A trombocitózis mint prediktív faktor értékelése kolorektális tumorokban

Doktori tézisek

Dr. Baranyai Zsolt

Semmelweis Egyetem
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola

Konzulens: Dr. Jakab Ferenc, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Tordai Attila DSc.
Dr. Reiniger Lilla Ph.D., egyetemi adjunktus

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sréter Lídia, DSc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Rosta András Ph.D.,főorvos
Dr. Hagymási Krisztina Ph.D., egyetemi adjunktus

Budapest
2015

BEVEZETÉS

A kolorektális tumorok (CRC) hazánkban úgy a férfiaknál, mint a nőknél a második leggyakoribb daganatos kórkép. A kezelés alapja a tumor sebészi eltávolítása, azonban a kuratív reszekción átesett betegek egyharmada meghal a diagnózis felállítását követő 5 éven belül. Ezért fontos olyan megbízható prognosztikai mutatókat találni, melyek előre tudják jelezni a reszekción átesett CRC-s betegek túlélését.

A rosszindulatú daganatok és a hemosztázis kapcsolatának felismerése hosszú múltra tekint vissza. Trousseau már 1865-ben leírta, hogy a tumoros betegek vérében olyan elváltozás van, amely gyulladás hiányában is spontán trombózisra hajlamosít. Az utóbbi időben egyre többen feltételezik, hogy a trombocitózis elősegíti a tumoros inváziót és a metasztázis képződést. A trombocitózis és a tumor kapcsolatának patomechanizmusa azonban még nem teljesen tisztázott, több hipotézis is felvetődött.

1. A magasabb trombocitaszámú betegeknél a vérlemezkék fokozzák a daganat növekedését és a proangiogenetikus citokinek szekréciója révén az angiogenezist.
2. A trombociták az áttétképződésben úgy vesznek részt, hogy beborítva a keringő tumorsejteket védik ezeket a mechanikus károsodásoktól és a szervezet immunválaszától.

3. A trombocitózis paraneopláziás jelenség, mivel a daganat által szecernált citokinek trombopoézist indukálnak.

Ha mind a három hipotézis igaz, akkor egy ördögi kör alakul ki. A tumor hatására megnő a vérlemezkeszám, ami fokozza a tumor növekedését, az angiogenezist és az áttétképződést. Az egész folyamat tovább emeli a vérlemezkeszámot.

Számos trombopoézist befolyásoló citokinnek magasabb a szintje a tumoros betegekben. Bár a vérlemezke képződés több ponton szabályozott, mégis a legtöbbet vizsgált és leginkább ismert szabályozó faktor a trombopoetin (TPO). Emelkedett TPO szintet mutattak ki hepatoblastomában, HCC-ben, petefészekrákban és CRC-ben. A TPO-n kívül egyéb citokinek is szerepet játszanak a megakariociták növekedésében és a vérlemezkék képződésének stimulálásában. A legismertebbek az IL-1, IL-3, IL-6, IL-11, leukémia inhibitor faktor és a fibroblaszt növekedési faktor (FGF). Stone és munkatársai petefészekrákos betegeknél a TPO mellett az IL-6 szint korrelációját találták a magasabb trombocitaszámmal. Vizsgálataikkal egy paraneoplasztikus útvonal lehetőségét vetették fel. A petefészek tumor hatására megemelkedik az IL-6 szint, mely stimulálja a máj TPO termelését, amely pedig serkenti a csontvelőben a megakariocitákat. A folyamat hatására trombocitózis alakul ki.

A vérlemezkék daganatsejtekhez történő adhéziója bizonyított. Az adherált trombociták a felszínükön levő immunszabályozó fehérjék expressziójával megvédik a daganatsejteket a természetes ölősejtektől (NK-sejtek).

Ilyen fehérje a glükokortikoid által indukált tumor nekrózis faktor fehérje (GITR), ami az NK-sejteken gátló receptor. Következésképpen a GITR ligandot tartalmazó trombocita megvédheti a daganatsejtet. Ezen kívül a vérlemezkék nagy számban expresszálnak I-es osztályú major hisztokompatibilitási komplexet (MHC). Azaz a daganatsejtekhez tapadó trombociták hamis fenotípust mutatnak, és ezzel megzavarják a daganatosan átalakult sejt felismerést.

Az áttétképződés folyamatában a tumorsejtek extravazációjához szükség van arra, hogy az endotélsejtekhez kapcsolódjanak. Mivel a nyíróerők az adhézióval ellentétesen hatnak, első lépésben a keringő tumorsejteknek le kell lassulniuk. A nyíróerők okozta stressz a vérlemezke aktiváció jól ismert aktivációs tényezője, amely jelentősen növeli a daganatsejtek trombocitákhoz történő adhézióját. Az adhézió a vérlemezkék felszínén levő glikoprotein IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) és a tumorsejtek felszínén levő integrinek között jön létre. Kísérletek szerint az aktivált, tumorsejtekhez kapcsolódott vérlemezkék lelassulnak, ezzel elősegítik azok kötődését az endotéliumhoz.

A trombocitaaktiváció gátlásával különböző tumorokban csökkenteni tudták az áttétképződést. Trombocita deficiens, knockout NF-E2 (transzkripciós faktor, ami a vérlemezkék megakariocitákból való képződéséhez szükséges) egerek védve vannak a hematogén metasztázisokkal szemben. Ezen kívül trombocita ellenes szérum adásával létrehozott vérlemezke

depléció csökkenti a CRC tüdő áttéteinek gyakoriságát. Trombocita adása után az áttétek újra megjelennek.

Az angiogenezis alapvető lépés a metasztázisképződés folyamatában. A daganatokban keletkező erek nem mindenben felelnek meg a normális mikrokapillárisok szerkezetének, mert a pericitaborításuk gyakran hiányos, az endotélsejtek körüli bazális membrán felrostozódott lehet, ami megkönnyíti a daganatsejtek bejutását az erekbe.

Az endotélkárosodásra válaszul aktiválódott vérlemezkék az α- és denz granulumokból, valamint a lizoszómákból fehérjék százait szekretálják. Számos proangiogenetikus citokin mellett antiangiogenetikus citokinek is felszabadulnak ily módon.

A proangiogenetikus hatású citokinek a következők: vaszkuláris endotéliális növekedési faktor (VEGF), PDGF, alap fibroblaszt növekedési faktor (bFGF), endotél sejt növekedési faktor (ECGF), transzformáló növekedési faktor (TGF), inzulinszerű növekedési faktor (ILGF), angiopoietin-1, szfingozin-1-foszfát, mátrix metalloproteázok (MMP). A vérlemezkékből felszabaduló antiangiogenetikus hatású citokinek a trombospondin-1, plazminogén-aktivátor inhibitor-1 (PAI-1) és az angiosztatin. Az angiogenezist gátló anyagok ellensúlyozzák a proangiogenetikus faktorok aktivitását, így a vérlemezkék mind az angiogenezis gátlására, mind pedig a stimulálására alkalmas tényezőkkel rendelkeznek.

A pro- és antiangiogenetikus faktorok eltérően raktározódnak a vérlemezke α-granulumainak különböző

alpopulációiban, melyeket a meghatározott felszíni receptor kötődés esetén a trombocita szelektíven tud szekretálni. A trombocita növekedési faktorok parakrin hatása mellett bizonyítékok vannak arra is, hogy a vérlemezkéknek közvetlen szerepe is van az angiogenezis stimulációjában. Vérlemezke maradványokat és mikropartikulumokat találtak az újonnan képződő erekben, illetve az in vitro adatok egyértelmű dózis-válasz kapcsolatot mutattak ki a trombocitaszám és a neoangiogenezis mértéke között. A vérlemezkék elősegítik a csontvelő eredetű sejtek migrációját és adhézióját az angiogenezis helyére, és az endotélsejt progenitorok differenciálódását érett endotélsejtekké. Ezen kívül az aktivált trombociták szerepet játszanak a daganatok vaszkuláris homeosztázisában úgy, hogy a granulumaik kiürítése révén megelőzik a vérzést a daganatokban. Ez egy különösen fontos momentum a daganat mikrokörnyezetében, mivel a daganatos angiogenezist morfológiailag abnormális, éretlen, tágult, áteresztő erek jellemzik.

CÉLKITŰZÉSEK

Kutatásaim során a kolorektális tumorokban és a kolorektális tumorok májáttéteiben (mCRC) vizsgáltam a vérlemezkeszám emelkedés daganatos prediktív szerepét (1), a primer tumor jelenlétének függvényében tanulmányoztam a daganatokhoz társuló trombocitózist

(2), illetve egyéb olyan tényezőt kerestem, amely befolyásolja a vérlemezkeszám emelkedés mértékét (3).

Retrospektív vizsgálatok keretében a következő, konkrét kérdésekre kerestem választ:

1. A trombocitózis daganatos prediktív szerepével kapcsolatban:

1.1. A műtét előtti trombocitózis hasznos prediktív faktor-e különböző stádiumú kolorektális tumorokban és a kolorektális tumorok májáttéteiben?

1.2. A műtét előtti trombocita/limfocita arány összehasonlítva a trombocitaszámmal megbízhatóbb prognosztikai faktor-e kolorektális tumorokban és a kolorektális tumorok májáttéteiben?

1.3. A trombocita/limfocita arány milyen összefüggésben van a kolorektális tumoros és kolorektális tumorok májáttéteiben szenvedő betegek daganatspecifikus túlélésével (CSS) és betegségmentes túlélésével (DFS)?

2. A primer tumor jelenlétének függvényében vizsgált trombocitózis vonatkozásában:

2.1. Változik-e a vérlemezkeszám a primer kolorektális tumor eltávolítását követően?

2.2. A posztoperatív trombocitaszám milyen tendenciát mutat az idő múlásával?

2.3. A műtét utáni trombocitaszám is prediktív-e a daganatos progresszió és az áttétképződés vonatkozásában?

3. Egyéb tényezők, melyek befolyásolják a tumorhoz társult trombocitózist:

3.1. Befolyásolja-e a tumorhoz társult trombocitózis mértékét, annak prediktív értékét a nem, a tumor mérete, a távoli áttét jelenléte, a stádium, illetve a lokalizáció?

ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

Kutatásom első felében a trombocitózis és a trombocita/limfocita arány prediktív szerepét vizsgáltam. Ehhez retrospektív módon az Uzsoki utcai Kórház Sebészeti Osztályán 2001 és 2011 között operált 357 különféle stádiumú primer kolorektális tumoros (CRC) beteg és 128 kolorektális tumor májáttéteiben (mCRC) szenvedő beteg klinikai adatait elemeztem.

Az mCRC csoportba tartozó betegek teljesen függetlenek voltak a CRC-csoportba tartozó betegektől. Beválogatási szempont a sikeres (R0) reszekció volt. Az mCRC csoportban nem tettem különbséget a metasztázisok száma és mérete között. A kizárás kritériumai a következők voltak: a kolorektális traktuson kívül szinkron egyéb tumor, gyulladásos betegségek (anasztomózis elégtelenség, pneumónia, sebgyulladás, tályog, epehólyag gyulladás, Crohn-betegség, colitis ulcerosa), nem kuratív reszekció és a szteroid terápia.

Összességében 31 beteg került kizárásra, így 336 különféle stádiumú CRC és 118 mCRC beteg klinikai adatait dolgoztam fel.

A preoperatívan vett, a műtéti időhöz legközelebb eső vérmintákat vizsgáltam. A $400x10^3/\mu L$ szint feletti értékeket tekintettem trombocitózisnak. A betegeket két csoportba osztottam; az elsőben a betegek vérlemezke száma $400x10^3/\mu L$ felett, a másodikban ez alatt volt. A PLR-t a trombocitaszám és az abszolút limfocitaszám hányadosaként számoltam ki. A PLR = 300 értéknél (trombocitaszám per mm^3 / limfocita szám per mm^3) osztottam a betegeket két kockázati csoportba, mivel ez maximalizálta a prediktív értéket. Ez az érték különbözik az irodalomban más daganatoknál használt értéktől. A teljes túlélés (OS) a műtét időpontjától a tumor okozta halálozásig terjedt. A betegségmentes túlélést (DFS) pedig a sebészeti beavatkozás időpontjától a relapszus időpontjáig számoltam.

<u>Kutatásom második felében arra kerestem választ, hogy a primer tumor eltávolítása hogyan befolyásolja a trombocitózis prediktív értékét.</u>

Ugyanazok a kizárási kritériumokat (a kolorektális tumoron kívüli szinkron tumor, gyulladásos betegségek, nem-kuratív reszekció és szteroid terápia) alkalmaztam, mint a kutatás első felében. A 336 CRC miatt operált betegeknél a műtét után egy hónappal néztem a trombocitaszámot. Az adatokat szintén a rutin laboratóriumi vizsgálatok alapján gyűjtöttük ki. Az egy hónapos határt a műtétekkel kapcsolatos gyulladások,

anémiák, mint esetlegesen a trombocita szinteket zavaró tényezők kiküszöbölése miatt választottam. Ez idő alatt egyetlen betegnél sem kezdődött el az onkológiai kezelés. Újabb beteget nem kellett kizárni, így a betegszám, klinikopatológiai adatok megegyeztek a kutatás első felében vizsgált betegcsoportéval.

EREDMÉNYEK

A trombocitózis és a trombocita-limfocita arány, mint prediktív faktor összehasonlítása

A 336 fős CRC-s csoportban a férfiak és a nők megoszlása közel hasonló volt. A medián életkor 67 év volt. Ebbe a csoportba az egyes stádiumokból véletlenszerűen hasonló arányszámú beteg (I. stádium: 22%, II. stádium: 29%, III. stádium: 30%, IV. stádium: 19%) lett beválogatva. Az átlag teljes túlélés 29 hónap volt. Az mCRC csoportban a férfiak 2/3-os többségben voltak (80/118 beteg), az átlag életkor 61 év volt. Ebben a betegcsoportban 24 hónap volt a medián teljes túlélés.

Mind a CRC, mind az mCRC csoportban azt találtam, hogy az OS szignifikánsan rövidebb volt azoknál a betegeknél (HR= 2,2, $p < 0,001$ és HR = 2,9, $p = 0,018$), akiknél emelkedett volt a vérlemezkeszám.

A többváltozós elemzés azt mutatta, hogy az emelkedett vérlemezkeszám független prognosztikai tényező a daganat-specifikus túlélés (CSS; HR = 1,7, $p = 0,035$) és az mCRC tekintetében (HR = 3,1, $p = 0,017$) még abban az esetben is, ha tumor stádiumra,

differenciáltsági fokra, lokalizációra, a betegek nemére vagy életkorára igazítottam az analízist.
Reaktív vagy másodlagos trombocitózis alakulhat ki sok betegség esetén, ilyenkor a csontvelőben a vérlemezkék fokozott termelődése zajlik, normálisnál több kerül a vérpályába. Az általános szemlélet szerint ez történik a daganatos betegségekben is, ahol a tumoros alapbetegséget kísérő anémia indukálja a trombocitózist. Éppen ezért vizsgáltam a betegek alacsonyabb vörövérsejtszámát. Számításaim alapján a trombocitózis prediktív értéke független volt az anémiától.

Az elemzés azt is kimutatta, hogy a DFS szignifikánsan rövidebb volt azoknál a betegeknél, akiknél emelkedett volt a trombocitaszám (HR = 2,0, p = 0,011).

Egyváltozós elemzéssel a PLR-t prognosztikus tényezőnek találtam a CRC-csoportban (HR = 3,8, p < 0,001), azonban az mCRC-csoportban nem (HR = 0,9, p = 0,82). A többváltozós vizsgálattal egyik csoportban sem volt prognosztikai értéke (HR = 0,92, p < 0,001 and HR = 0,89, p = 0,789).

Paraneoplasztikus trombocitózis vizsgálata kolorektális tumorokban

Negyvenöt betegnek volt preoperatív trombocitózisa: a korábbi tapasztalatoknak megfelelően szignifikánsan rosszabb volt a prognózis ezeknél a betegeknél. Az átlagos teljes túlélés 84,4 és 27,2 hónap volt az ULN alatti és feletti csoportban, az átlagos követési idő pedig 35,2 és 46 hónap volt.

A legtöbb betegnél jelentősen csökkent a trombocitaszám a műtétet követően, közülük 29 betegnek volt preoperatív trombocitózisa és normál trombocitaszáma a műtétet követően. Azonban ezeknél a betegeknél a preoperatív trombocitózisról a posztoperatív normál vérlemezkeszámra történő váltás nem mutatott jobb túlélést. Míg azon betegek felénél, akiknek a műtét előtt trombocitózisa volt, a műtét után normál vérlemezke számot lehetett mérni, addig 24 betegnél, akiknek preoperatívan normál trombocitaszáma volt, a műtét után 1 hónappal trombocitózis alakult ki. Ezeknek a betegeknek is hasonlóan kedvezőtlen volt a prognózisuk, mint a preoperatív trombocitózisos betegeknek. Emiatt a növekedés miatt alig változott a pre- és posztoperatív trombocitózisos betegek száma (40 vs. 45), ezért fontosnak tűnt, hogy a posztoperatív trombocitózis prognosztikai értékét is vizsgáljam. A medián teljes túlélés 84,4 és 45,8 hónap volt az ULN alatti és feletti csoportban, az átlagos követési idő pedig 36,5 és 44,8 hónap volt.

Egyváltozós elemzéssel az 1 hónapos posztoperatív trombocitaszám önmagában majdnem szignifikáns prediktora volt a betegek teljes túlélésének. Többtényezős vizsgálattal, lokalizációra, stádiumra, nemre, a daganat méretére és életkorra (> 65 év vs. ≤ 65 év) igazítva, a posztoperatív trombocitaszám szignifikáns, független prognosztikai tényező volt (HR = 2,369, logrank P = 0,00476). A preoperatív trombocitaszám azonos többtényezős vizsgálattal szintén prediktívnek bizonyult (HR = 1,878, logrank P = 0,0277).

Végül kombináltam a két eltérést, és kiszámoltam a HR-t azon betegekre, akiknek pre- és/vagy posztoperatív trombocitózisa volt. Bármely időpontban vizsgált trombocitózis (pre- vagy posztoperatív) esetében a HR=1,97 (1,30-2,99), a p=0,0014 volt, és többváltozós vizsgálattal is még prediktívnek bizonyultak (HR=1,91 (1,23-2,97), p=0,0038). Mindez arra utal, hogy a posztoperatív trombocitaszám többlet információt adhat a teljes túlélés előrejelzése szempontjából.

Emellett mind a pre-, mind a posztoperatív trombocitózisnak nagyobb volt a relatív hazárdja férfiaknál, mint nőknél, bár ez a különbség nem volt statisztikailag szignifikáns (log-valószínűségi teszt a két nem és a trombocitózis közötti kapcsolat vizsgálatára, p=0,35 és p=0,26). Ennek részben az lehet az oka, hogy nőknél általában magasabb a trombocitaszám, ami befolyásolhatja a vérlemezkék prediktív értékét.

Megvizsgáltuk a daganat lokalizációjának szerepét a trombocitózis és a túlélés szempontjából. A kolonból kialakuló daganatok esetében szignifikánsan magasabb a preoperatív trombocitaszámot észleltünk, mint a rektumból kiinduló daganatokban (p <0,001). Érdekes módon ilyen különbséget nem lehetett megfigyelni a posztoperatív trombocitaszám esetén. Ezen kívül a rektum tumorban szenvedő betegeknek jobb volt a teljes túlélési idő aránya is (HR = 0,6, logrank P = 0,037), szemben a kohorsz többi betegével.

A trombocitaszám, a tumorprogresszió és az áttétképződés okozati kapcsolatát figyelembe véve megvizsgáltam, hogy a normál tartomány alsó részébe (<

250 x 10^3/μL) eső trombocitaszám jobb prognózissal jár-e. Bár két független kohorszban ilyen irányú trend volt megfigyelhető, az alacsony trombocitaszám nem bizonyult szignifikáns, független prognosztikai tényezőnek a jobb kimenetel tekintetében. Megvizsgáltam az alsó normál tartomány és a normál tartomány többi részének HR-t: egyváltozós elemzéssel azt találtam, hogy az alsó tartományban a HR=0,70 (0,44-1,12) és a p=0,134 volt. Ha a tumor stádiumára, differenciáltsági fokára, lokalizációra igazítottam, továbbá nemre és életkorra korrigáltam, a HR 0,85 (0,51-1,41) és a p érték 0,54 lett, ami arra utal, hogy az alsó tartományba eső betegek jobb túlélése valószínűleg a stádium függvénye is volt.

KÖVETKEZTETÉSEK

1. *A trombocitózis és a trombocita-limfocita arány, mint prediktív faktorok összehasonlításának eredményeit az alábbiakban foglalom össze:*

1.1. A preoperatív trombocitaszám jól használható prognosztikai faktor CRC-ben és mCRC-ben. Ezeknél a tumoroknál a vérlemezkeszám az OS és a DFS független prognosztikai markere.

1.2. A PLR nem mutat semmilyen előnyt a vérlemezkeszámhoz képest a betegek túlélését tekintve a CRC és az mCRC diagnózisának felállítását követően.

2. *Kolorektális tumorokban a paraneoplasztikus trombocitózis vizsgálata során megállapítottam:*

2.1. A primer tumor műtéti eltávolítása előtti trombocitaszám szignifikánsan csökken a műtét utánihoz képest. Ezzel indirekt módon bebizonyítottam, hogy a primer tumor és a trombocitaszám között ok-okozati kapcsolat van.

2.2. A posztoperatív trombocitaszám csökkenés mind a műtét utáni első, mind a második hónapban kimutatható.

2.3. Mind a műtét utáni első, mind a második hónapban prediktív a trombocitózis a CRC-s betegek túlélése vonatkozásában.

2.4. CRC-ben a nőknél mind a pre-, mind a posztoperatív trombocitózisnak rosszabb volt a túlélést előrejelző képessége a férfiakkal szemben. Az eredmények felvetik a trombocitózis és a női nemi hormonok kapcsolatát.

2.5. A kolonból kiinduló daganatok esetében szignifikánsan magasabb preoperatív trombocitaszámok észlelhetők, mint a rektum tumorok esetében. A megfigyelés annak ellenére mutatja az eltérő lokalizációk eltérő viselkedését, hogy ez a különbség mind a két posztoperatív kohorsz trombocitaszámainak vonatkozásában eltűnik.

2.6. A daganat mérete, ami a tumor legnagyobb kiterjedését jelentette összefüggésben van a preoperatív trombocitaszámmal. A tumor mérete azonban nem tartalmazott elég információt, hogy jó prognosztikai marker lehessen.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények (IF: 9,216)

1. **Baranyai Z**, Krzystanek M, Jósa V, Dede K, Ágoston E, Szász AM, Sinkó D, Szarvas V, Salamon F, Eklun AC, Szállási Z, Jakab F. (2014) The comparison of thrombocytosis and platelet-lymphocyte ratio as potential prognostic markers in colorectal cancer. Thromb Haemost, 111: 483-90. **IF: 5,760**
2. **Baranyai Z**, Jósa V, Krzystanek M, Eklund AC, Szállási Z. (2013) A kolorektális tumorok trombocitózisa, mint prediktív faktor. Magy Seb, 66: 331-337.
3. Valéria Jósa, Marcin Krzystanek, Tamás Vass, Tamás Láng, Viktor Juhász, Kamilla Szilágyi, Balázs Tihanyi, László Harsányi, Zoltán Szállási, Ferenc Salamon, **Zsolt Baranyai**. Thrombocytosis of liver metastasis from colorectal cancer as predictive factor. Pathology & Oncology Research, DOI: 10.1007/s12253-015-9925-8 **IF: 1,806**
4. Valéria Jósa, Marcin Krzystanek, Aron C Eklund, Ferenc Salamon, Attila Zaránd, Zoltán Szállási, **Zsolt Baranyai**. Relationship of postoperative thrombocytosis and survival of patients with colorectal cancer. International Journal of Surgery, accepted for publication, Ms. Ref. No.: IJS-D-15-00041. **IF: 1,650**

A disszertációtól független közlemények (IF: 39,79)

1. Jakab F, Baranyai L, **Baranyai Z,** Országh A, Mayer Á, Bajtai A. (1997) Lymphadenectomy in gastrointestinal surgery for maligancy. Acta Chir Hung, 36: 141-142.
2. **Baranyai Z,** Jakab F. (1997) Pancreatic pseudocyst propagating into retroperitoneum and mediastinum. Acta Chir Hung, 36: 16-17.
3. **Baranyai Z**, Agócs L, Lang G, Csekeö A. (2005) Hörgőcsonk fisztula fedése cseplesz lebennyel. Magy Seb, 58: 233-236.
4. **Baranyai Z,** Jósa V, Jakab F, Szabó GJ. (2007) Intraoperatív szonográfia melléküregi sérülés kizárására. Orv Hetil, 148: 1521-1523.
5. Dede K, Mersich T, Nagy P, **Baranyai Z**, Zaránd A, Besznyák I, Faludi S, Jakab F. (2007) A laparoscopia szerepe a májdaganatok resecabilitasának megítélésében. Magy Seb, 60: 248-252.
6. Boer K, Helinger E, Helinger A, Pocza P, Pos Z, Demeter P, **Baranyai Z**, Dede K, Darvas Z, Falus A. (2008) Decreased expression of histamine H1 and H4 receptors suggests disturbance of local regulation in human colorectal tumours by histamine. Eur J Cell Biol, 87: 227-236. **IF: 3.955**
7. Dede K, Mersich T, Zaránd A, Besznyák I, **Baranyai Z**, Atkári B, Jakab F. (2008) Laparoscopic or open appendectomy? Orv Hetil, 149: 2357-2361.
8. Gyorffy A, **Baranyai Z**, Cseh A, Munkácsy G, Jakab F, Tulassay Z, Gyorffy B. (2008) Promoter analysis suggests the implication of NFkappaB/C-Rel

transcription factors in biliary atresia. Hepatogastroenterology, 55: 1189-1192. **IF: 0.68**

9. **Baranyai Z**, Jósa V, Szász M. (2009) A műtői hatékonyság javítása. IME, 9: 15-21.
10. Goreczky P, Szabó G, **Baranyai Z.** (2009) Inkontinencia termékek hatásosságának mérése: próbatanulmány IME, 9: 50-53.
11. **Baranyai Z**, Kocsis A, Jósa V. (2010) Successful surgical treatment of tracheal rupture caused by endotracheal intubation. Orv Hetil, 151: 946-949.
12. Sinkó D, **Baranyai Z**, Nemeskéri C, Teknős D, Jósa V, Hegedüs L, Mayer Á. (2010) Symptoms, diagnosis and treatment of radiation-induced enteritis. Orv Hetil, 151: 1450-1454.
13. Szasz AM, Tokes AM, Micsinai M, Krenacs T, Jakab C, Lukacs L, Nemeth Zs, **Baranyai Z**, Dede K, Madaras L, Kulka J. (2010) Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis. Clin Exp Metastasis, 28: 55-63. **IF: 4.113**
14. Teknős D, **Baranyai Z**, Sinkó D, Jakab F. (2011) Irradiatios enteritis sebészeti prevenciója: esetismertetés és irodalom áttekintése. Magy Seb, 64: 85-88.
15. Zarand A, Bajtai A, **Baranyai Z**, Dede K, Jakab F. (2011) Inflammation of ectopic pancreatic tissue and presence of other ectopic tissues in a Meckel's diverticulum causing acute abdominal symptoms: A

case report and review of the literature. Int J Surg Pathol, 19: 359-363. **IF: 0.912**

16. Kulin L, **Baranyai Z**, Mayer Á. (2011) A betegbiztonság növelését célzó erőfeszítések a világ országaiban. IME, 10: 35-38.
17. **Baranyai Z**, Jósa V, Kulin L. (2011) Az új sebészi eljárások és eszközök befogadása a betegbiztonság tükrében. Orv Hetil, 152: 2091-2095.
18. **Baranyai Z**, Mersich T, Dede K, Besznyák I, Zaránd A, Teknős D, Nagy P, Salamon F, Nagy P, Nagy Z, Kótai Z, Szász AM, Lukács L, Szállási Z, Jósa V, Jakab F. (2011) Projekt-alapú mintagyűjtéstől a biobankig. Orv Hetil, 152: 606-609.
19. **Baranyai Z**, Kulin L, Jósa V, Mayer Á. (2011) A sebészeti infekciók, mint betegbiztonsági problémák. Magy Seb, 64: 107-111.
20. **Baranyai Z**, Jósa V. (2011) A szövetbankok etikai kérdései. Magyar Orvos, 10: 31-34.
21. **Baranyai Z**, Sinkó D, Jósa V, Zaránd A, Teknős D. (2011) A radiogén enteritis kezelésének kihívásai napjainkban. Orv Hetil, 152: 1120-1124.
22. Szasz AM, Nemeth Z, Gyorffy B, Micsinai M, Krenacs T, **Baranyai Z**, Harsanyi L, Kiss A, Schaff Z, Tokes AM, Kulka J. (2011) Identification of a claudin-4/E-cadherin score (CURIO) to predict prognosis in breast cancer. Cancer Sci, 102: 2248-2254. **IF: 3.325**
23. Jósa V, Császár J, **Baranyai Z**, El Khoffash A, Becske M. (2011) Antibiotikum és probiotikum együttes adásának előnyei. Fulorrgegegyogyaszat, 57: 15.

24. Jósa V, Császár J, Nagy P, **Baranyai Z**, Becske M. (2012) Sialoblastoma ritka nyálmirigy daganat. Fulorrgegegyogyaszat, 58: 72-75.
25. Sinkó D, **Baranyai Z**, Klinkó T, Hegedűs L. (2011) Sugárkezelés mellett fellépő bélgyulladások valamint bélkárosodások tünettana, diagnosztikája, terápiája. Uzsoki utcai levelek, 13: 17-22.
26. Korompay A, Borka K, Lotz G, Somorácz Á, Törzsök P, Erdélyi-Belle B, Kenessey I, **Baranyai Z**, Kupcsulik P, Bodoky G, Schaff Z, Kiss A. (2012) Tricellulin expression in normal and tumorous human pancreas. Histopathology, 60: E76-86. **IF: 2.857**
27. Tőkés AM, Szász AM, Juhász E, Schaff Z, Harsányi L, Molnár IA, **Baranyai Z**, Besznyák I, Zaránd A, Salamon F, Kulka J. (2012) Expression of tight junction molecules in breast carcinomas analysed by array PCR and immunohistochemistry. Pathol Oncol Res, 18: 593-606. **IF: 1.555**
28. Jemnitz K, Veres Z, Szabo M, **Baranyai Z**, Jakab F, Vereczkey L. (2012) Differential inhibitory effect of cyclosporin A and bosentan on taurocholate uptake in human and rat hepatocytes as a function of culturing time. Toxicol In Vitro, 26:174-181. **IF: 2.65**
29. Gerbig S, Golf O, Balog J, Denes J, **Baranyai Z**, Zarand A, Raso E, Timar J, Takats Z. (2012) Analysis of colorectal adenocarcinoma tissue by desorption electrospray ionization mass spectrometric imaging. Anal Bioanal Chem, 403: 2315-2325 Mar 25 **IF: 3.659**

30. Jakab F, Teknos D, **Baranyai Z**, Mersich T. (2012) Transverse hepatectomy: a 14-years experience. Hepatogastroenterology, 59: 844-6. **IF: 0.774**
31. Váradi T, Mersich T, Auvinen P, Tammi R, Tammi M, Salamon F, Besznyák I Jr, Jakab F, **Baranyai Z**, Szöllősi J, Nagy P. (2012) Binding of trastuzumab to ErbB2 is inhibited by a high pericellular density of hyaluronan. J Histochem Cytochem, 60: 567-75. **IF: 2.255**
32. Madaras L, Szász AM, Baranyák Z, Tőkés AM, Szittya L, Lotz G, Székely B, Szentmártoni G, Dank M, **Baranyai Z**, Kulka J. (2012) Fiatal- és időskori emlődaganatok molekuláris és morfológiai sajátosságai közötti összefüggések. Magy Onkol, 56: 75-78.
33. Dede K, Mersich T, Besznyák I, Zaránd A, Salamon F, **Baranyai Z**, Jakab F. (2013) Does preoperative bevacizumab affect patients' outcome and liver recovery after resection of colorectal metastases? Pathol Oncol Res, 19: 501-508. **IF: 1.553 (2012)**
34. Szabo M, Veres Z, **Baranyai Z**, Jakab F, Jemnitz K. (2013) Comparison of human hepatoma HepaRG cells with human and rat hepatocytes in uptake transport assays in order to predict drug induced hepatotoxicity. PLoS One, 8: e59432 **IF: 3.73 (2012)**
35. **Baranyai Z**, Merkel K, Jósa V, Zolnai Z. (2013) Carcinoid tumor in accidental, asymptomatic Meckel's diverticulum. J Surg Tech Case Rep, 5: 56-57.