5	0,674	0,208 - 2,183	0,511
Radiokemoterápia	Nem	54	ref.			54	ref.		
	Igen	6	2,209	0,915 - 5,336	0,078	6	1,671	0,698 - 4,002	0,249
Sugárterápia	Nem	39	ref.			39	ref.		
	Igen	21	1,368	0,741 - 2,526	0,316	21	1,25	0,677 - 2,309	0,475
Radikális műtét	Nem	27	ref.			27	ref.		
	Igen	34	0,655	0,361 - 1,189	0,164	34	0,755	0,419 - 1,358	0,347
ECOG PS	0	33	ref.			33	ref.		
	1+	25	2,004	1,095 - 3,668	0,024	25	1,653	0,904 - 3,022	0,103
ECOG PS	0-1	48	ref.			48	ref.		
	2-3	9	1,393	0,615 - 3,155	0,428	9	1,155	0,512 - 2,608	0,729
Máj metasztázis	Nem	50	ref.			50	ref.		
Zsigeri metasztázis	Igen	11	1,692	0,804 - 3,559	0,166	11	1,981	0,941 - 4,167	0,072
	Nem	35	ref.			35	ref.		
Csont metasztázis	Igen	26	1,259	0,686 - 2,309	0,457	26	1,168	0,642 - 2,127	0,611
	Nem	46	ref.			46	ref.		
Csak nyirokcsomó metasztázis	Igen	15	2,4	1,243 - 4,633	0,009	15	2,221	1,157 - 4,263	0,017
	Nem	44	ref.			44	ref.		
Hemoglobin szint	Igen	17	0,758	0,383 - 1,498	0,425	17	0,994	0,514 - 1,924	0,987
	< 10 g/dl	16	ref.			16	ref.		
Bellmunt rizikó faktor	≥ 10 g/dl	39	0,487	0,248 - 0,957	0,037	39	0,604	0,309 - 1,179	0,14
	0	18	ref.			18	ref.		
Bellmunt-CRP	1+	34	1,945	0,952 - 3,974	0,068	34	1,776	0,874 - 3,611	0,113
	0	15	ref.			15	ref.		
CRP határérték	1+	18	2,885	1,079 - 7,713	0,035	18	2,344	0,926 - 5,931	0,072
	<30 mg/l	34	ref.			34	ref.		
NLR határérték	≥30 mg/l	2	2,662	0,581 - 12,198	0,207	2	3,303	0,729 - 14,969	0,121
	<5	22	ref.			22	ref.		
LDH határérték	≥5	18	1,294	0,593 - 2,825	0,518	18	1,432	0,665 - 3,085	0,359
	<250 U/L	25	ref.			25	ref.		
Albumin határérték	>= 250 U/L	13	2,228	1,024 - 4,847	0,043	13	1,849	0,862 - 3,964	0,114
	<35 g/l	4	ref.			4	ref.		
eGFR határérték	>= 35 g/l	32	0,659	0,191 - 2,266	0,508	32	0,692	0,202 - 2,372	0,558
	<50 ml/min	20	ref.			20	ref.		
eGFR határérték	>= 50 ml/min	22	1,058	0,494 - 2,266	0,884	22	1,335	0,630 - 2,831	0,451
	<40 ml/min	10	ref.			10	ref.		
PD_L1 pozitivitás (IC-Score)	>= 40 ml/min	32	0,617	0,257 - 1,480	0,279	32	0,886	0,372 - 2,112	0,785
	<5	25	ref.			25	ref.		
PD_L1 pozitivitás (CPS)	>=5	36	0,537	0,295 - 0,977	0,042	36	0,502	0,268 - 0,939	0,031
	<10	20	ref.			20	ref.		
PD_L1 pozitivitás (TPS)	>=10	41	0,876	0,470 - 1,631	0,676	41	0,598	0,319 - 1,121	0,109
	<5	28	ref.			28	ref.		
	>=5	33	0,794	0,441 - 1,430	0,442	33	0,624	0,345 - 1,127	0,118

Szignifikáns összefüggést találtam a betegek alacsonyabb életkora és a rövidebb OS és PFS között. Nagyon érdekes, hogy azok a betegek, akik 68 évnél idősebbek voltak 40-50% -kal jobb túlélést mutattak, mint azok, akik a fiatalabb csoportba tartoztak.

Ahogy az előző kohorszban is, itt is szignifikáns összefüggést találtam az ECOG PS (0 vagy 1+) és a teljes túlélés között.

Szintén érdekes, a PD-L1 pozitivitás és az OS, valamint a PFS közötti kapcsolat. A PD-L1 pozitivitás itt is csak az immunsejteken történő IC-pontszám szerinti kiértékeléssel adott szignifikáns összefüggést, az OS ($p=0,042$), és PFS ($p=0,031$) végpontokkal (5. táblázat).

4.2.3 A klinikopatológiai paraméterek, valamint a PD-L1 IHC pozitivitás radiológiai válasszal mutatott összefüggései (χ^2 teszt)

A khi-négyzet (χ^2) teszt egy eszköz a kategorikus változók közötti összefüggések meghatározására. A megfigyelt és a várható gyakoriságok összehasonlításával segít megállapítani, hogy a várt mintától való eltérések statisztikailag szignifikánsak-e. Az alacsony khi-négyzet érték azt jelzi, hogy a megfigyelt és a várt adatok hasonlóak, ami arra utal, hogy nincs szignifikáns összefüggés a változók között, míg a magas érték azt jelzi, hogy a megfigyelt és a várt adatok szignifikánsan különböznek egymástól, ami összefüggésre utal a változók között (Rahman et al., 2025).

A kiértékelést ebben az esetben is a teljes kohorsszal kezdtem. Két radiológiai végpontot használtam DCR és ORR. A DCR esetében két csoportot különítünk el. Az egyik a progrediáló csoport (PD), a másik csoportba azok a betegek kerültek, akiknek a daganata nem növekedett vagy csökkent, esetleg eltűnt (SD/PR/CR). Megvizsgáltam, hogy a radiológiai válasz tekintetében a különböző szempontok szerint csoportosított betegek, mutattak-e szignifikáns összefüggéseket a klinikopatológiai paraméterekkel, majd a kapott eredményeket a 6. táblázat-ban összesítettem.

6. táblázat: A teljes kohorsz khi-négyzet (χ^2) kiértékelése a DCR és az ORR radiológiai végpontokra

Chi2 teszt	Betegség kontroll (DCR)						Válasz (ORR)				
		PD		SD/PR/CR		p	PD/SD		PR/CR		p
		n	%	n	%		n	%	n	%	
Nem	Férfi	29	42,0	40	58,0	0,654	41	59,4	28	40,6	0,988
	Nő	10	37,0	17	63,0		16	59,3	11	40,7	
Daganat lokalizációja	BC	36	46,8	41	53,2	0,034	50	64,9	27	35,1	0,02
	UTUC	2	15,4	11	84,6		4	30,8	9	69,2	
Radikális műtét	Igen	23	54,8	19	45,2	0,013	31	73,8	11	26,2	0,011
	Nem	16	29,6	38	70,4		26	48,1	28	51,9	
Bellmunt	0	7	19,4	29	80,6	0,001	13	36,1	23	63,9	0,001
	1+	27	55,1	22	44,9		36	73,5	13	26,5	
Bellmunt-CRP	0	4	18,2	18	81,8	0,002	8	36,4	14	63,6	0,002
	1+	17	60,7	11	39,3		22	78,6	6	21,4	
ECOG	0	17	30,9	38	69,1	0,026	27	49,1	28	50,9	0,028
	1+	21	53,8	18	46,2		28	71,8	11	28,2	
ECOG	0-1	32	38,6	51	61,4	0,192	47	56,6	36	43,4	0,155
	2-3	6	60,0	4	40,0		8	80,0	2	20,0	
Máj metasztázis	Nem	27	34,6	51	65,4	0,013	44	56,4	34	43,6	0,218
	Igen	12	66,7	6	33,3		13	72,2	5	27,8	
Zsigeri metasztázis	Nem	19	39,6	29	60,4	0,726	32	66,7	16	33,3	0,234
	Igen	19	43,2	25	56,8		24	54,5	20	45,5	
Nyirokcsomó metasztázis	Nem	17	47,2	19	52,8	0,308	24	66,7	12	33,3	0,26
	Igen	22	36,7	38	63,3		33	55,0	27	45,0	
Csont metasztázis	Nem	25	34,2	48	65,8	0,012	41	56,2	32	43,8	0,093
	Igen	12	66,7	6	33,3		14	77,8	4	22,2	
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	29	43,9	37	56,1	0,301	40	60,6	26	39,4	0,958
	Igen	8	32,0	17	68,0		15	60,0	10	40,0	
Radiokemoterápia	Nem	34	40,0	51	60,0	0,582	49	57,6	36	42,4	0,099
	Igen	4	50,0	4	50,0		7	87,5	1	12,5	
CRP	<30mg/l	14	26,9	38	73,1	0,007	24	57,1	18	42,9	0,182
	>30mg/l	8	80,0	2	20,0		8	80,0	2	20,0	
LDH	<250 U/L	13	36,1	23	63,9	0,167	21	58,3	15	41,7	0,325
	>250 U/L	13	54,2	11	45,8		17	70,8	7	29,2	
NLR	<5	17	35,4	31	64,6	0,128	24	50,0	24	50,0	0,092
	>5	13	54,2	11	45,8		17	70,8	7	29,2	
Hbg	<10 g/dl	12	57,1	9	42,9	0,07	17	81,0	4	19,0	0,017
	>10 g/dl	23	34,8	43	65,2		34	51,5	32	48,5	
Albumin	<35 g/l	4	44,4	5	55,6	0,494	6	66,7	3	33,3	0,451
	>35 g/l	16	32,7	33	67,3		26	53,1	23	46,9	
eGFR	<50 ml/min	13	40,6	19	59,4	0,774	18	56,3	14	43,8	0,976
	>50 ml/min	15	44,1	19	55,9		19	55,9	15	44,1	
eGFR	<40 ml/min	9	56,3	7	43,8	0,199	12	75,0	4	25,0	0,079
	>40 ml/min	19	38,0	31	62,0		25	50,0	25	50,0	
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	<68 éves	21	53,8	18	46,2	0,029	27	69,2	12	30,8	0,104
	>68 éves	18	31,6	39	68,4		30	52,6	27	47,4	
IEG szer	Atezo	12	41,4	17	58,6	0,877	16	55,2	13	44,8	0,536
	Pembro	23	39,7	35	60,3		36	62,1	22	37,9	
Vonalbeliség	1L	17	42,5	23	57,5	0,864	27	67,5	13	32,5	0,178
	2L	22	40,7	32	59,3		29	53,7	25	46,3	
PD-L1 pozitívitas (IC-Score)	<5	23	56,1	18	43,9	0,008	28	68,3	13	31,7	0,125
	>=5	16	29,1	39	70,9		29	52,7	26	47,3	
PD-L1 pozitívitas (CPS)	<10	20	54,1	17	45,9	0,034	24	64,9	13	35,1	0,386
	>=10	19	32,2	40	67,8		33	55,9	26	44,1	
PD-L1 pozitívitas (TPS)	<5	23	50,0	23	50,0	0,073	29	63,0	17	37,0	0,483
	>=5	16	32,0	34	68,0		28	56,0	22	44,0	

Az eredményekből látszik, hogy a Bellmunt értékeknek (Bellmunt és Bellmunt-CRP), a CRP-nek, a radikális műtétnek és máj- valamint a csonttátek jelenlétének is szignifikáns hatása van a DCR-re.

Az IC-pontszám, valamint a CPS szerinti PD-L1 pozitívitas is szignifikáns összefüggést mutatott a DCR-rel. Az ORR végpont esetében majdnem ugyanazokkal a klinikopatológiai paraméterekkel találtam szignifikáns összefüggéseket, mint a DCR esetében, kivéve a PD-L1 pozitívítást, aminél egyik pontszám esetében sem lett szignifikáns összefüggés. Ezen kívül

szignifikáns összefüggést találtam az ORR és az életkor, illetve a hemoglobin szint paramétereknél.

A kiértékelést az atezolizumab kohorsszal folytattam. A kapott eredményeket a 7. táblázat szemlélteti.

7. táblázat: Az atezolizumab kohorsz khi-négyzet (χ^2) kiértékelése a DCR és az ORR radiológiai végpontokra

Chi2 teszt		Betegség kontroll (DCR)					Válasz (ORR)				
		PD		SD/PR/CR			PD/SD		PR/CR		
		n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
Nem	Férfi	9	50,0	9	50,0	0,228	10	55,6	8	44,4	0,958
	Nő	3	27,3	8	72,7		6	54,5	5	45,5	
Daganat lokalizációja	BC	11	47,8	12	52,2	0,072	15	65,2	8	34,8	0,015
	UTUC	0	0,0	4	100,0		0	0,0	4	100,0	
Radikális műtét	Igen	2	14,3	12	85,7	0,004	4	28,6	10	71,4	0,005
	Nem	10	66,7	5	33,3		12	80,0	3	20,0	
Bellmunt	0	2	14,3	12	85,7	0,004	4	28,6	10	71,4	0,005
	1+	10	66,7	5	33,3		3	20,0	12	80,0	
Bellmunt-CRP	0	1	20,0	4	80,0	0,094	2	40,0	3	60,0	0,158
	1+	6	66,7	3	33,3		7	77,8	2	22,2	
ECOG	0	5	29,4	12	70,6	0,119	7	41,2	10	58,8	0,071
	1+	7	58,3	5	41,7		9	75,0	3	25,0	
ECOG	0-1	9	34,6	17	65,4	0,029	13	50,0	13	50,0	0,099
	2-3	3	100,0	0	0,0		3	100,0	0	0,0	
Máj metasztázis	Nem	5	22,7	17	77,3	0,001	9	40,9	13	59,1	0,006
	Igen	7	100,0	0	0,0		7	100,0	0	0,0	
Zsígeri metasztázis	Nem	3	27,3	8	72,7	0,228	6	54,5	5	45,5	0,958
	Igen	9	50,0	9	50,0		10	55,6	8	44,4	
Nyirokcsomó metasztázis	Nem	4	40,0	6	60,0	0,913	6	60,0	4	40,0	0,705
	Igen	8	42,1	11	57,9		10	52,6	9	47,4	
Csont metasztázis	Nem	8	32,0	17	68,0	0,023	12	48,0	13	52,0	0,088
	Igen	3	100,0	0	0,0		3	100,0	0	0,0	
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	10	47,6	11	52,4	0,118	12	57,1	9	42,9	0,512
	Igen	1	14,3	6	85,7		3	42,9	4	57,1	
Radiokemoterápia	Nem	11	40,7	16	59,3	0,798	14	51,9	13	48,1	0,186
	Igen	1	50,0	1	50,0		2	100,0	0	0,0	
CRP	<30mg/l	3	37,5	5	62,5	0,28	5	62,5	3	37,5	0,872
	>30mg/l	4	66,7	2	33,3		4	66,7	2	33,3	
LDH	<250 U/L	4	50,0	4	50,0	0,845	5	62,5	3	37,5	0,729
	>250 U/L	5	45,5	6	54,5		6	54,5	5	45,5	
NLR	<5	8	36,4	14	63,6	0,184	12	54,5	10	45,5	0,595
	>5	4	66,7	2	33,3		4	66,7	2	33,3	
Hbg	<10 g/dl	3	50,0	3	50,0	0,63	4	66,7	2	33,3	0,525
	>10 g/dl	9	39,1	14	60,9		12	52,2	11	47,8	
Albumin	<35 g/l	1	100,0	0	0,0	0,25	1	100,0	0	0,0	0,357
	>35 g/l	7	41,2	10	58,8		9	52,9	8	47,1	
eGFR	<50 ml/min	7	58,3	5	41,7	0,292	8	66,7	4	33,3	0,552
	>50 ml/min	4	36,4	7	63,6		6	54,5	5	45,5	
eGFR	<40 ml/min	5	71,4	2	28,6	0,134	5	71,4	2	28,6	0,493
	>40 ml/min	6	37,5	10	62,5		9	56,3	7	43,8	
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	<68 éves	6	50,0	6	50,0	0,428	8	66,7	4	33,3	0,296
	>68 éves	6	35,3	11	64,7		8	47,1	9	52,9	
Vonabteliség	1L	4	50,0	4	50,0	0,561	6	75,0	2	25,0	0,185
	2L	8	38,1	13	61,9		10	47,6	11	52,4	
PD-L1 pozitívitas (IC-Score)	<5	7	58,3	5	41,7	0,119	8	66,7	4	33,3	0,296
	>=5	5	29,4	12	70,6		8	47,1	9	52,9	
PD-L1 pozitívitas (CPS)	<10	7	43,8	9	56,3	0,774	8	50,0	8	50,0	0,534
	>=10	5	38,5	8	61,5		8	61,5	5	38,5	
PD-L1 pozitívitas (TPS)	<5	7	43,8	9	56,3	0,774	8	50,0	8	50,0	0,534
	>=5	5	38,5	8	61,5		8	61,5	5	38,5	

Jól látszik, hogy a Betegség kontroll (DCR) oszlopaiban 5 értéknek, mégpedig a radikális műtétek, a Bellmunt értékeknek (Bellmunt és Bellmunt-CRP), az ECOG -nak (0-1 vagy 2-3), és két féle áttétnek (máj és csont) van szignifikáns hatása a DCR-re. Az ORR tekintetében a válaszadók esetében a tumor felső húgyúti lokalizációja, a radikális műtétek, az alacsonyabb

Bellmunt értékek (Bellmunt és Bellmunt-CRP) és a máj áttétek hiánya mutatott szignifikáns összefüggést a kedvezőbb radiológiai válasszal.

Az utolsó kiértékelésnél a pembrolizumab kohorszot vettem figyelembe. A DCR esetében, a beteg korának és a PD-L1 pozitivitásnak (mind IC-pontszám, mind pedig CPS-pontszám szerint) van szignifikáns hatása. Az ORR esetében csak az alacsony hemoglobin (Hbg) mutatott szignifikáns összefüggést a radiológiai válasszal.

Kapott eredményeket a 8. táblázat szemlélteti.

8. táblázat: A pembrolizumab kohorsz khi-négyzet (χ^2) kiértékelése a Betegség kontrollra és Válaszadókra nézve

Chi2 teszt		Betegség kontroll (DCR)					Válasz (ORR)				
		PD n	%	SD/PR/CR n	%	p	PD/SD n	%	PR/CR n	%	p
Nem	Férfi	16	36,4	28	63,6	0,364	26	59,1	18	40,9	0,407
	Nő	7	50,0	7	50,0		10	71,4	4	28,6	
Daganat lokalizációja	BC	21	45,7	25	54,3	0,276	30	65,2	16	34,8	0,411
	UTUC	2	25,0	6	75,0		4	50,0	4	50,0	
Radikális műtét	Igen	11	34,4	21	65,6	0,362	18	56,3	14	43,8	0,311
	Nem	12	46,2	14	53,8		18	69,2	8	30,8	
Bellmunt	0	5	26,3	14	73,7	0,146	9	47,4	10	52,6	0,131
	1+	15	46,9	17	53,1		22	68,8	10	31,3	
Bellmunt-CRP	0	3	20,0	12	80,0	0,055	6	40,0	9	60,0	0,136
	1+	9	52,9	8	47,1		13	76,5	4	23,5	
ECOG	0	11	33,3	22	66,7	0,275	18	54,5	15	45,5	0,258
	1+	11	47,8	12	52,2		16	69,6	7	30,4	
ECOG	0-1	19	39,6	29	60,4	0,869	29	60,4	19	39,6	0,575
	2-3	3	42,9	4	57,1		5	71,4	2	28,6	
Máj metasztázis	Nem	19	39,6	29	60,4	0,98	31	64,6	17	35,4	0,387
	Igen	4	40,0	6	60,0		5	50,0	5	50,0	
Zsigeri metasztázis	Nem	14	42,4	19	57,6	0,62	23	69,7	10	30,3	0,169
	Igen	9	36,0	16	64,0		13	52,0	12	48,0	
Nyirokcsomó metasztázis	Nem	10	43,5	13	56,5	0,629	15	65,2	8	34,8	0,689
	Igen	13	37,1	22	62,9		21	60,0	14	40,0	
Csont metasztázis	Nem	15	34,1	29	65,9	0,125	26	59,1	18	40,9	0,407
	Igen	8	57,1	6	42,9		10	71,4	4	28,6	
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	17	39,5	26	60,5	0,975	26	60,5	17	39,5	0,67
	Igen	6	40,0	9	60,0		10	66,7	5	33,3	
Radiokemoterápia	Nem	20	39,2	31	60,8	0,611	31	60,8	20	39,2	0,279
	Igen	3	50,0	3	50,0		5	83,3	1	16,7	
CRP	<30mg/l	11	34,4	21	65,6	0,064	19	59,4	13	40,6	0,251
	>30mg/l	2	100,0	0	0,0		2	100,0	0	0,0	
LDH	<250 U/L	8	33,3	16	66,7	0,151	15	62,5	9	37,5	0,201
	>250 U/L	7	58,3	5	41,7		10	83,3	2	16,7	
NLR	<5	8	36,4	14	63,6	0,501	11	50,0	11	50,0	0,195
	>5	8	47,1	9	52,9		12	70,6	5	29,4	
Hbg	<10 g/dl	9	60,0	6	40,0	0,057	13	86,7	2	13,3	0,021
	>10 g/dl	12	31,6	26	68,4		20	52,6	18	47,4	
Albumin	<35 g/l	1	33,3	2	66,7	0,849	3	100,0	0	0,0	0,117
	>35 g/l	9	28,1	23	71,9		17	53,1	15	46,9	
eGFR	<50 ml/min	6	31,6	13	68,4	0,187	10	52,6	9	47,4	0,554
	>50 ml/min	11	52,4	10	47,6		13	61,9	8	38,1	
eGFR	<40 ml/min	4	44,4	5	55,6	0,893	7	77,8	2	22,2	0,162
	>40 ml/min	13	41,9	18	58,1		16	51,6	15	48,4	
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	<68 éves	13	56,5	10	43,5	0,033	17	73,9	6	26,1	0,132
	>68 éves	10	28,6	25	71,4		19	54,3	16	45,7	
Vonalbeliség	1L	11	40,7	16	59,3	0,875	19	70,4	8	29,6	0,224
	2L	12	38,7	19	61,3		17	54,8	14	45,2	
PD-L1 pozitívitas (IC-Score)	<5	13	56,5	10	43,5	0,033	16	69,6	7	30,4	0,34
	>=5	10	28,6	25	71,4		20	57,1	15	42,9	
PD-L1 pozitívitas (CPS)	<10	11	61,1	7	38,9	0,025	14	77,8	4	22,2	0,098
	>=10	12	30,0	28	70,0		22	55,0	18	45,0	
PD-L1 pozitívitas (TPS)	<5	13	52,0	12	48,0	0,094	18	72,0	7	28,0	0,175
	>=5	10	30,3	23	69,7		18	54,5	15	45,5	

4.2.4 A PD-L1 immunhisztokémiai eredmények és a klinikopatológiai paraméterek közötti összefüggések

A PD-L1 IHC pozitívitas klinikopatológiai paraméterekkel mutatott összefüggéseinek meghatározásához szintén a Khi-négyzet tesztet alkalmaztam.

Összevettem a három pontrendszer (IC, CPS, TPS) szerinti PD-L1 pozitivitást a klinikopatológiai paraméterekkel. A teljes kohorsz esetében az alacsonyabb LDH és NLR, a magasabb albumin szintek és a csont metasztázisok hiánya szignifikáns összefüggést mutatott az IC-pontszám szerinti PD-L1 pozitivitással. Ezek közül az alacsonyabb LDH szintek szignifikáns összefüggést mutattak a CPS-pontszám szerinti PD-L1 pozitivitással is. A TPS-pontszám szerinti PD-L1 pozitivitás nem mutatott összefüggést semelyik vizsgált klinikopatológiai paraméterrel sem (9. táblázat).

9. táblázat: A teljes kohorsz PD-L1 pozitivitása és klinikopatológiai paramétereinek összefüggése

Chi2 teszt	PD-L1 pozitívítás (IC-Score)					PD-L1 pozitívítás (CPS)					PD-L1 pozitívítás (TPS)					
	igen n	%	nem n	%	p	igen n	%	nem n	%	p	igen n	%	nem n	%	p	
Nem																
	Férfi	40	0,54	34	45,9	0,29	46	0,62	28	37,8	0,515	36	0,49	38	51,4	0,779
	Nő	19	0,66	10	34,5		16	0,55	13	44,8		15	0,52	14	48,3	
Daganat lokalizációja	BC	49	0,60	33	40,2	0,749	52	0,63	30	36,6	0,654	43	0,52	39	47,6	0,507
	UTUC	9	0,64	5	35,7		8	0,57	6	42,9		6	0,43	8	57,1	
Radikális műtét	Igen	28	0,62	17	37,8	0,372	33	0,57	25	43,1	0,438	24	0,41	34	58,6	0,061
	Nem	27	0,47	31	53,4		29	0,64	16	35,6		27	0,60	18	40,0	
Bellmunt	0	22	0,61	14	38,9	0,672	23	0,64	13	36,1	0,609	19	0,53	17	47,2	0,865
	1+	30	0,57	23	43,4		31	0,58	22	41,5		27	0,51	26	49,1	
Bellmunt-CRP	0	13	0,59	9	40,9	0,516	16	0,73	6	27,3	0,035	12	0,55	10	45,5	0,299
	1+	15	0,50	15	50,0		13	0,43	17	56,7		12	0,40	18	60,0	
ECOG	0	36	0,62	22	37,9	0,333	36	0,62	22	37,9	0,62	29	0,50	29	50,0	0,814
	1+	22	0,52	20	47,6		24	0,57	18	42,9		20	0,48	22	52,4	
ECOG	0-1	52	0,60	35	40,2	0,52	51	0,59	36	41,4	0,594	40	0,46	47	54,0	0,179
	2-3	6	0,50	6	50,0		8	0,67	4	33,3		8	0,67	4	33,3	
Máj metasztázis	Nem	48	0,59	34	41,5	0,489	50	0,61	32	39,0	0,936	42	0,51	40	48,8	0,618
	Igen	10	0,50	10	50,0		12	0,60	8	40,0		9	0,45	11	55,0	
Zsigeri metasztázis	Nem	27	0,54	23	46,0	0,394	28	0,56	22	44,0	0,386	24	0,48	26	52,0	0,686
	Igen	30	0,63	18	37,5		31	0,65	17	35,4		25	0,52	23	47,9	
Nyirokcsomó metasztázis	Nem	19	0,50	19	50,0	0,253	23	0,61	15	39,5	0,958	21	0,55	17	44,7	0,372
	Igen	40	0,62	25	38,5		39	0,60	26	40,0		30	0,46	35	53,8	
Csont metasztázis	Nem	51	0,65	27	34,6	0,014	48	0,62	30	38,5	0,349	40	0,51	38	48,7	0,368
	Igen	7	0,35	13	65,0		10	0,50	10	50,0		8	0,40	12	60,0	
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	41	0,58	30	42,3	0,639	42	0,59	29	40,8	0,993	35	0,49	36	50,7	0,919
	Igen	17	0,63	10	37,0		16	0,59	11	40,7		13	0,48	14	51,9	
Radiokemoterápia	Nem	55	0,60	37	40,2	0,589	53	0,58	39	42,4	0,337	43	0,47	49	53,3	0,392
	Igen	4	0,50	4	50,0		6	0,75	2	25,0		5	0,63	3	37,5	
CRP	<30mg/l	25	0,56	20	44,4	0,373	27	0,60	18	40,0	0,249	22	0,49	23	51,1	0,611
	>30mg/l	4	0,40	6	60,0		4	0,40	6	60,0		4	0,40	6	60,0	
LDH	<250 U/L	23	0,62	14	37,8	0,023	26	0,70	11	29,7	0,008	21	0,57	16	43,2	0,119
	>250 U/L	9	0,33	18	66,7		10	0,37	17	63,0		10	0,37	17	63,0	
NLR	<5	38	0,73	14	26,9	0,002	33	0,63	19	36,5	0,337	28	0,54	24	46,2	0,418
	>5	9	0,36	16	64,0		13	0,52	12	48,0		11	0,44	14	56,0	
Hbg	<10 g/dl	13	0,54	11	45,8	0,691	13	0,54	11	45,8	0,434	12	0,50	12	50,0	0,804
	>10 g/dl	40	0,59	28	41,2		43	0,63	25	36,8		36	0,53	32	47,1	
Albumin	<35 g/l	2	0,20	8	80,0	0,01	5	0,50	5	50,0	0,276	4	0,40	6	60,0	0,244
	>35 g/l	32	0,64	18	36,0		34	0,68	16	32,0		30	0,60	20	40,0	
eGFR	<50 ml/min	20	0,61	13	39,4	0,922	19	0,58	14	42,4	0,873	16	0,48	17	51,5	0,989
	>50 ml/min	22	0,59	15	40,5		22	0,59	15	40,5		18	0,49	19	51,4	
eGFR	<40 ml/min	8	0,47	9	52,9	0,211	7	0,41	10	58,8	0,094	5	0,29	12	70,6	0,069
	>40 ml/min	34	0,64	19	35,8		34	0,64	19	35,8		29	0,55	24	45,3	
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	<68 éves	24	0,59	17	41,5	0,834	25	0,61	16	39,0	0,895	19	0,46	22	53,7	0,6
	>68 éves	35	0,56	27	43,5		37	0,60	25	40,3		32	0,52	30	48,4	
IEG szer	Atezo	18	0,58	13	41,9	0,93	14	0,45	17	54,8	0,041	13	0,42	18	58,1	0,27
	Pembro	36	0,59	25	41,0		41	0,67	20	32,8		33	0,54	28	45,9	

A kiértékelést az atezolizumab kezelést kapó alcsoporttal folytattam, mely esetében 31 beteg klinikai adatai álltak rendelkezésemre. Ebben az esetben, csak két paraméter, az NLR és a Bellmunt-pontszám mutatott szignifikáns összefüggést az IC-pontszám szerinti PD-L1 pozitivitással, míg a CPS és TPS szerinti kiértékelés szerinti PD-L1 expresszió nem mutatott összefüggést egyik paraméterrel sem (10. táblázat).

10. táblázat: Az atezolizumab kohorsz PD-L1 pozitivitása és klinikopatológiai paramétereinek összefüggése

Chi2 teszt	PD-L1 pozitívitas (IC-Score)					PD-L1 pozitívitas (CPS)					PD-L1 pozitívitas (TPS)					
	no n	%	yes n	%	p	no n	%	yes n	%	p	no n	%	yes n	%	p	
Nem	Férfi	8	40,0	12	60,0	0,768	10	50,0	10	50,0	0,465	11	55,0	9	45,0	0,641
	Nő	5	45,5	6	54,5		7	63,6	4	36,4		7	63,6	4	36,4	
Daganat lokalizációja	BC	9	37,5	15	62,5	0,917	11	45,8	13	54,2	0,164	12	50,0	12	50,0	0,22
	UTUC	2	40,0	3	60,0		4	80,0	1	20,0		4	80,0	1	20,0	
Radikális műtét	Igen	6	37,5	10	62,5	0,605	8	50,0	8	50,0	0,576	9	56,3	7	43,8	0,833
	Nem	7	46,7	8	53,3		9	60,0	6	40,0		9	60,0	6	40,0	
Bellmunt	0	3	21,4	11	78,6	0,036	7	50,0	7	50,0	0,623	7	50,0	7	50,0	0,409
	1+	10	58,8	7	41,2		10	58,8	7	41,2		11	64,7	6	35,3	
Bellmunt-CRP	0	1	20,0	4	80,0	0,143	2	40,0	3	60,0	0,264	2	40,0	3	60,0	0,264
	1+	6	60,0	4	40,0		7	70,0	3	30,0		7	70,0	3	30,0	
ECOG	0	5	27,8	13	72,2	0,06	8	44,4	10	55,6	0,171	9	50,0	9	50,0	0,284
	1+	8	61,5	5	38,5		9	69,2	4	30,8		9	69,2	4	30,8	
ECOG	0-1	11	39,3	17	60,7	0,361	15	53,6	13	46,4	0,665	16	57,1	12	42,9	0,751
	2-3	2	66,7	1	33,3		2	66,7	1	33,3		2	66,7	1	33,3	
Máj metasztázis	Nem	8	34,8	15	65,2	0,171	13	56,5	10	43,5	0,75	13	56,5	10	43,5	0,768
	Igen	5	62,5	3	37,5		4	50,0	4	50,0		5	62,5	3	37,5	
Zsigeri metasztázis	Nem	5	45,5	6	54,5	0,768	5	45,5	6	54,5	0,436	5	45,5	6	54,5	0,291
	Igen	8	40,0	12	60,0		12	60,0	8	40,0		13	65,0	7	35,0	
Nyirokcsomó metasztázis	Nem	5	41,7	7	58,3	0,981	6	50,0	6	50,0	0,667	7	58,3	5	41,7	0,981
	Igen	8	42,1	11	57,9		11	57,9	8	42,1		11	57,9	8	42,1	
Csont metasztázis	Nem	9	34,6	17	65,4	0,125	14	53,8	12	46,2	0,427	14	53,8	12	46,2	0,079
	Igen	3	75,0	1	25,0		3	75,0	1	25,0		4	100,0	0	0,0	
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	11	47,8	12	52,2	0,113	15	65,2	8	34,8	0,087	16	69,6	7	30,4	0,053
	Igen	1	14,3	6	85,7		2	28,6	5	71,4		2	28,6	5	71,4	
Radiokemoterápia	Nem	11	37,9	18	62,1	0,085	15	51,7	14	48,3	0,185	16	55,2	13	44,8	0,214
	Igen	2	100,0	0	0,0		2	100,0	0	0,0		2	100,0	0	0,0	
CRP	<30mg/l	4	44,4	5	55,6	0,833	5	55,6	4	44,4	0,667	5	55,6	4	44,4	0,667
	>30mg/l	3	50,0	3	50,0		4	66,7	2	33,3		4	66,7	2	33,3	
LDH	<250 U/L	2	25,0	6	75,0	0,142	4	50,0	4	50,0	0,456	4	50,0	4	50,0	0,456
	>250 U/L	7	58,3	5	41,7		8	66,7	4	33,3		8	66,7	4	33,3	
NLR	<5	8	33,3	16	66,7	0,027	11	45,8	13	54,2	0,1	12	50,0	12	50,0	0,141
	>5	5	83,3	1	16,7		5	83,3	1	16,7		5	83,3	1	16,7	
Hbg	<10 g/dl	3	42,9	4	57,1	0,955	3	42,9	4	57,1	0,469	4	57,1	3	42,9	0,955
	>10 g/dl	10	41,7	14	58,3		14	58,3	10	41,7		14	58,3	10	41,7	
Albumin	<35 g/l	1	100,0	0	0,0	0,179	1	100,0	0	0,0	0,33	1	100,0	0	0,0	0,381
	>35 g/l	6	33,3	12	66,7		9	50,0	9	50,0		10	55,6	8	44,4	
eGFR	<50 ml/min	5	41,7	7	58,3	0,821	7	58,3	5	41,7	0,821	7	58,3	5	41,7	0,87
	>50 ml/min	6	46,2	7	53,8		7	53,8	6	46,2		8	61,5	5	38,5	
eGFR	<40 ml/min	4	57,1	3	42,9	0,409	5	71,4	2	28,6	0,332	5	71,4	2	28,6	0,467
	>40 ml/min	7	38,9	11	61,1		9	50,0	9	50,0		10	55,6	8	44,4	
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	<68 éves	5	38,5	8	61,5	0,739	7	53,8	6	46,2	0,925	7	53,8	6	46,2	0,686
	>68 éves	8	44,4	10	55,6		10	55,6	8	44,4		11	61,1	7	38,9	

Végül a pembrolizumab alcsoportot vettem figyelembe, amelynél 61 beteg klinikai adatai álltak rendelkezésemre. Az 11. táblázatban látható, hogy az LDH -nak és az NLR -nek van szignifikáns hatása az IC-pontszám szerinti PD-L1 pozitívításra. A CPS szerinti PD-L1 pozitívítással két paraméter; a zsigeri áttétek és a hemoglobin szintek (Hbg) mutattak szignifikáns összefüggést, míg a harmadik, TPS szerinti kiértékelés esetében a PD-L1 pozitívítás csak egy paraméterrel, a radikális műtét korábbi elvégzésével mutatott összefüggést (11. táblázat).

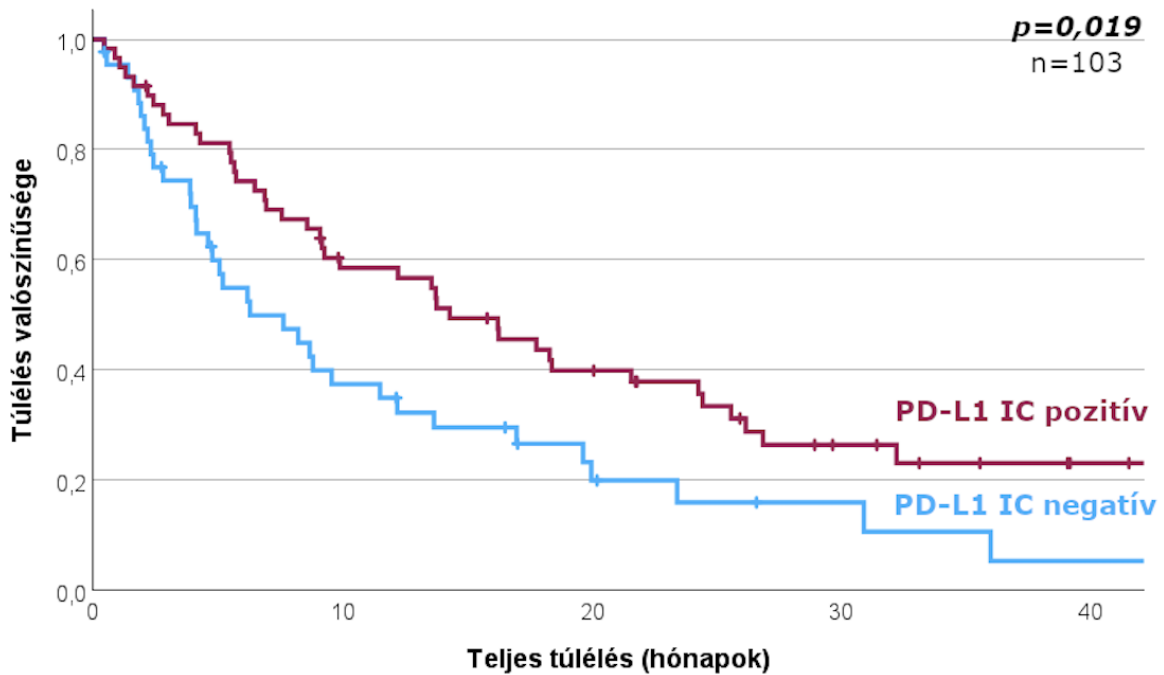
11. táblázat: A pembrolizumab kohorsz PD-L1 pozitivitása és klinikopatológiai paramétereinek összefüggése

Chi2 teszt		PD-L1 pozitívitas (IC-Score)					PD-L1 pozitívitas (CPS)					PD-L1 pozitívitas (TPS)				
		no n	%	yes n	%	p	no n	%	yes n	%	p	no n	%	yes n	%	p
Nem	Férfi	21	45,7	25	54,3	0,194	15	32,6	31	67,4	0,959	22	47,8	24	52,2	0,597
	Nő	4	26,7	11	73,3		5	33,3	10	66,7		6	40,0	9	60,0	
Daganat lokalizációja	BC	18	37,5	30	62,5	1	15	31,3	33	68,8	0,722	21	43,8	27	56,3	0,742
	UTUC	3	37,5	5	62,5		2	25,0	6	75,0		4	50,0	4	50,0	
Radikális műtét	Igen	16	47,1	18	52,9	0,279	14	41,2	20	58,8	0,117	20	58,8	14	41,2	0,023
	Nem	9	33,3	18	66,7		6	22,2	21	77,8		8	29,6	19	70,4	
Bellmunt	0	9	47,4	10	52,6	0,316	5	26,3	14	73,7	0,598	8	42,1	11	57,9	0,982
	1+	11	33,3	22	66,7		11	33,3	22	66,7		14	42,4	19	57,6	
Bellmunt-CRP	0	7	46,7	8	53,3	0,653	4	26,7	11	73,3	0,172	7	46,7	8	53,3	0,611
	1+	7	38,9	11	61,1		9	50,0	9	50,0		10	55,6	8	44,4	
ECOG	0	13	39,4	20	60,6	0,963	12	36,4	21	63,6	0,502	17	51,5	16	48,5	0,384
	1+	10	40,0	15	60,0		7	28,0	18	72,0		10	40,0	15	60,0	
ECOG	0-1	18	37,5	30	62,5	0,695	17	35,4	31	64,6	0,441	25	52,1	23	47,9	0,1
	2-3	4	44,4	5	55,6		2	22,2	7	77,8		2	22,2	7	77,8	
Máj metasztázis	Nem	21	42,0	29	58,0	0,731	16	32,0	34	68,0	0,78	22	44,0	28	56,0	0,525
	Igen	4	36,4	7	63,6		4	36,4	7	63,6		6	54,5	5	45,5	
Zsigeri metasztázis	Nem	16	45,7	19	54,3	0,383	16	45,7	19	54,3	0,013	19	54,3	16	45,7	0,127
	Igen	9	34,6	17	65,4		4	15,4	22	84,6		9	34,6	17	65,4	
Nyirokcsomó metasztázis	Nem	12	52,2	11	47,8	0,167	8	34,8	15	65,2	0,796	8	34,8	15	65,2	0,175
	Igen	13	34,2	25	65,8		12	31,6	26	68,4		20	52,6	18	47,4	
Csont metasztázis	Nem	16	34,8	30	65,2	0,085	14	30,4	32	69,6	0,493	21	45,7	25	54,3	0,945
	Igen	9	60,0	6	40,0		6	40,0	9	60,0		7	46,7	8	53,3	
Csak nyirokcsomó metasztázis	Nem	18	40,9	26	59,1	0,985	12	27,3	32	72,7	0,14	17	38,6	27	61,4	0,067
	Igen	7	41,2	10	58,8		8	47,1	9	52,9		11	64,7	6	35,3	
Radiokemoterápia	Nem	22	40,7	32	59,3	0,725	20	37,0	34	63,0	0,068	27	50,0	27	50,0	0,121
	Igen	2	33,3	4	66,7		0	0,0	6	100,0		1	16,7	5	83,3	
CRP	<30mg/l	15	44,1	19	55,9	0,871	13	38,2	21	61,8	0,74	17	50,0	17	50,0	1
	>30mg/l	1	50,0	1	50,0		1	50,0	1	50,0		1	50,0	1	50,0	
LDH	<250 U/L	9	36,0	16	64,0	0,017	6	24,0	19	76,0	0,066	10	40,0	15	60,0	0,415
	>250 U/L	10	76,9	3	23,1		7	53,8	6	46,2		7	53,8	6	46,2	
NLR	<5	3	13,6	19	86,4	0,005	6	27,3	16	72,7	0,677	9	40,9	13	59,1	0,822
	>5	10	55,6	8	44,4		6	33,3	12	66,7		8	44,4	10	55,6	
Hbg	<10 g/dl	8	50,0	8	50,0	0,332	8	50,0	8	50,0	0,05	8	50,0	8	50,0	0,431
	>10 g/dl	14	35,9	25	64,1		9	23,1	30	76,9		15	38,5	24	61,5	
Albumin	<35 g/l	3	75,0	1	25,0	0,151	2	50,0	2	50,0	0,221	2	50,0	2	50,0	0,453
	>35 g/l	12	37,5	20	62,5		7	21,9	25	78,1		10	31,3	22	68,8	
eGFR	<50 ml/min	7	35,0	13	65,0	0,927	6	30,0	14	70,0	0,66	9	45,0	11	55,0	0,976
	>50 ml/min	8	36,4	14	63,6		8	36,4	14	63,6		10	45,5	12	54,5	
eGFR	<40 ml/min	5	50,0	5	50,0	0,28	5	50,0	5	50,0	0,2	7	70,0	3	30,0	0,071
	>40 ml/min	10	31,3	22	68,8		9	28,1	23	71,9		12	37,5	20	62,5	
Életkor az IEG kezelés kezdetekor	<68 éves	10	43,5	13	56,5	0,758	7	30,4	16	69,6	0,761	11	47,8	12	52,2	0,814
	>68 éves	15	39,5	23	60,5		13	34,2	25	65,8		17	44,7	21	55,3	

4.2.5 Kaplan-Meier túlélési görbék

Az értékelés további lépéseként Kaplan-Meier (KM) görbét alkalmaztam a különböző csoportok közötti esetlegesen eltérő túlélési idő szemléltetésére. Az x tengelyen az IEG kezelés óta eltelt időt látjuk hónapokban, az y tengelyen pedig az adott csoportban túlélő betegek aránya van feltüntetve. A KM görbe a PD-L1 IC-pontszám szerinti expresszió alapján két csoport túlélését mutatja: az IC-pozitív betegeket bordó, az IC-negatív betegeket kék vonal jelöli. A függőleges "+" jelek (cenzorálás) az egyes csoportokhoz tartozó cenzorált eseteket jelölik, vagyis azon betegeket, akik az adatgyűjtés lezárásának idejében életben voltak, esetleg valamilyen okból megszakadt a követésük.

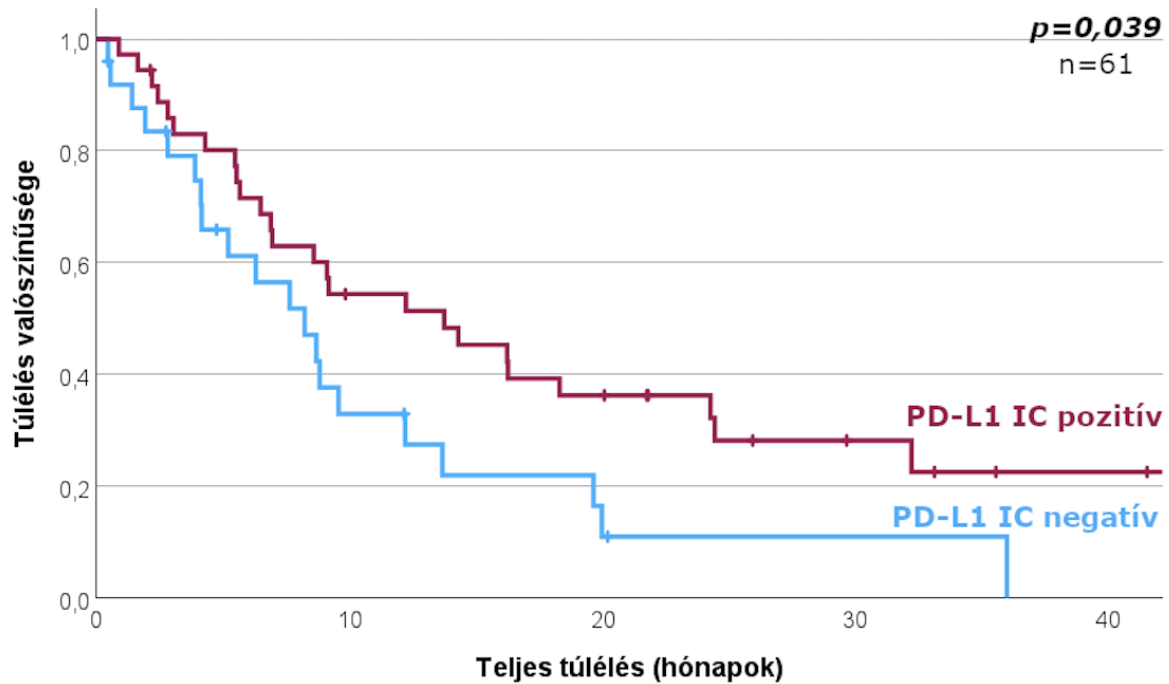
A 3. ábrán a teljes kohorsz IC-pontszám szerinti PD-L1 pozitív és PD-L1 negatív betegcsoportok túlélési görbéit ábrázoltam. Az összesen 103 beteg adatait tartalmazó görbe alapján látható, hogy a PD-L1 pozitív betegek túlélése szignifikánsan hosszabb volt ($p=0,019$).



3. ábra: Kaplan-Meier görbék a teljes túlélés a szemléltetésére, a teljes kohorszon belül IC-pontszám szerinti PD-L1 expresszió szerint elválasztva

A túlélési görbék közötti különbség jól látható: az IC-pontszám pozitív csoportban (bordó vonal) a túlélés jelentősen kedvezőbb, mint az IC-pontszám negatív csoportban (kék vonal). Már az első 10 hónapon belül is szétválnak a görbék, és ez a különbség a követési idő végéig fennmarad. Az IC-pontszám negatív betegek túlélési görbéje meredekebben csökken, ami arra utal, hogy ebben a csoportban a halálozás gyorsabban következik be. Ezzel szemben az IC-pontszám pozitív betegek több betegnél hosszútávú túlélés is megfigyelhető volt, akár 40 hónap feletti időtartamban is.

A 4. ábrán a pembrolizumab kohorsz PD-L1 expresszió (IC-pontszám) szerinti túléléseit látjuk. Ebben az esetben 61 beteg adatait vizsgáltam meg, és itt is azt találtam, hogy a magasabb IC-pontszám a hosszabb túléléssel korrelált ($p=0,039$).



4. ábra: Kaplan-Meier görbék a teljes túlélés a szemléltetésére, a pembrolizumab kohorszon belül IC-pontszám szerinti PD-L1 expresszió alapján elválasztva

Mint az előző esetben is, úgy itt is a két csoport túlélési görbéje között jól látható különbség figyelhető meg. Az IC-pontszám pozitív (bordó) csoportban a túlélés hosszabb és egyenletesebben csökken, míg az IC-pontszám negatív (kék) csoportban meredekebb a túlélési görbe lefutása, amely gyorsabb elhalálozási rátát mutat. Az IC-pontszám pozitív betegek körében a túlélési arány még 40 hónapnál is jelentős, míg az IC-pontszám negatív csoportban 20 hónapot követően már alig van életben maradt beteg.

A dolgozatban az atezolizumabra vonatkozó Kaplan–Meier túlélési görbe bemutatásától eltekintettem, mivel a rendelkezésre álló esetek száma nem érte el azt a statisztikai minimumot, amely megbízható és értékelhető görbe ábrázolását tenné lehetővé.

4.2.6 A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat szenzitivitása, specificitása, pozitív prediktív értéke (PPV) és negatív prediktív értéke (NPV) az IEG terápia hatékonyságára nézve

A diagnosztikai tesztek pontosságának alapvető statisztikai mutatói a szenzitivitás (érzékenység), a specificitás (pontosság), a pozitív prediktív érték (PPV), valamint a negatív prediktív érték (NPV). Ezek a mutatók segítenek megítélni, hogy az adott vizsgálat mennyire alkalmas klinikai alkalmazásra. A szenzitivitás azt jelzi, hogy a teszt milyen arányban képes helyesen azonosítani a valóban pozitív eseteket, míg a specificitás arra utal, hogy mennyire képes kizárni a valóban negatív eseteket. A PPV annak valószínűségét mutatja meg, hogy egy pozitív teszteredmény valóban terápiás válaszra képes beteget jelöl, míg az NPV annak valószínűsége, hogy egy negatív teszteredmény valóban nem reagáló beteget jelez előre (Shreffler et al., 2023).

A négy statisztikai mutatót a 12. táblázat segítségével tudjuk kiszámolni.

12. táblázat: Diagnosztikai tesztelés pontossági táblázata

(Forrás: <http9>)

		ISMERT FELTÉTEL (GOLD STANDARD)		
		Igaz	Hamis	
Teszt feltétel	Igaz	Valós pozitív (VP)	Álpozitív (ÁP)	→ Pozitív prediktív érték (PPÉ)
	Hamis	Álnegatív (VP)	Valós negatív (VN)	→ Negatív prediktív érték (NPÉ)
		Szenzitivitás	Specificitás	Pontosság

A következő képletek alapján:

$$1) \quad \text{Szenzitivitás} = \frac{\text{Valós pozitív}}{\text{Valós pozitív} + \text{Álnegatív}}$$

$$2) \quad \text{Specifitás} = \frac{\text{Valós negatív}}{\text{Valós negatív} + \text{Álpozitív}}$$

$$3) \quad \text{PPV} = \frac{\text{Valós pozitív}}{\text{Valós pozitív} + \text{Álpozitív}}$$

$$4) \quad \text{NPV} = \frac{\text{Valós negatív}}{\text{Valós negatív} + \text{Álnegatív}}$$

Az IHC-alapú PD-L1 értékelés esetében ezek a mutatók különösen fontos szerepet játszanak, mivel a diagnosztikus teszt jelenleg fontos klinikai döntések alapját képezi. A PD-L1 expresszió mértéke azonban nem minden esetben mutat egyértelmű összefüggést az IEG kezelésre adott klinikai válasszal; előfordul ugyanis, hogy negatív teszteredmény mellett is pozitív klinikai válasz tapasztalható. Amennyiben a terápiás döntést kizárólag az IHC teszt eredményei alapján határozzuk meg, akkor olyan betegektől vonjuk meg az IEG kezelést, akik hatékonyan kezelhetők lennének immunterápiával.

A PD-L1 IHC teszt statisztikai jellemzőinek alapos elemzése elengedhetetlenül fontos a módszer klinikai hasznosságának egy adott betegpopulációban történő megítélésében. A következőkben a fenti statisztikai mutatók segítségével értékelem a PD-L1 IHC teszt alkalmazhatóságát.

Az értékek kiszámításához a 4.2.3. fejezet -ben található táblázatokat használtam, amelyek a PD-L1 IHC pozitivitás radiológiai válasszal mutatott összefüggéseit mutatják be. Az értékek kiszámításához mindhárom kohorszban lévő táblázatok utolsó három sorát használtam, ahol a PD-L1 pozitivitás IC-pontszám, TPS és CPS értékei esetében külön-külön számoltam.

A 12. táblázat -ot az általunk vizsgált végpont paraméterekre változtattam és a 13. táblázat -ban, illetve a 14. táblázat -ban foglaltam össze.

13. táblázat A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat pontossági paraméterei a radiológiai válasz előrejelzésében DCR szerint

		Betegség kontroll (DCR)	
		PD (rosszul reagál)	SD/PR/CR (jól reagál)
PD-L1 pozitívitas	PD-L1 - IHC < 5	Valós negatív	Hamis negatív
	PD-L1 + IHC ≥ 5	Hamis pozitív	Valós pozitív

14. táblázat A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat pontossági paraméterei a radiológiai válasz előrejelzésében ORR szerint

		Válaszadók (ORR)	
		PD/SD (rosszul reagál)	PR/CR (jól reagál)
PD-L1 pozitívitas	PD-L1 - IHC < 5	Valós negatív	Hamis negatív
	PD-L1 + IHC ≥ 5	Hamis pozitív	Valós pozitív

Az eredményeket, a három különböző kohorszra a 15-17. táblázatok mutatják be:

15. táblázat: A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat statisztikai pontossági mutatói a teljes kohorszban két radiológiai végpontra (DCR és ORR) nézve

Teljes kohorsz		Betegség kontroll (DCR)	Válaszadók (ORR)
IC-Pontszám	Szenzitivitás	0,68	0,67
	Specifititás	0,59	0,49
	PPV	0,71	0,47
	NPV	0,56	0,68
CPS	Szenzitivitás	0,70	0,67
	Specifititás	0,51	0,54
	PPV	0,68	0,44
	NPV	0,54	0,65
TPS	Szenzitivitás	0,60	0,56
	Specifititás	0,59	0,44
	PPV	0,68	0,44
	NPV	0,50	0,63

16. táblázat A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat statisztikai pontossági mutatói az atezolizumab kohorszban két radiológiai végpontra (DCR és ORR) nézve

Atezolizumab		Betegség kontroll (DCR)	Válaszadók (ORR)
IC-Pontszám	Szenzitivitás	0,71	0,69
	Specifititás	0,58	0,50
	PPV	0,71	0,53
	NPV	0,58	0,67
CPS	Szenzitivitás	0,47	0,39
	Specifititás	0,58	0,50
	PPV	0,62	0,39
	NPV	0,44	0,50
TPS	Szenzitivitás	0,47	0,39
	Specifititás	0,58	0,50
	PPV	0,62	0,39
	NPV	0,44	0,50

17. táblázat: A PD-L1 immunhisztokémiai vizsgálat statisztikai pontossági mutatói a pembrolizumab kohorszban két radiológiai végpontra (DCR és ORR) nézve

Pembrolizumab		Betegség kontroll (DCR)	Válaszadók (ORR)
IC-Pontszám	Szenzitivitás	0,71	0,68
	Specifititás	0,57	0,44
	PPV	0,71	0,43
	NPV	0,57	0,70
CPS	Szenzitivitás	0,80	0,82
	Specifititás	0,48	0,50
	PPV	0,70	0,45
	NPV	0,61	0,78
TPS	Szenzitivitás	0,66	0,68
	Specifititás	0,58	0,50
	PPV	0,70	0,45
	NPV	0,52	0,72

A teljes kohorsz esetében a betegség kontrollra (DCR) nézve a CPS pontrendszer szerinti értékelés mutatja a legmagasabb szenzitivitást, míg a legmagasabb PPV értéket az IC-pontszám (0,71). Ez azt jelenti, hogy az IC-pontszám szerint értékelt IHC-teszt jól azonosítja azokat a betegeket, akik pozitív PD-L1 expressziót mutatnak és a kezelésre is jól reagálnak. Specifititás szempontjából a TPS és IC-pontszám értékei azonosak (0,59) és egyben magasabbak, mint a CPS esetében, így e két pontrendszer jobban zárja ki a hamis pozitív eseteket, mint a CPS.

A radiológiai válaszra (ORR) nézve az IC-pontszám nyújtja a legkiegyensúlyozottabb teljesítményt. Kielégítő szenzitivitással (0,67) és a legjobb NPV -vel (0,68) rendelkezik, tehát jobban kizárja a nem válaszolókat. A magas NPV azért fontos, mert ez azt jelenti, ha valakinek negatív a tesztje, jó eséllyel valóban nem fog reagálni kezelésre, ezzel kizárva azokat a betegeket, akik negatívnak lettek besorolva pedig jól reagálnának a kezelésre, így elvesze a hatékony kezelés lehetőségétől. A specifitások alacsonyok, különösen a TPS esetében (0,44), vagyis magas a hamis pozitív arány, ezzel azt jelezve a tesztek kevésbé megbízhatóak abban, hogy ki nem fog jól reagálni. A PPV értékek mindhárom esetben alacsonyok, ami azt mutatja, hogy egyik pontrendszer sem azonosítja megbízhatóan azokat, akik biztosan reagálni fognak a terápiára.

Az atezolizumab kohorsz esetében a következőket találtam: A DCR esetében az IC-pontszám kiemelkedik: mind a szenzitivitás (0,71), mind a PPV (0,71) és NPV (0,58) értékek

magasabbak, mint a másik két pontrendszer esetén. A specificitás mindenhol azonos (0,58), így a hamis pozitív arány nem differenciál az értékelési pontrendszerek között. A TPS és CPS mutatói teljesen azonosak, vagyis ebben az alcsoportban hasonló teljesítményt nyújtanak, de még mindig gyengébbek, mint az IC-pontszám.

Az ORR-re is hasonló eredményeket kaptam, miszerint az IC-pontszám egyértelműen felülmúlja a CPS és TPS módszereket a magasabb szenzitivitással (0,69) és a magasabb NPV-vel (0,67). A PPV értékek összességében alacsonyak, még az IC-pontszám esetén is (0,53), ami a korábbiakhoz hasonlóan szintén azt jelzi, hogy ez esetben sem tudjuk megbízhatóan azonosítani azokat, akik biztosan válaszolni fognak a terápiára.

A pembrolizumabbal kezelt szubkohorsz esetében a DCR -t megvizsgálva, azt találtam, hogy a CPS mutatja a legmagasabb szenzitivitást (0,80) és a legmagasabb NPV-t (0,61). Az IC-pontszám PPV-je 0,71, ami enyhén jobb, mint a másik kettő pontrendszeré (0,70), míg specificitásban a TPS (0,58) a jobb értéket mutató értékelési rendszer.

Az ORR végpont esetében, a CPS szenzitivitása bizonyult ez esetben is a legmagasabbnak (0,82). Az NPV esetében is a CPS értéke a legjobb (0,78). A specificitásnál a CPS és TPS (0,50) mutatnak kicsivel jobb értéket, mint az IC-pontszám (0,44), de ezek még így is alacsonynak bizonyulnak. A PPV érték sajnos mindhárom pontrendszer esetében alacsony (0,43–0,45).

4.2.7 A PD-L1 IHC és a CD274 gén expresszió összefüggései

A PD-L1 IHC-vel meghatározott fehérje expresszió és a NanoString technikával meghatározott mRNS (*CD274*) génexpresszió értékeit összehasonlítva erős korrelációt találtunk a *CD274* mRNS szintjei és a PD-L1 IHC pontszámok között. A TPS és CPS pontszámok esetében a TPS Pearson korrelációs koefficiense, $r=0,642$, $p<0,001$ volt míg a CPS esetében, $r=0,597$, $p<0,001$. Az IC-pontszám nem mutatott szignifikáns összefüggést ($p=0,959$) a génexpresszióval.

Mann-Whitney U teszttel szignifikáns összefüggést találtunk a PD-L1 IHC-pozitivitás és a *CD274* génexpressziós szintje között mindhárom érték esetében: A TPS és CPS pontrendszerek esetében a szignifikanciaszint $p<0,001$ volt, míg az IC-pontszám esetében $p=0,049$.

A *CD274* génexpressziója Mann-Whitney U teszttel értékelve nem mutatott szignifikáns összefüggést a radiológiai válasszal ($p=0,589$ az ORR-re és $p=0,259$ a DCR -re) vagy a túléléssel ($p=0,744$). Bár a *CD274* génexpresszió tesztelése valamivel alacsonyabb érzékenységi értékeket mutatott, a specificitás és a prediktív értékek hasonlóak voltak a PD-L1 IHC teszttel összehasonlítva.

5 Következtetések és javaslatok

A PD-L1 IHC vizsgálattal meghatározott szöveti expressziója az egyik leggyakrabban kutatott IEG-prediktív biomarker UC-ban. A klinikai vizsgálatok erősen eltérő eredményei azonban arra utalnak, hogy a PD-L1 IHC pontszám önmagában nem megbízható faktor az IEG terápia hatékonyságának előrejelzésére. A reprodukálhatóság hiányát részben az is magyarázza, hogy különböző ellenanyagokat és pontrendszereket alkalmaznak a PD-L1 pozitivitás meghatározásakor: míg az atezolizumab használata a Ventana SP142 ellenanyaggal végzett vizsgálathoz és az immunsejt- (IC) alapú kiértékeléshez kötött, addig a pembrolizumab a Dako 22C3 ellenanyaghoz és a kombinált pozitív pontszámhoz (CPS) kapcsolódik (Paliogiannis et al., 2024). Emellett a PD-L1 expresszió átmeneti és heterogén lehet, amelyet a daganat és annak mikrokörnyezete közötti különböző molekuláris folyamatok befolyásolnak (Zerdes et al., 2018). A PD-L1 és a túlélési mutatók közötti kapcsolatot vizsgáló tanulmányok ellentmondásossága egyaránt fakadhat technikai nehézségekből és a PD-L1 dinamikus szabályozásából. A PD-L1 IHC teszt IEG-prediktív markerként történő kizárólagos alkalmazásának egyik legjelentősebb korlátja, hogy a PD-L1-negatív beteg egy része is jól reagál az IEG kezelésre. Így a PD-L1 prediktív értékét a nagy klinikai vizsgálatok sem tudták egyértelműen megerősíteni.

Az atezolizumab esetén a validált diagnosztikai antitest a Ventana SP142, amelyet az IC-pontszám alapján értékelnek. Az IMvigor210 vizsgálatban bár kimutatták, hogy a magasabb IC-pontszám ($\geq 5\%$) szignifikánsan jobb klinikai kimenettel társult: magasabb ORR és DCR, valamint hosszabb OS volt megfigyelhető ezekben a betegcsoportban, ezeket az eredményeket az IMvigor211 study eredményei nem erősítették meg (Balar et al., 2017).

A pembrolizumab esetében a diagnosztikai antitest a Dako 22C3, melyet a CPS módszer alapján értékelnek. A KEYNOTE-052 vizsgálatban egyértelműen igazolódott, hogy a magasabb CPS (≥ 10) csoportba tartozó betegek körében szignifikánsan jobb volt az ORR és az OS pembrolizumab kezelést követően, azonban a KEYNOTE-045 vizsgálat eredményei ellentmondónak bizonyultak (Powles et al., 2021).

Az általunk vizsgált „real-life” kohorszban, a PD-L1 expresszió értékelésére használt három különböző IHC kiértékelés közül, kizárólag az IC-pontszám mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést az OS-sel (HR: 0,584; 95% CI: 0,371 – 0,920; $p = 0,020$), míg a másik két kiértékeléssel meghatározott PD-L1 pozitivitás nem mutatott szignifikáns összefüggést a kedvezőbb túléléssel. Bár vizsgálatunkban az IHC festéshez Dako 22C3

antitestet használtunk, mely mind a tumorsejtek mind az immunsejtek felszínén található PD-L1 molekulákat erősen köti, mégsem a kombinált pontszám (CPS) bizonyult a legmegfelelőbb értékelési rendszernek, hanem az IC-pontszám alapján végzett eredmények mutattak szignifikáns kapcsolatot a vizsgált végpontokkal. Ez az eredmény kiemeli ezen pontrendszer prognosztikus értékét az IEG terápiában részesülő UC betegek körében és arra utal, hogy az immunsejteken meghatározott PD-L1 pozitivitás terápiás szempontból jelentősebb lehet, mint a tumorsejtek felszínén detektált PD-L1 expresszió. Mindemellett arra következtethetünk, hogy a PD-L1 IHC értékelési rendszerének egységesítése esetén érdemes lehet először az IC-pontrendszer alkalmazott ellenanyagtól független prognosztikus értékét vizsgálni. Az egyes kezelési alcsoportokban külön vizsgálva a PD-L1 IHC prognosztikus értékét, a pembrolizumab esetében szintén az IC-pontszám szerinti kiértékelés mutatkozott prognosztikusnak (HR: 0,537; 95% CI: 0,295 – 0,977; $p = 0,042$), míg a másik két értékelés (CPS, TPS) gyengébb eredményeket produkált. Az atezolizumab csoportban egyik pontrendszer sem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést a teljes túléléssel (OS), amit magyarázhat az is, hogy ebben a csoportban mindössze 31 beteg adatait tudtuk vizsgálni.

A radiológiai válaszok tekintetében az immunsejteken értékelt pozitivitás (IC) mind a teljes kohorszban, mind pedig a pembrolizumab alkohorszban szignifikáns összefüggést mutatott a betegség kontroll aránnyal (DCR), rámutatva arra, hogy a PD-L1 IHC radiológiai szempontból is prediktív értékkel bír és ebben az esetben is az IC kiértékelés felülmúlja a tumorsejtek felszínén értékelt TPS pozitivitást. Ugyanakkor a DCR végponttal a kombinált pontszám a CPS is szignifikáns összefüggést mutatott, ugyanakkor ez a prediktív érték gyengébb volt, mint az IC értékeléssel talált összefüggés. Az ORR szerinti radiológiai választ egyik IHC kiértékelési móddal sem lehetett szignifikánsan előrejelezni, ami arra utal, hogy az IC szerint kiértékelte PD-L1 IHC ugyan az OS -sel mutatott összefüggés alapján prognosztikus és a DCR- rel való összefüggése alapján prediktív értékkel is bír, ugyanakkor ezen összefüggések korlátozottak és az ORR szerint meghatározott radiológiai válaszra nem terjednek ki.

A fentiek miatt indokolt a PD-L1 IHC vizsgálatok prediktív értékének alaposabb statisztikai vizsgálata, annak érdekében, hogy a mindennapi klinikai alkalmazásuk a megfelelő kontextusban történjen. A diagnosztikai tesztek pontosságának alapvető statisztikai mutatói a szenzitivitás, specificitás, PPV és NPV eredményei alapján a következőkre jutottam:

A teljes kohorszra nézve a PD-L1 értékelési módszerek összehasonlítása alapján az IC-pontszám bizonyult a legkiegyensúlyozottabb teljesítményű értékelési rendszernek mind a DCR, mind pedig az ORR szerinti válaszadók azonosítása szempontjából. Ugyanakkor a

tumorsejtek PD-L1 expresszióját megadó TPS pontszám teljesítménye összességében elmaradt a másik két módszerétől.

Az NPV értékek alapján megállapítható, hogy egyik PD-L1 értékelési módszer sem alkalmas arra, hogy nagy biztonsággal kizárja a rosszul reagáló betegeket a negatív teszteredmény esetén. Ebben a tekintetben az IC-pontszám szerinti kiértékeléssel lehetett a legmagasabb NPV-értéket elérni (0,68), de még ezzel a módszerrel is a kezelésből kizárt betegek 32%-a mutatott volna radiológiai választ. Ez az eredmény azt mutatja, hogy PD-L1 IHC önmagában nem alkalmas arra, hogy a klinikai rutinban teljes bizonyossággal azonosítsa az IEG kezelésre nem reagáló betegeket.

A PD-L1 expresszió vizsgálata és annak prognosztikai, valamint prediktív szerepének értékelése régóta a kutatások középpontjában áll. Az elmúlt évek során számos nemzetközi vizsgálat foglalkozott a PD-L1 IHC jelentőségével, különösen húgyhólyagrákos betegek esetében, akik IEG terápiában részesültek. Számos tanulmány IEG kezelésben nem részesülő betegeket vizsgálva arra a megállapításra jutott, hogy a tumorsejtekben észlelt magas PD-L1 expresszió kedvezőtlen prognózissal, míg az immunsejtekben lévő expresszió jobb kimenetellel társul (Zhong et al., 2021). Mindazonáltal a PD-L1, mint biomarker szerepe továbbra is vitatott, mivel a klinikai vizsgálatok eredményei erősen ellentmondásosak. Egy 2024-es kutatásban arra a következtetésre jutottak, hogy a PD-L1 pozitivitás összefüggést mutatott az IEG terápiára adott jobb radiológiai válasszal (ORR), a teljes túléléssel (OS), és a progresszió-mentes túléléssel (PFS) (Maiorano et al., 2024).

Eddig nem állt rendelkezésre valós klinikai környezetből származó „real-world” adat a PD-L1 IHC vizsgálat prediktív teljesítményéről húgyhólyagdaganatos betegpopulációban, az itt bemutatott eredmények ilyen tekintetben teljes mértékben újnak tekinthetők.

Egy nemrégiben megjelent meta-analízis eredményei alapján a PD-L1 IHC pozitív prediktív értéke (PPV) 0,34-nek bizonyult, ami azt jelenti, hogy a PD-L1-pozitív esetek jelentős többsége nem reagált a terápiára. Ugyanakkor a negatív prediktív érték (NPV), is csak korlátozottan bizonyult megbízhatónak (0,84). A tanulmány másik érdekes megállapítása az volt, hogy a PD-L1 IHC diagnosztikai teljesítménye nem éri el a multiplex IHC (mIHC/IF) szintjét, amely lényegesen magasabb szenzitivitással (~83%) és specificitással (~89%) bír. Ez arra utalhat, hogy a PD-L1 IHC önmagában alkalmazva csak részben informatív biomarker, amelyet érdemes lehet kombinálni egyéb molekuláris vizsgálatokkal a pontosabb eredmények érdekében (Shi et al., 2023). Az előbb említett meta-analízis eredményei összevethetők az általam vizsgált real-world kohorszban végzett mérésekkel, ahol a PD-L1 IHC pozitív prediktív értéke (PPV) összességében jobb eredményekkel szolgált, mint a negatív prediktív érték (NPV).

Ettől függetlenül viszont, az én értékeim hasonlóak voltak a meta-analízis által kapott eredményekhez, mivel a PPV értékeim 0,39-0,71 között mozogtak, míg az NPV értékeim 0,44-0,78 között.

Ezen kívül, a PD-L1 gén szintű expressziója (*CD274* expresszió) nem bizonyult prediktív biomarkernek sem a radiológiai válasz (ORR, DCR), sem a túlélés szempontjából, mivel egyik végponttal sem találtunk statisztikailag szignifikáns összefüggést. Ez alapján kijelenthető, hogy a *CD274* mRNS szint önmagában nem elegendő a terápiás válasz vagy a prognózis előrejelzésére húgyhólyagrákos betegek esetében, így kizárólagos alkalmazása prediktív célokra nem javasolt.

A PD-L1 fehérje és az azt kódoló mRNS (*CD274* génexpresszió) szintje közötti összefüggések viszont megerősítik, hogy a *CD274* gén expressziós szintje és a PD-L1 fehérje IHC kimutatása között szoros korreláció áll fenn, különösen a TPS és CPS pontozási rendszerek esetében. Ugyanakkor az IC-pontszám esetében nem mutatkozott szignifikáns összefüggés ($p = 0,959$). Ezt magyarázhatja az, hogy a génexpresszió (GE) vizsgálata esetén nem tudunk különbséget tenni a tumorsejtek és az immunsejtek GE-je között és mivel a mintában a tumorsejtek száma általában meghaladja az immunsejtek számát, ezért nem meglepő, hogy a GE inkább a TPS-pontszámmal mutatott összefüggést, ami viszont az összes IHC kiértékelési módszer közül a leggyengébb prognosztikus és IEG prediktív eredményeket adta. Ezek az eredmények tehát összhangban vannak egymással és azt hangsúlyozzák, hogy az immunsejtek felszínén mért PD-L1 expresszió fontosabb az IEG terápia szempontjából, mint a tumorsejtek PD-L1 termelése.

Eredményeink összességében arra utalnak, hogy bár a PD-L1 expresszió szintje bizonyos esetekben képes lehet előrejelezni terápiára adott kedvezőbb választ, azonban nem alkalmas arra, hogy pontosan meghatározza, kinél várható komplett vagy részleges remisszió. Ezek a megfigyelések rávilágítanak arra, hogy a különböző PD-L1 értékelési módszerek prediktív értéke eltérhet attól függően, hogy mely klinikai végpontot vizsgáljuk, és hogy az immunterápiás válasz olyan összetett biológiai háttérrel bír, mely nem kizárólag PD-L1 expresszió alapul.

6 Összefoglalás

A daganatos megbetegedések világszerte egyre növekvő kihívást jelentenek az egészségügy számára. Különösen igaz ez a húgyhólyagrák esetében, amely a húgyutak leggyakoribb rosszindulatú daganata, és gyakran csak előrehaladott stádiumban kerül felfedezésre. Az elmúlt évtizedekben a kezelési lehetőségek jelentős fejlődésen mentek keresztül: a hagyományos sebészi és kemoterápiás eljárások mellett napjainkra az immunterápiák, különösen az IEG szerek kerültek előtérbe. E szerek alkalmazása azonban csak a betegek körülbelül egynegyedében jár egyértelmű klinikai előnnyel, ezért szükség van megbízható prediktív biomarkerekre, amelyek segíthetnek az immunterápiára leginkább alkalmas betegek azonosításában.

A szakdolgozatomban végzett kutatás célja az volt, hogy feltárjam a PD-L1 szöveti expresszió és a klinikopatológiai, valamint radiológiai paraméterek közötti összefüggéseket előrehaladott vagy áttétes UC -ban szenvedő betegek körében. A vizsgálat retrospektív, multicentrikus módon történt több centrumból származó minták (n=103) és klinikai adatok felhasználásával. A PD-L1 expresszió szövettani értékelése során háromféle pontozási rendszert alkalmaztunk a PD-L1 expresszió lokalizációja szerint meghatároztunk egy a tumor sejtekre specifikus TPS pontszámot, egy a tumorsejteket infiltráló immunsejtekre jellemző IC-pontszámot, illetve a két lokalizáció kombinációjából kalkulált CPS-pontszámot. Az értékeket IHC vizsgálat során, FFPE szövetmintákból határoztuk meg. A PD-L1 pozitivitás határértékeit az érvényes nemzetközi ajánlások szerint TPS $\geq 5\%$, CPS ≥ 10 és IC $\geq 5\%$ értékeknél határoztuk meg.

A statisztikai elemzés során a teljes betegkohorsz mellett az atezolizumabbal, illetve a pembrolizumabbal kezelt betegek alcsoportjait külön is értékeltem, túlélési (OS, PFS) és radiológiai végpontok (DCR, ORR) alapján, Kaplan–Meier túlélésanalízissel, Cox-regressziós univariáns elemzéssel, valamint khi-négyzet (χ^2) teszttel.

A különböző IHC kiértékelési módszerek közül az IC-pontszámmal sikerült szignifikáns prognosztikus összefüggést kimutatnom, illetve a terápiára adott radiológiai válasszal (DCR) az IC-pontszám és a CPS kiértékelés mutatott szignifikáns összefüggést. A TPS kiértékelés sem a radiológiai, sem pedig a túlélési végpontokkal nem mutatott összefüggést. A génexpressziós szinten meghatározott PD-L1 (*CD274*) expresszió a TPS és CPS IHC kiértékeléssel mutatott összefüggést, ami arra utal, hogy ezzel a módszerrel főleg a tumorsejtek PD-L1 (*CD274*)

expresszióját lehet kimutatni. Ezzel összhangban a génexpressziós szinten meghatározott PD-L1 (*CD274*) szint nem mutatott összefüggést egyik klinikai végponttal sem.

A klinikopatológiai jellemzők elemzése során számos paraméter (például májástét, csontástét, Bellmunt-pontszám, ECOG státusz, CRP, NLR, LDH) mutatott szignifikáns kapcsolatot a túléléssel és a radiológiai válasszal.

Összességében eredményeim alátámasztják, hogy a PD-L1 IHC pozitivitás, különösen az IC-pontszám szerinti értékelés prediktív és prognosztikus jelentőséggel bír IEG kezelt UC betegekben. Azonban az IHC önmagában a túlságosan alacsony NPV értéke miatt nem elegendő az IEG terápiára adott válasz pontos előrejelzésére, ezért további kutatások szükségesek a komplex biomarker profilok, kombinált prediktív modellek létrehozásához. Kutatásom egyike az első vizsgálatoknak, amely a PD-L1 IHC meghatározás prediktív szerepét elemzi real-life kohorszon, valós klinikai környezetben, húgyhólyagrákos betegek körében, ezzel hozzájárulva a biomarker alapú, személyre szabott terápiás döntéshozatal fejlődéséhez.

7 Irodalomjegyzék

Abdul Rahman, H. – Noraidi, A. A. – Hj Khalid, A. N. – Mohamad-Adam, A. Z. – Zahari, N. H. – Tuning, N. E. (2025): Practical guide to calculate sample size for chi-square test in biomedical research. *BMC Medical Research Methodology*, 25, Article 144. DOI: 10.1186/s12874-025-02584-4

Abidoeye, O. – Jain, P. – Singh, P. (2025): Lines of Therapy for Locally Advanced/Metastatic Urothelial Carcinoma: The New Paradigm. *JCO Oncology Practice*, OP2400758. DOI: 10.1200/OP.24.00758

Ali, U. – Arora, S. – Bansal, P. – Borghaei, H. – Boumber, Y. – Edelman, M. J. – Kubiak, M. – Lesh, R. W. – Velichinskii, R. (2019): Existing and Emerging Biomarkers for Immune Checkpoint Immunotherapy in Solid Tumors. *Advances in Therapy*, 36(10), p. 2638–2678. DOI: 10.1007/s12325-019-01051-z

Balar, A. V. – Castellano, D. – O'Donnell, P. H. – Grivas, P. – Vuky, J. – Powles, T. – Plimack, E. R. – Hahn, N. M. – de Wit, R. – Pang, L. – Savage, M. J. – Perini, R. F. – Keefe, S. M. – Bajorin, D. – Bellmunt, J. (2017): First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 18(11), p. 1483–1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30516-2

Bellmunt, J. – Choueiri, T. K. – Fougerey, R. – Schutz, F. A. B. – Salhi, Y. – Winkvist, E. – Culine, S. – von der Maase, H. – Vaughn, D. J. – Rosenberg, J. E. (2010): Prognostic factors in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract experiencing treatment failure with platinum-containing regimens. *Journal of Clinical Oncology*, 28(11), p. 1850–1855. DOI: 10.1200/JCO.2009.25.4599

Bradburn, M. J. – Clark, T. G. – Love, S. B. – Altman, D. G. (2003): Survival Analysis Part II: Multivariate data analysis – an introduction to concepts and methods. *British Journal of Cancer*, 89, p. 431–436. DOI: 10.1038/sj.bjc.6601119

Chaudhry, G.-e-S. – Akim, A. M. – Sung, Y. Y. – Tengku Muhammad, T. S. (2022): Cancer and apoptosis. *Methods in Molecular Biology*, 2543, p. 191–210. DOI: 10.1007/978-1-0716-2553-8_16

de Wit, R. – Vaughn, D. J. – Fradet, Y. – Fong, L. – Climent, M. A. – Necchi, A. – Petrylak, D. P. – Gerritsen, W. R. – Gurney, H. – Quinn, D. I. – Culine, S. – Sternberg, C. N. – Bajorin, D. F. – Choueiri, T. K. – Xu, J. – Imai, K. – Homet Moreno, B. – Bellmunt, J. – Lee, J.-L. (2024): Impact of Prior Chemotherapy on Response to Second-line Pembrolizumab in Urothelial Cancer: Exploratory Analysis of the Phase 3 KEYNOTE-045 Trial. *European Urology*. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.08.005

Eisenhauer, E. A. – Therasse, P. – Bogaerts, J. – Schwartz, L. H. – Sargent, D. – Ford, R. – Dancey, J. – Arbuck, S. – Gwyther, S. – Mooney, M. – Rubinstein, L. – Shankar, L. – Dodd, L. – Kaplan, R. – Lacombe, D. – Verweij, J. (2009): New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal of Cancer*, 45, p. 228–247. DOI: 10.1016/j.ejca.2008.10.026

Erber, R. – Arndt Hartmann, A. (2020): Understanding PD-L1 Testing in Breast Cancer: A Practical Approach. *Breast Care (Basel)*, 15(5), p. 481–490. DOI: 10.1159/000510812

Evans, H. – O'Sullivan, B. – Hughes, F. – Charles, K. – Robertson, L. – Tanriere, P. – Diaz-Cano, S. (2022): PD-L1 Testing in Urothelial Carcinoma: Analysis of a Series of 1401 Cases Using Both the 22C3 and SP142 Assays. *Pathology & Oncology Research*, 28, Article 1610260. DOI: 10.1007/s12253-022-01006-3

Fradet, Y. – Bellmunt, J. – Vaughn, D. J. – Lee, J. L. – Fong, L. – Vogelzang, N. J. – Climent, M. A. – Petrylak, D. P. – Choueiri, T. K. – Necchi, A. – Gerritsen, W. – Gurney, H. – Quinn, D. I. – Culine, S. – Sternberg, C. N. – Nam, K. – Frenkl, T. L. – Perini, R. F. – de Wit, R. – Bajorin, D. F. (2019): Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Annals of Oncology*, 30(6), p. 970–976. DOI: 10.1093/annonc/mdz104

Fridman, W.-H. – Petitprez, F. – Meylan, M. – de Reyniès, A. – Sautès-Fridman, C. (2020): The Tumor Microenvironment in the Response to Immune Checkpoint Blockade Therapies. *Frontiers in Immunology*, 11, Paper 784, 8 p. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00784

Galsky, M. D. – Arranz, J. Á. – Bamias, A. – Davis, I. D. – De Santis, M. – Kikuchi, E. – Garcia-Del-Muro, X. – De Giorgi, U. – Mencinger, M. – Izumi, K. – Panni, S. – Gumus, M. – Özgüroğlu, M. – Kalebasty, A. R. – Park, S. H. – Alekseev, B. – Schutz, F. A. – Li, J.-R. – Ye, D. – Vogelzang, N. J. – Bernhard, S. – Tayama, D. – Mariathasan, S. – Mecke, A. – Thåström, A. C. – Grande, E. – IMvigor130 Study Group (2020): Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *The Lancet*, 395(10236), p. 1547–1557. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30230-0

Galsky, M. D. – Guan, X. – Rishipathak, D. – Rapaport, A. S. – Shehata, H. M. – Banchemereau, R. – Yuen, K. – Varfolomeev, E. – Hu, R. – Han, C.-J. – Li, H. – Liang, Y. – Vucic, D. – Wang, L. – Zhu, J. – Yu, H. – Herbst, R. H. – Hajaj, E. – Kiner, E. – Bamias, A. – De Santis, M. – Davis, I. D. – Arranz, J. Á. – Kikuchi, E. – Bernhard, S. – Williams, P. – Lee, C. – Mellman, I. – Sanjabi, S. – Johnston, R. – Black, P. C. – Grande, E. – Mariathasan, S. (2024): Immunomodulatory effects and improved outcomes with cisplatin- versus carboplatin-based chemotherapy plus atezolizumab in urothelial cancer. *Cell Reports Medicine*, 5(2), Article 101393. DOI: 10.1016/j.xcrm.2024.101393

Guo, Z. S. (2018): The 2018 Nobel Prize in medicine goes to cancer immunotherapy. *BMC Cancer*, 18(1), Article 1086, 1–6 p. DOI: 10.1186/s12885-018-5020-3

Halaseh, A. S. – Halaseh, S. – Alali, Y. – Ashour, M. E. – Alharayzah, J. M. (2022): A Review of the Etiology and Epidemiology of Bladder Cancer: All You Need To Know. *Cureus*, 14(7), e27330. DOI: 10.7759/cureus.27330

http1: *Magyar Patológusok Társasága Molekuláris Patológiai Szekciója (N. a.): Immunellenőrzőpont-gátló kezelések prediktív markere-PD-L1 immunhisztokémia.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: https://pathology.hu/wp-content/uploads/oldsite/MPT_molekularis_szekcio_fin2.pdf

http2: *Semmelweis Egyetem Urológiai Klinika (2014): Húgyhólyag daganat.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://semmelweis.hu/urologia/2014/09/05/hugyholyag-daganat/>

http3: *American Cancer Society (N. a.): Bladder Cancer Overview.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://www.cancer.org/content/dam/CRC/PDF/Public/8557.00.pdf>

http4: *National Cancer Institute (N. a.): Bladder Cancer Treatment (PDQ®)–Health Professional Version.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://www.cancer.gov/types/bladder/hp/bladder-treatment-pdq>

http5: *CG Oncology (N. a.): Risk Stratification and Staging of Bladder Cancer.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://cgoncology.com/science/>

http6: *Cancer Research UK (N. a.): Bladder cancer: types, stages & grades.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/bladder-cancer/types-stages-grades/stages>

http7: *Uro-web Guidelines (N. a.): Muscle-invasive and metastatic bladder cancer guidelines.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://uroweb.org/guidelines/muscle-invasive-and-metastatic-bladder-cancer>

http8: *ResearchGate (2020): Calculation of TPS and CPS – schematic image of tumor specimen stained for PD-L1.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: https://www.researchgate.net/figure/Calculation-of-TPS-and-CPS-Schematic-image-of-tumor-specimen-stained-for-PD-L1-Tumor_fig1_343453876

http9: *PharmaOnline (N. a.): Önellenőrző gyorsesztek – diagnosztika a beteg kezében.* Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://pharmaonline.hu/cikk/onellenorzo-gyorsesztek-diagnosztika-a-beteg-kezeben>

Kondo, T. (2021): Current status and future outlook for patient-derived cancer models from a rare cancer research perspective. *Cancer Science*, 112(3), p. 953–961. DOI: 10.1111/cas.14669

Lin, X. – Kang, K. – Chen, P. – Zeng, Z. – Li, G. – Xiong, W. – Yi, M. – Xiang, B. (2024): Regulatory mechanisms of PD-1/PD-L1 in cancers. *Molecular Cancer*, 23(1), Paper 108. DOI: 10.1186/s12943-024-02023-w

Lotz, G. – Smuk, G. – Kocsmár, É. – Kocsmár, I. – Tímár, J. (2019): A programozott sejthalál fehérje 1 (PD-1) – programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) gátlás prediktív diagnosztikája. *Magyar Onkológia*, 63, p. 183–191. Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: https://pathology.hu/wp-content/uploads/oldsite/MPT_molekularis_szekcio_fin2.pdf

Maiorano, B. A. – Di Maio, M. – Cerbone, L. – Maiello, E. – Procopio, G. – Roviello, G. – MeetURO Group (2024): Significance of PD-L1 in Metastatic Urothelial Carcinoma Treated With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, 7(3), e241215. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2024.1215

Necchi, A. – Coleman, J. – Zamagni, C. – Park, S. H. – Fong, L. – Vogelzang, N. J. – Grivas, P. – Raggi, D. – Houede, N. – Kang, Y. K. (2017): Atezolizumab in platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: post-progression outcomes from the phase II IMvigor210 study. *Annals of Oncology*, 28(12), p. 3044–3050. DOI: 10.1016/j.annonc.2017.09.004

O'Donnell, P. H. – Loriot, Y. – Csozsi, T. – Matsubara, N. – Shin, S. J. – Park, S. H. – Atduev, V. – Gumus, M. – Karaca, S. B. – Grivas, P. – de Wit, R. – Castellano, D. E. – Powles, T. – Vuky, J. – Zhao, Y. – Franco, S. – Homet Moreno, B. – O'Hara, K. – Okpara, C. E. – Żołnierek, J. – Siefker-Radtke, A. O. (2024): Efficacy and safety of pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma deemed potentially ineligible for platinum-containing chemotherapy: Post hoc analysis of KEYNOTE-052 and LEAP-011. *Cancer*, 131(1), e35601. DOI: 10.1002/encr.35601

Paliogiannis, P. – Lobrano, R. – Bella, M. A. – Fara, A. – Uras, M. G. – Pinna, M. A. – Tedde, A. – Madonia, M. – Zinellu, A. – Cossu, A. (2024): PD-L1 immunohistochemical expression in bladder urothelial cancer with SP263, SP142 and 22C3 antibodies: A comparative study. *Annals of Diagnostic Pathology*, 69, 152267. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2024.152267

Papież, M. A. – Krzyściak, W. (2021): Biological Therapies in the Treatment of Cancer – Update and New Directions. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21), 11694. DOI: 10.3390/ijms222111694

Rosenberg, J. E. – Hoffman-Censits, J. – Powles, T. – van der Heijden, M. S. – Balar, A. V. – Necchi, A. – Dawson, N. – O'Donnell, P. H. – Balmanoukian, A. – Loriot, Y. – Srinivas, S. – Retz, M. M. – Grivas, P. – Joseph, R. W. – Galsky, M. D. – Fleming, M. T. – Petrylak, D. P. – Perez-Gracia, J. L. – Burris, H. A. – Castellano, D. – Canil, C. – Bellmunt, J. – Bajorin, D. – Nickles, D. – Bourgon, R. – Frampton, G. M. – Cui, N. – Mariathasan, S. – Abidoye, O. – Fine, G. D. – Dreicer, R. (2016): Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based

chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet*, 387(10031), p. 1909–1920. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00561-4

Saginala, K. – Barsouk, A. – Aluru, J. S. – Rawla, P. – Padala, S. A. – Barsouk, A. (2020): Epidemiology of Bladder Cancer. *Medical Sciences (Basel)*, 8(1), p. 15. DOI: 10.3390/medsci8010015

Shi, H. – Zhang, W. – Zhang, L. – Zheng, Y. – Dong, T. (2023): Comparison of different predictive biomarker testing assays for PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors response: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Immunology*, 14, 1265202. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1265202

Shreffler, J. – Huecker, M. R. (2023): Diagnostic Testing Accuracy: Sensitivity, Specificity, Predictive Values and Likelihood Ratios. *NCBI Bookshelf*. Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557491/>

Steinberg, G. D. – DeCastro, J. – Patel, A. R. (2024): Bladder Cancer Treatment Protocols. *Medscape*. Letöltés dátuma: 2025.10.08. forrás: URL: <https://emedicine.medscape.com/article/2002096-overview?form=fpf>

Suzman, D. L. – Agrawal, S. – Ning, Y. – Maher, V. E. – Fernandes, L. L. – Karuri, S. (2018): FDA Approval Summary: Atezolizumab or Pembrolizumab for the Treatment of Patients with Advanced Urothelial Carcinoma Ineligible for Cisplatin-Containing Chemotherapy. *The Oncologist*, 24(4), p. 563–569. DOI: 10.1634/theoncologist.2018-0296

Szarvas, T. – Szabados, B. – Valikovics, A. – Riesz, P. – Horváth, A. – Szalontai, J. – Szűcs, M. – Nyirády, P. (2024): Bővülő távlatok a metasztatikus húgyhólyagrák kezelésében. *Klinikai Onkológia*, 11(1), p. 77–86. DOI: 10.1556/klinonk.2024.11.1.77

Van der Heijden, M. S. – Sonpavde, G. – Powles, T. – Necchi, A. – Burotto, M. – Schenker, M. – Sade, J. P. – Bamias, A. – Beuzeboc, P. – Bedke, J. – Oldenburg, J. – Chatta, G. – Ürün, Y. – Ye, D. – He, Z. – Valderrama, B. P. – Ku, J. H. – Tomita, Y. – Filian, J. – Wang, L. – Purcea, D. – Patel, M. Y. – Nasroulah, F. – Galsky, M. D. – CheckMate 901 Trial Investigators (2023): Nivolumab plus Gemcitabine–Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *The New England Journal of Medicine*, 389, p. 1778–1789. DOI: 10.1056/NEJMoa2309863

Vranic, S. – Gatalica, Z. (2023): PD-L1 testing by immunohistochemistry in immuno-oncology. *Biomolecules and Biomedicine*, 23(1), p. 15–25. DOI: 10.3390/biom01010015

Wu, J. – Wen, J. – Wang, Y. – Luo, W. – Wang, Q. – Lv, H. – Dai, B. – Ye, D. – Su, H. – Zhu, Y. (2021): Prognostic Value of an Immunohistochemical Signature in Patients With Bladder Cancer Undergoing Radical Cystectomy. *Frontiers in Oncology*, 11, Paper 641385, 8 p. DOI: 10.3389/fonc.2021.641385

Zerdes, I. – Matikas, A. – Bergh, J. – Rassidakis, G. Z. – Foukakis, T. (2018): Genetic, transcriptional and post-translational regulation of the programmed death protein ligand 1 in cancer: biology and clinical correlations. *Oncogene*, 37(34), p. 4639–4661. DOI: 10.1038/s41388-018-0330-0

Zhong, Q. – Shou, J. – Ying, J. – Ling, Y. – Yu, Y. – Shen, Z. – Zhang, Y. – Li, N. – Shi, Y. – Zhou, A. (2021): High PD-L1 expression on immune cells, but not on tumor cells, is a favorable prognostic factor in urothelial carcinoma. *Future Oncology*, 17(22), p. 2893–2905. DOI: 10.2217/fon-2021-0092

8 Táblázatok és ábrák jegyzéke

1. TÁBLÁZAT: AZ IMMUNHISZTOKÉMIA EREDMÉNYEI	22
2. TÁBLÁZAT: BETEGKARAKTERISZTIKA A TELJES KOHORSZBAN, VALAMINT AZ ATEZOLIZUMAB ÉS PEMBROLIZUMAB SZUBKOHORSZOKBAN	24
3. TÁBLÁZAT: A TELJES KOHORSZ EGYVÁLTOZÓS COX-REGRESSZIÓ KIÉRTÉKELÉSE	26
4. TÁBLÁZAT: AZ ATEZOLIZUMAB KOHORSZ EGYVÁLTOZÓS COX-REGRESSZIÓ KIÉRTÉKELÉSE	27
5. TÁBLÁZAT: A PEMBROLIZUMAB KOHORSZ EGYVÁLTOZÓS COX-REGRESSZIÓ KIÉRTÉKELÉSE	28
6. TÁBLÁZAT: A TELJES KOHORSZ KHI-NÉGYZET (X^2) KIÉRTÉKELÉSE A DCR ÉS AZ ORR RADIOLÓGIAI VÉGPONTOKRA	30
7. TÁBLÁZAT: AZ ATEZOLIZUMAB KOHORSZ KHI-NÉGYZET (X^2) KIÉRTÉKELÉSE A DCR ÉS AZ ORR RADIOLÓGIAI VÉGPONTOKRA	31
8. TÁBLÁZAT: A PEMBROLIZUMAB KOHORSZ KHI-NÉGYZET (X^2) KIÉRTÉKELÉSE A BETEGSÉG KONTROLLRA ÉS VÁLASZADÓKRA NÉZVE	33
9. TÁBLÁZAT: A TELJES KOHORSZ PD-L1 POZITIVITÁSA ÉS KLINIKOPATOLÓGIAI PARAMÉTEREINEK ÖSSZEFÜGGÉSE	34
10. TÁBLÁZAT: AZ ATEZOLIZUMAB KOHORSZ PD-L1 POZITIVITÁSA ÉS KLINIKOPATOLÓGIAI PARAMÉTEREINEK ÖSSZEFÜGGÉSE	35
11. TÁBLÁZAT: A PEMBROLIZUMAB KOHORSZ PD-L1 POZITIVITÁSA ÉS KLINIKOPATOLÓGIAI PARAMÉTEREINEK ÖSSZEFÜGGÉSE	36
12. TÁBLÁZAT: DIAGNOSZTIKAI TESZTELÉS PONTOSSÁGI TÁBLÁZATA (FORRÁS: HTTP9)	39
13. TÁBLÁZAT A PD-L1 IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLAT PONTOSSÁGI PARAMÉTEREI A RADIOLÓGIAI VÁLASZ ELŐREJELZÉSÉBEN DCR SZERINT	41
14. TÁBLÁZAT A PD-L1 IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLAT PONTOSSÁGI PARAMÉTEREI A RADIOLÓGIAI VÁLASZ ELŐREJELZÉSÉBEN ORR SZERINT	41
15. TÁBLÁZAT: A PD-L1 IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLAT STATISZTIKAI PONTOSSÁGI MUTATÓI A TELJES KOHORSZBAN KÉT RADIOLÓGIAI VÉGPONTRA (DCR ÉS ORR) NÉZVE	42
16. TÁBLÁZAT A PD-L1 IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLAT STATISZTIKAI PONTOSSÁGI MUTATÓI AZ ATEZOLIZUMAB KOHORSZBAN KÉT RADIOLÓGIAI VÉGPONTRA (DCR ÉS ORR) NÉZVE	42
17. TÁBLÁZAT: A PD-L1 IMMUNHISZTOKÉMIAI VIZSGÁLAT STATISZTIKAI PONTOSSÁGI MUTATÓI A PEMBROLIZUMAB KOHORSZBAN KÉT RADIOLÓGIAI VÉGPONTRA (DCR ÉS ORR) NÉZVE	43
1. ÁBRA: AZ NMIBC ÉS A MIBC SZEMLÉLTETÉSE A HÚGYHÓLYAGON BELÜL (FORRÁS: HTTP5)	10
2. ÁBRA TELJES TÚLÉLÉS (OS) A PLATINA KEZELÉS SORÁN VAGY AZUTÁN ÉSZLELT PROGRESSZIÓ IDŐPONTJÁTÓL SZÁMÍTVA A HÁROM KÜLÖNBÖZŐ CSOPORTBAN (FORRÁS: NECCHI ET AL., 2017)	13
3. ÁBRA: KAPLAN-MEIER GÖRBÉK A TELJES TÚLÉLÉS A SZEMLÉLTETÉSÉRE, A TELJES KOHORSZON BELÜL IC-PONTSZÁM SZERINTI PD-L1 EXPRESSZIÓ SZERINT ELVÁLASZTVA	37
4. ÁBRA: KAPLAN-MEIER GÖRBÉK A TELJES TÚLÉLÉS A SZEMLÉLTETÉSÉRE, A PEMBROLIZUMAB KOHORSZON BELÜL IC-PONTSZÁM SZERINTI PD-L1 EXPRESSZIÓ ALAPJÁN ELVÁLASZTVA	38

NYILATKOZAT

a záródolgozat/szakdolgozat/diplomadolgozat/portfólió¹ nyilvános hozzáféréséről és eredetiségéről

A hallgató neve: Németh Bernadett Zsófia
A Hallgató Neptun kódja: BFKRH0
A dolgozat címe: PD-L1 fehérje immunhisztokémiai (IHC) vizsgálat statisztikai kiértékelése és értelmezése
A megjelenés éve: 2025
A konzulens intézetének neve: Élelmiszertudományi és - Technológiai Intézet
A konzulens tanszékének a neve: Élelmiszer- mikrobiológiai, -higiéniá és -biztonság Tanszék

Kijelentem, hogy az általam benyújtott záródolgozat/szakdolgozat/diplomadolgozat/portfólió² egyéni, eredeti jellegű, saját szellemi alkotásom. Azon részeket, melyeket más szerzők munkájából vettem át, egyértelműen megjelöltem, és az irodalomjegyzékben szerepeltettem.

Ha a fenti nyilatkozattal valótlan állítottam, tudomásul veszem, hogy a záróvizsga-bizottság a záróvizsgából kizár és a záróvizsgát csak új dolgozat készítése után tehetek.


A leadott dolgozat, mely PDF dokumentum, szerkesztését nem, megtekintését és nyomtatását engedélyezem.

Tudomásul veszem, hogy az általam készített dolgozatra, mint szellemi alkotás felhasználására, hasznosítására a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem mindenkori szellemi tulajdon-kezelési szabályzatában megfogalmazottak érvényesek.

Tudomásul veszem, hogy dolgozatom elektronikus változata feltöltésre kerül a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem könyvtári repozitori rendszerébe. Tudomásul veszem, hogy a megvédett és

- nem titkosított dolgozat a védést követően
- titkosításra engedélyezett dolgozat a benyújtásától számított 5 év eltelté után nyilvánosan elérhető és kereshető lesz az Egyetem könyvtári repozitori rendszerében.

Kelt: 2025 év 10 hó 21 nap


Hallgató aláírása

¹ A megfelelő dolgozattípus meghagyása mellett a többi típus törlendő.

² A megfelelő dolgozattípus meghagyása mellett a többi típus törlendő.

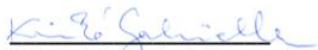
NYILATKOZAT

Németh Bernadett Zsófia (hallgató Neptun azonosítója: BFKRH0)
konzulenseként nyilatkozom arról, hogy a
záródolgozatot/szakdolgozatot/diplomadolgozatot/portfóliót¹ áttekintettem, a hallgatót az
irodalmi források korrekt kezelésének követelményeiről, jogi és etikai szabályairól
tájékoztattam.

A záródolgozatot/szakdolgozatot/diplomadolgozatot/portfóliót a záróvizsgán történő
védésre **javaslom / nem javaslom**².

A dolgozat állam- vagy szolgálati titkot tartalmaz: igen **nem**^{*3}

Kelt: Budapest 2025_ év október hó 26 nap


Dr. Kiskó Gabriella, belső konzulens.

¹ A megfelelő dolgozattípus meghagyása mellett a többi típus törlendő.

² A megfelelő aláhúzendó.

³ A megfelelő aláhúzendó.

NYILATKOZAT

Németh Bernadett Zsófia (név) (hallgató Neptun azonosítója: BFKRH0)
konzulenseként nyilatkozom arról, hogy a
záródolgozatot/szakdolgozatot/diplomadolgozatot/portfóliót¹ áttekintettem, a hallgatót az
irodalmi források korrekt kezelésének követelményeiről, jogi és etikai szabályairól
tájékoztattam.

A záródolgozatot/szakdolgozatot/diplomadolgozatot/portfóliót a záróvizsgán történő
védésre javaslom / nem javaslom².

A dolgozat állam- vagy szolgálati titkot tartalmaz: igen nem³

Kelt: Budapest, 2025. év Október hó 21. nap



külső konzulens

¹ A megfelelő dolgozattípus meghagyása mellett a többi típus törlendő.

² A megfelelő aláhúzendő.

³ A megfelelő aláhúzendő.

NYILATKOZAT

Németh Bernadett Zsófia (név) (hallgató Neptun azonosítója: BFKRH0)
konzulenseként nyilatkozom arról, hogy a
záródolgozatot/szakedolgozatot/diplomadolgozatot/portfóliót¹ áttekintettem, a hallgatót az
irodalmi források korrekt kezelésének követelményeiről, jogi és etikai szabályairól
tájékoztattam.

A záródolgozatot/szakedolgozatot/diplomadolgozatot/portfóliót a záróvizsgán történő
védésre javaslom / nem javaslom².

A dolgozat állam- vagy szolgálati titkot tartalmaz: igen nem^{*3}

Kelt: 2025. év 10. hó 22. nap

Hermina Váradi Beatrix
külső konzulens

¹ A megfelelő dolgozattípus meghagyása mellett a többi típus törlendő.

² A megfelelő aláhúzendó.

³ A megfelelő aláhúzendó.

Hallgatók, doktoranduszok nyilatkozata mesterséges intelligencia (MI) alkalmazásáról

1. Általános adatok

Hallgató neve:	Németh Bernadett Zsófia
Neptun-kódja:	BFKRH0
Képzési szint (a megfelelőt jelölje X-szel):	<input checked="" type="checkbox"/> BSc/BA <input type="checkbox"/> MSc/MA <input type="checkbox"/> Doktori (PhD) <input type="checkbox"/> Egyéb: TDK
Tantárgy neve/kódja*:	Szakedolgozat
A munka címe:	PD-L1 fehérje immunhisztokémiai (IHC) vizsgálat statisztikai kiértékelése és értelmezése

* doktori értekezés esetén nem kitöltendő

2. Nyilatkozat az MI használatáról

Alulírott, etikai felelősségem teljes tudatában az alábbi nyilatkozatot teszem:

(Kérjük, válasszon egyet az alábbi lehetőségek közül!)

- A) Nem alkalmaztam mesterséges intelligencia rendszert vagy szolgáltatást.
(Amennyiben ezt jelölte, a további táblázatok kitöltése nem szükséges.)
- B) Alkalmaztam mesterséges intelligencia rendszert vagy szolgáltatást.
(Kérjük, töltsse ki a vonatkozó táblázatokat!)

3. A mesterséges intelligencia használatának részletezése

I. TÁBLÁZAT: Asszisztensi vagy kisebb mértékű felhasználás (pl. fordítás, nyelvi korrekció, ötletelés stb.)

(Ezen felhasználások esetében a konkrét promptok és válaszok csatolása nem szükséges.)

A felhasználás célja	Alkalmazott MI-eszköz neve és verziója	Érintett rész (ha nem a szöveg egészére vonatkozik)
Fordítás, a hivatkozások egységesítése és megfelelő formátumba hozatala, ötletelés, gondolataim átforgalmazása az érthetőség kedvéért	ChatGPT 5 (plus előfizetéssel)	

II. TÁBLÁZAT: Jelentős tartalmi hozzájárulás (pl. egy teljes ábra vagy egy hosszabb szövegrész generálása)

(Ezekben az esetekben a felhasznált kulcsfontosságú promptok és az MI által adott nyers válaszok dokumentálása és a munka **mellékletében való csatolása szükséges.**)

A felhasználás célja	Alkalmazott eszköz verziója, elérhetősége	MI-neve,	Az érintett fejezet / ábra / táblázat pontos sorszáma	A prompt-naplót tartalmazó melléklet bejegyzésének sorszáma

3/A. Oktató által előírt kiegészítő szabályok (ha vannak)

Amennyiben az adott tantárgy oktatója vagy témavezetője az MI-eszközök használatára vonatkozóan külön szabályokat vagy elvárásokat határozott meg, kérjük, az alábbi mezőben foglalja össze ezeket:

Pl. az MI használatának tilalma bizonyos feladattípusokra; csak konkrét eszköz használata engedélyezett; eltérő hivatkozási elvárások; dokumentációs forma stb.

Oktató vagy témavezető által előírt szabályok:

.....

.....

.....

.....

4. Minden hallgatóra vonatkozó nyilatkozat:

Kijelentem, hogy az MI által esetlegesen generált tartalmakat minden esetben kritikailag felülvizsgáltam, szerkesztettem és a munkába illesztettem. A leadott munka minden eleméért, annak eredetiségéért és tudományos helytállóságáért teljes körű felelősséget vállalok. Tudomásul veszem, hogy a Magyar Agrár- és Élettudományi Egyetem a benyújtott munkát mesterséges intelligencia detektorral ellenőrizheti, és eljárást kezdeményezhet, amennyiben a nyilatkozatom valótlan vagy hiányos.

Kelt: Budapest, 2025. október hó28... nap

.....

 Hallgató aláírása

.....

 Konzulens/Témavezető aláírása