

**Az előrehaladott állapotú vesesejtes rák biokemoterápiája
és annak tumorimmunológiai hisztopatológiai háttérvizs-
gálatai**

Egyetemi doktori (PhD) értekezés tézisei

Dr. Buzogány István

PTEÁOK Urológiai Klinika / Budapesti Péterfy Kórház Urológiai Sebészeti
Osztály

Doktori iskola: Klinikai Orvostudományok

Iskolavezető: Dr. Nagy Judit

Téma: B-145 Tumorsejtek pathomorfológiájának vizsgálata. NK-sejtek: ontogene-
nezis, funkció, pathomorphologia

Témavezető: dr. Pajor László

Pécsi Tudomány Egyetem Általános Orvostudományi Kar

Pécs 2007

Bevezetés

A felnőtt kori rosszindulatú daganatok 3 %-a a veséből fejlődik ki, a harmadik leggyakoribb daganat az urológiában. A vese daganatainak döntő többsége 80-90% - vese tubulusok epithel sejtjeiből kiinduló rák. Ez a daganatféleség régebben hypernephromaként, ma összefoglaló néven vesesejtes karcinómaként „renal cell carcinoma” (RCC) ismert és a rosszindulatú vesetumorok között a leggyakoribb forma

Előfordulása világszerte folyamatosan emelkedik és ezzel közel párhuzamosan nő a halálózása is. A vesedaganat a leghalálosabb urológiai daganatféleség. A daganat következtében bekövetkezett elhalálozás valószínűsége vesében 40%. A várható 5 éves tumormentes túlélés korai stádiumban 50-90%, metasztatizáló daganat esetében 0-13%. Az esetek 25-40 %-át tünetmentesen, véletlenül fedezik fel, ennek ellenére közel 30%-ban már az első megjelenéskor kimutatható közeli, vagy távoli propagáció. Férfi nő arány 3,1 / 1,5 az átlagéletkor 70 év, de napjainkban szaporodnak a fiatal kori esetek is.

Az RCC a vese tubulusainak epithel sejtjeiből indul ki. A Thoenes által leírt “Mainzi” és a genetikai alapokon nyugvó “Heidelbergi” szövettani klasszifikáció használatos legelterjedtebben a daganatok szöveti osztályozására, melyek jól körvonalazható hisztológiai és genetikai kromoszómális tulajdonságokkal jellemezhetőek (74, 75, 80).

A vesedaganatok immunogenitása bizonyított, önmaga képes az MHC prezentációra APC nélkül, ami azt jelenti, hogy mintegy “felkínálja” magát az immunrendszer számára. A prezentáció jelenléte, annak foka, és a sejtes immunválasz elemeinek aránya immunhisztokémiai módszerrel vizsgálható.

Csak a radikális nephrectomia ad elfogadható esélyt a gyógyulásra. Válogatott esetben, amennyiben a daganat mérete nem haladja meg a 4 cm-t a szervkímélő műtét elvégezhető, bár onkológiai szempontból értéke, még nem bizonyított.

Amennyiben a tumoros vese eltávolítása csak palliatív, vagy nem sikerült a tumort maradéktalanul kiirtani, lokálrecidíva eltávolítása előtt - után, tüdő áttételek reszekciója előtt – után kiegészítő kezelések elvégzése javasolt. Ide tartozik a biológiai válaszmódosító mono-, vagy kombinációs terápia. Ritkán, válogatott esetekben, irradiáció is szóba jön, egyéb más a stádiumnak megfelelő szupportív terápia alkalmazásával.

A kutató és gyógyító munkám során, tevékenységem egyik fontos célja volt, hogy a PTEOEC ÁOK Urológiai Klinikáján operált és biológiai válaszmódosító terápiaiban részeseülő vesekarcinómás betegek számára egységes és pontos diagnosztikus és terápiás protokollt dolgozzak ki.

Vizsgálódásom az előrehaladott állapotú, metasztatizáló vesedaganatos betegek kezelésében elsősorban a szövettani kép helyes megítélésére mellett, a biológiai válaszmódosító terápia alkalmazására irányult. Tanulmányoztam ugyanakkor a vesedaganat immunogenitását, immuno-patológiáját, a különböző terápiás lehetőségek klinikai vonatkozásait és a biokemoterápia kontra immunválasz összefüggéseit. Az előrehaladott, már metasztázissal bíró vesedaganat kezelésével kapcsolatos vizsgálataimat öt kérdéscsoport köré összpontosítva végeztem. -

1. A szövettani kép helyes megítélése vesedaganat-szövetben.
2. Immunválasz vesedaganat RCC szövetben
3. A tumorimmunológiai vizsgálati eredmények értéke immun- és biokemoterápiában
4. A mutáns pVHL protein, mint potenciális target fehérje.
5. Az előrehaladott stádiumú vesedaganatok biológiai válasz-módosító kezelése.

Az értekezés ezen kutatásaim összegzését tartalmazza.

1. Célkitűzéseim:

1. 1. A szövettani kép helyes megítélése vesedaganat-szövetben.

Kérdés 1.: A helyes szövettani klasszifikáció mennyiben jelent előrelépést a klinikai kimenetel szempontjából?

1. 1. 1. Az 1992-ben általam létrehozott Pécsi Vesedaganatos Munkacsoporttal céllom volt patológiai, molekuláris biológiai és immunológiai szempontból feldolgozni az 1985-től 2004-ig terjedő időszakra eső valamennyi vesedaganatos esetet.
1. 1. 2. Alkalmazni kívántam a korábbi Mostofi által bevezetett hisztológiai klasszifikációt, majd bevezetni és értékelni a Thoenes szerinti (Mainzi klasszifikáció) szövettani besorolást.
1. 1. 3. A továbbiakban átértékelve a Thoens szerinti (Mainzi klasszifikáció) hiányosságait és hibáit, Magyarországon elsőként áttérni a Heidelbergi, genetikai alapokon nyugvó hisztológiai besorolás alkalmazására.
1. 1. 4. Ezt a merőben új besorolást visszamenőlegesen is alkalmazni a már korábban Mostofi és Thoenes szerint besorolást nyert esetekben is. Mindezt elvégezni, csaknem valamennyi elérhető daganatos betegünk szövettani anyagán.
1. 1. 5. Elkészíteni továbbá ennek a beosztásnak és a korábbi klasszifikációknak az összehasonlítását.

1. 1. 6. A jövőben a klinikai nyomonkövetés alapján szoros együttműködésben a Heidelbergi munkacsoporttal a klasszifikáció klinikai alkalmazásának objektív előnyeit bizonyítani.

1. 1. 7. Olyan genetikai paramétereket keresni, amelyek segítségével a renalis oncocytoma és a kromofób RCC biztonságosan elkülöníthető egymástól.

1. 2. Immunválasz vesedaganat RCC szövetben

Kérdés 1. 2. Van-e a vesetumor miatt operált betegek szöveteiben olyan jel, ami a daganat elleni immunológiai védekezésre utal, hogyan működik a daganat immunológiai felismerése a betegben?

1. 2. 1. Az immunválasz vizsgálata során célom volt molekuláris patológiai szinten megközelíteni a vesetumor sejt viselkedését, és a tumorimmunitásban résztvevő védelmi mechanizmusok működését.

1. 2. 2. Vizsgálni az immunválasz szöveti jeleit vesesejtes karcinómában.

1. 2. 3. Értékelni a marginális és intratumorális MHC expressziót és lymphocytá alcsoportok CD4, CD8, CD57 jelenlétét.

1. 2. 4. Tanulmányozni a szövetinfiltráló lymphocyták fenotípusát (T, B, Mo) és a nekrosis mértékét.

1. 2. 5. Meghatározni a HLA-class I és HLA-class II expresszió értékét veserák szövetben.

1. 2. 6. Kimutatni a major hisztokompatibilitási komplex (MHC I és II) osztályú antigénjeit kriosztátos metszeteken.

1. 2. 8. A kapott eredményeket a klinikai állapot és a differenciáltsági fok alapján csoportosítani és statisztikailag értékelni.

1. 3. A tumorimmunológiai vizsgálati eredmények értéke immun- és biokemoterápiában

Kérdés 1. 3. Hasznosíthatók-e az immunológiai kutatások eredményei a betegek kezelésében?

1. 3. 1. A tumorimmunológiai vizsgálataim során szándékom volt a beteg klinikai követésével vizsgálni a szövettani osztályozás, és a klasszikus patológiai, klinikopatológiai paraméterek (grade, stádium, metasztázis) valamint az immunológiai paraméterek prognosz-

tikus / prediktív értékét az immunkezelés (IFN – VBL) kontra BronchoWaxom / Decaris - B / D-) esetén.

1. 3. 2. Statisztikailag értékelni a szövettani kép és a klinikai malignitás közötti összefüggéseket.

1. 3. 3. Vizsgálni a prognosztikus értékű adatok (met., std., grd., TIL, TIC) klinikai állapottal egyeztetett korrelációját.

1. 3. 4. Összevetni a prognosztikus adatokból képzett mutatókat (WHO status, std., grd., TIL, TIC) a metasztatizáló, illetve nem metasztatizáló esetekben.

1. 3. 5. A mindennapi klinikai gyakorlat számára olyan prognosztikailag alkalmazható paramétert keresni, ami a biológiai válaszmódosító kezelés esetében prediktívnek bizonyulhat.

1. 4. A mutáns pVHL protein, mint potenciális target fehérje.

Kérdés 1. 4. Az pVHL (antigén) szerepet játszhat-e a klinikailag is hatékony tumorimmunitás kialakításában?

1. 4. 1. A pVHL protein irányába végzett kutatásaimmal kívántam vizsgálni a vesesejtes rák (RCC) konvencionális világossejtes szubtypusának von Hippel Lindau protein expresszióját és annak immunológiai jelentőségét.

1. 4. 2. Tanulmányozni a VHL protein immunogenitását a RCC-hez társuló paraneoplasziás nephropathiák esetén.

1. 4. 3. Összevetni a tumor antigén expresszió (pVHL), az antigén prezentáció (MHC I-II), és az effektor mechanizmusok (tumorinfiltráló lymphocyták és immunkomplexek) közös megjelenését

1. 4. 4. Meghatározni az immunhisztokémiai módszer specificitását, szenzitivitását, elvégezni az eredmények összehasonlítását a szövettanilag kategorizált veserák alcsoportokkal.

V. 1. 5. Az előrehaladott stádiumú vesedaganatok biológiai válasz-módosító kezelése.

Kérdés 1. 5. A hatékonyság a mellékhatások mértéke és tolerálhatóság felmérésére és annak eldöntésére történt vizsgálatok, hogy az ambulanter alkalmazott terápia esetén

nem volt-e nagyobb a betegek kockázata, mintha intézeti körülmények között történt volna a kezelés?

1. 5. 1. Az előrehaladott stádiumú vesedaganatok biológiai válaszmódosító kezelése kapcsán kívántam tapasztalatot nyerni az előrehaladott vesedaganat immun és immunokemoterápiájával.

1. 5. 2. Vizsgálni akartam az Intron-A - kontra - Intron-A + Vinblastin kezelés hatékonyságát és biztonságosságát, multicentrikus, randomizált, prospektív tanulmányban.

1. 5. 3. Tanulmányozni óhajtottam a biológiai válaszmódosító kezelések toxicitását és annak tolerálhatóságát.

1. 5. 4. Meg kívántam vizsgálni, hogy jelent-e és mennyiben, fokozott kockázatot a betegek számára az ambulanter történő kezelés

2. Hipotézisek:

2. 1. A szövettani kép helyes megítélése vesedaganat-szövetben

2. 1. 1. A "Mostofi" szövettani klasszifikációs rendszernél áttekinthetőbb a vese meghatározott részeiből kiinduló daganatféléseket élesen elkülönítő Thoenes szerinti citomorfológiai besorolás.

2. 1. 2. Genetikai alapon nyugvó Heidelbergi szövettani klasszifikáció a legalkalmazhatóbb hisztomorfológiai besorolás a vesedaganatok szövettani feldolgozásában.

2. 1. 3. A változó szövettani klasszifikációk alkalmazhatósága befolyásolja a prognózist.

2. 1. 4. A vesedaganat esetében a korábban használatos szövettani kategóriák reklaszifikálhatók, és meghatározható azok értéke a prognózis szempontjából.

2. 1. 5. Az előrejelzés szempontjából a helyes klinikai állapot-meghatározás és a pontos szövettani klasszifikáció között statisztikailag is értékelhető pozitív összefüggés van.

2. 1. 6. Korábban az oncocytomák megítélése nem minden esetben volt korrekt, előfordult, hogy néhány esetben rosszabb prognózisú entitásként került értékelésre.

2. 1. 8. Ugyanakkor a világos sejtes veserák változataként kategorizált esetek, többször a prognosztikailag előnyösebb csoportokba kerülhettek.

2. 1. 9. A reklaszifikált esetek alapján a Heidelbergi Klasszifikáción alapuló fenotipusos osztályozás reprodukálható.

2. 1. 10. A Heidelbergi klasszifikáció a ritka vesetumor típusokat szabatosabban azonosítja

2. 1. 11. A papillaris tumorok dignitásának megítélése, és a non-papillaris RCC molekuláris progressziójának értékelése a kromoszóma eltérések elemzése révén biztonságos.
2. 1. 12. A Heidelbergi klasszifikáció alapját képező genetikai elváltozások a tumorok progressziója során fellepő morfológiai változatossággal ellentétben, állandóak maradnak.
2. 1. 13. A kromofób RCC és az RO közötti szövettani differenciálás során bizonyos specifikus, genetikai változások lehetnek segítségünkre.

2. 2. A szövettani kép helyes megítélése vesedaganat-szövetben

2. 2. 1. A vesedaganatok jelentős részében igen kifejezett immuntevékenység tapasztalható szöveti szinten, ami meghatározó lehet az immunterápia válaszkészségében
2. 2. 2. A vesedaganat szövetben részletes immunológiai felmérés során a HLA -class I-II csoportba tartozó, major hisztokompatibilitási komplex (MHC I és II) osztályú antigénjei kriosztátos metszeteken, indirekt immunperoxidáz módszerrel kimutathatók.
2. 2. 3. A tumorelleses sejtes immunválasz elemeinek jelenléte, annak fenotípusa és az antigénprezentáció meghatározható.
2. 2. 4. Az immundepozitumok jelenléte és az antigénprezentáció prognosztikai jelentőséggel bír.
2. 2. 5. Az RCC immunkezelésekor alkalmazott citokinek (IFN α , γ , IL2) exogén bevitelével az MHC -class I - II expresszió fokozásán kívül a NK aktivitás, a T sejt differenciálódás, és növekedés, "costimulatio", valamint a CTL tevékenység serkentése jön létre.
2. 2. 6. A sejtes immunelemek jelenléte meghatározza a citokin stimuláció hatékonyságát.

2. 3. A tumorimmunológiai vizsgálati eredmények értéke immun- és biokemoterápiában

2. 3. 1. A vesekarcinómáktól genetikailag is teljesen elkülönülő oncocytomák klinikai prognózisa jobb, mint azt korábban feltételezték.
2. 3. 2. A vesekarcinómák sarcomatosus jellegű szövettani altípusai, rossz prognosztikai előjelnek tekintendők.
2. 3. 3. A prognózis szempontjából az áttételek megléte az elsődleges determináló tényező és statisztikailag értékelhető összefüggést mutat a lokális klinikai állapottal (T) és tumor differenciáltsági fokával (G), és az immunológiai paraméterekkel (TIL, TIC).
2. 3. 4. A TIL és TIC tumorimmunitási paraméterek jelenléte az IFN + Vinblastin kezelésben részesülő és a BronchoWaxom / Decaris immunmodulált betegeken prediktív értéket képvisel.

2. 4. A mutáns pVHL protein, mint potenciális target fehérje.

2. 4. 1. A vese epithel sejtjeiből kiinduló daganatok közül egyesek a VHL (von Hippel Lindau gén) mutáns expressziójával jellemezhetők.

2. 4. 2. A mutáns pVHL protein, potenciális target fehérje lehet

2. 4. 3. A specifikus immunterápia hatékonysága függ a humán leukocita antigének expressziójától (HLA-I és főleg az HLA-DR), és a TIL és TIC (tumor infiltráló lymphocyták, illetve tumor immun komplexek) jelenlététől.

2. 4. 4. A pVHL fehérje a HLA-expresszióval és TIL és TIC immunjelenségekkel együtt fordul elő világos sejtes, konvencionális vesesejtes karcinómában (CCRCC).

2. 4. 5. Immunhisztokémiai módszerrel egyes világos sejtes RCC betegek klinikai immunterápiás válaszkészsége megjósolható.

2. 5. Az előrehaladott stádiumú vesedaganatok biológiai válasz-módosító kezelése.

2. 5. 1. Az interferon vinblastin kombinációs kezelés a betegek számára az egyetlen lehetőség egy olyan csoport esetében, ahol kézzelfogható eredményt adó egyéb beavatkozási lehetőség nincs.

2. 5. 2. A Robson III.-IV. klinikai stádiumba tartozó vesedaganatos esetekben immunválasz módosítók alkalmazásával 20-30%-ban remisszió érhető el.

2. 5. 3. A citokinek és a citosztatikumok együttes adása javítja a remissziós arányt és a két szer együttes alkalmazása nem jelent nagyobb megterhelést a betegek számára.

2. 5. 4. A kezelések a betegek számára tolerálhatók és az ambulanter történő terápia nem jelent nagyobb kockázatot számukra mintha kórházi körülmények között történt volna a beavatkozás.

3. Anyag és módszer

3. 1. A Thoenes szerinti citomorfológiai “ Mainz klasszifikáció” alkalmazása vesesejtes rákok hisztológiai osztályozásakor (tézis I.)

3. 1. 1. 1994 - 96 között műtétre került esetek közül véletlenszerűen kiválasztott 137 vesedaganat szövettani feldolgozását végeztem el a Thoenes szerinti citomorfológiai kategorizálás alkalmazásával.

3. 1. 2. Megvizsgáltam a hisztológiai karakter (clear, kromofil, kromofób, “Bellini duct“, oncocytoma, pleomorph, kevert forma) mellett a tumor növekedési formáját (kompakt, tubulopapillaris, cysticus vagy kevert), a tumort felépítő sejtek differenciáltságát és ezek viszonyát a betegek klinikai stádiumával összehasonlítva.

3. 2. Reklassifikáció (tézis I.)

3. 2. 1. A Heidelbergi Klasszifikáció a felnőttkori vesesejtes tumorokban három jóindulatú, és négy malignus entitást különít el, amelyek jellemző karyotipusbeli eltérésekkel rendelkeznek, hisztológiailag különböző megjelenésűek, és prognosztikailag is különböző csoportokat jelölnek (45, 46).

3. 2. 2. 1988 és 1997 között vesetumor miatt operált betegek közül munkatársaimmal 335 eltávolított tumor szövettani reklassifikációját végeztük el, hematoxin-eozin festett metszeteken.

3. 2. 3. Ezen esetek között 144 olyan minta is szerepelt, amelyet később más, immunológiai vizsgálatokba is bevontunk.

3. 3. A kromofób sejtes vesedaganat RCC elkülönítése az oncocytomától (tézis I)

3. 3. 1. A tumoros és vele határos ép veseszövetminta feldolgozását végeztük el 48 daganatos nephrectomiás esetben, natívan feldolgozott szövetmintában.

3. 3. 2. Polimorfikus mikroszatellita markerek előfordulását vizsgáltuk 27 oncocytoma és 21 kromofób RCC szövetben. Megfigyeléseinket azon örökléstani eltérések irányába végeztük, amelyeket a vesedaganatok esetében rendszeresen értékelni szoktunk.

3. 3. 3. A lokalizációt és szekvenciát az NCBI adatbázisról vett ([http: www.ncbi.nlm.nih.gov/MapView](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/MapView)) módszerrel elemeztük.

3. 4. A vesesejtes rák szövetben kifejezett tumor infiltráló lymphocytá invázió tapasztalható, amelynek fenotípusa változó (tézis II.)

3. 4. 1. Anyagunkban részletesen elemeztük a tumorinfiltráló lymphocyták fenotípusait, azok elhelyezkedését.

3. 4. 2. 1991. és 1994. között 42 eltávolított vesetumor szövettani feldolgozását végeztük el szokványos hisztológiai és immunhisztokémiai módszerrel.

3. 4. 3. Megvizsgáltuk a T lymphocytá infiltrációt, a helper (CD4) ill. cytotoxicus (CD8) lymphocyták elhelyezkedését és aktivitását.

3. 4. 4. Tanulmányoztuk a "natural killer" (NK) sejtek intratumorális helyzetét és működését.

3. 5. A veserákos szövetben önállóan működő és a daganat sejtek által létrehozott fő hisztokompatibilitási komplex fehérjék (MHC I és II) expressziója és annak helye valamint aktivitása meghatározható a vesetumoros szövetben (tézis III.).

3. 5. 1. Vizsgáltuk és meghatároztuk a fő hisztokompatibilitási komplex fehérjék (MHC I és II) expresszióját és helyét a vesetumoros szövetben.

3. 5. 2. 1994-97 között elvégzett 456 tumoros nephrectomia során eltávolított vesékből mindig a tumor-épszövet határról vettük. Valamennyi feldolgozott tumor a vesesejtes rák RCC, konvencionális szubtypusába volt sorolható (13).

3. 5. 3. Hatvankét véletlenszerűen kiválasztott mintából, indirekt immunperoxidáz módszerrel határoztuk meg, kriosztátos metszeteken a HLA -class I-II csoportba tartozó major hisztokompatibilitási komplex (MHC I és II) osztályú antigénjeit.

3. 5. 4. A CD4, CD8, CD 57 pozitív lymphocytákat mutattunk ki, indirekt immunperoxidáz rendszerben. A B - lymphocyták (CD45RB) a memória T - lymphocyták (UHCL-1), valamint a monocyták (MAC 387) meghatározása monoklonális antitestekkel történt szokványos 3 lépéses ABC módszerrel.

3. 6. Prognosztikus immunhisztokémiai markerek vizsgálata immunkezelt vesedaganatban. (tézis IV.)

3. 6. 1. Az MHC függő „killer”, vagy más néven citotoxikus T lymphocytá (CTL) és a CD57 pozitív természetes ölő “natural killer” (NK) sejtek az eredeti tumorsejtek elleni immunogenitásukat évekig megőrizhetik a primer tumor eltávolítását követően is (11).

3. 6. 2. Natívan feldolgozott tumor szövet és a közvetlen környezetéből a tumor - ép határról nyert minták vizsgálatát végeztük, véletlenszerűen kiválasztott 132 vesesejtes rák (RCC) miatt operált beteg esetében.

3. 6. 3. Acetonos fixációval kriosztátos metszeteken direkt fluoreszcens izothiacyanát (FITC) technikával polyclonalis anti-humán IgG, IgA, IgM és komplemet (C1q, C3) antitesteket vizsgáltunk.

3. 6. 4. Immunoperoxidáz módszerrel szekunder biopolimer reagenssel detektáltuk a VHL proteint. ABC- immunoperoxidáz módszerrel detektáltuk a tumor infiltráló lymphocytákat (UCHL - 1) az MHC-I béta-láncát (β_2 - microglobulin) és a HLA-DR δ -láncát MHC-II .

3. 6. 5. Meghatároztuk az immunhisztokémiai módszer specificitását, szenzitivitását, elvégeztük az eredmények összehasonlítását a szövettanilag kategorizált veserák alcsoportokkal, és megállapítottuk a módszer specificitását és szenzitivitását

3. 7. Intron-A vs. Intron-A -Vinblastin kezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata kétkarú, randomizált multicentrikus vizsgálat (tézis V.)

3. 7. 1. Az interferon alfa 2 monoterápiában és, vagy Vinblastinnal kombináltan alkalmazva magasabb remissziós arányt tudott elérni, mint bármely korábbi kezelési forma. A haza viszonylatban 1990 évek elején elkezdett immun és biokemoterápia hatékonyságának és tolerálhatóságának megfigyelését végeztük multicentrikus kétkarú, randomizált vizsgálat formájában 12 centrum részvételével.

4. 5. 2. A beléptetett betegek száma 124, ebből 112 kezelés eredménye volt értékelhető (90,3%). IFN- α monoterápiával 56 / 51, míg a biokemoterápiával IFN- α +VBL 68 / 61 beteget kezeltünk.

3.7. 3. A betegek véletlen szerű kiválasztása és kezelési csoportba osztása szigorú kritériumok alapján történt. Az eredményességet a komplett és parciális remissziós arány százalékos meghatározásával, a tolerálhatóságot és a biztonságosságot, a mellékhatások és toxicitási mutatók WHO kritériumok szerinti regisztrálásával értékeltük.

3. 7. 4. A két karon elért kezelési eredményeket összehasonlítottam, és vizsgáltam a mellékhatások előfordulásának statisztikai viszonyait a két kar között

4. Következtetések

4. 1. 1. Elsőként végeztünk nagyszámban szövettani reklasszifikációt vesedaganat szövetben, meghatározva annak a prognózis szempontjából lényeges értékét.

4. 1. 2. Vizsgálatainkkal bizonyítottuk, hogy az előrejelzés szempontjából a helyes klinikai állapot-meghatározás és a pontos szövettani klasszifikáció között statisztikailag is értékelhető pozitív összefüggés van.

4. 1. 3. Bizonyítottuk, hogy az oncocytomát korábban 70%-ban tévesen sokkal rosszabb prognózisú entitásként értékeltük.

4. 1. 4. A világos sejtes veserák változataként kategorizált esetek, többször a prognosztikailag előnyösebb kromofób csoportba kerültek.
4. 1. 5. A reklasszifikált esetek alapján megállapítottuk, hogy a Heidelbergi Klasszifikáción alapuló fenotipusos osztályozás reprodukálható, és így a tumorok több mint 94%-a megfelelő genetikai és biológiai tulajdonságú csoportba sorolható.
4. 1. 6. A Heidelbergi klasszifikáció a ritka vesetumor típusokat szabatosabban azonosítja, és lehetőséget biztosít vitás esetek tisztázására, ahol a tumor szövettani felismerése a prognózis megítélésére elengedhetetlen.
4. 1. 7. A papillaris tumorok dignitásának megítélése, és a non-papillaris RCC molekuláris progressziójának értékelése a kromoszóma eltérések elemzése révén biztonságos. A Heidelbergi klasszifikáció alapját képező genetikai elváltozások a tumorok progressziója során fellepő morfológiai változatossággal ellentétben, állandóak maradnak.
4. 1. 8. A kromofób RCC és az RO közötti szövettani differenciálás korábban sokszor téves eredményre vezetett. Bizonyítottuk, hogy bizonyos specifikus, örökléstani változások detektálásával a kromofób RCC tumorsejtjei biztonsággal elkülöníthetők az RO-tól.
4. 1. 9. Elsőként tettük közzé azt a megfigyelésünket, hogy az 1, 2, 6, 10, 13, 17 és 21-s kromoszóma allél cseréjének komplexitása, csak a kromofób RCC-re jellemző.
4. 2. 1. Magyarországon először végeztünk részletes immunológiai felmérést vesetumor szövetben, a HLA -class I-II csoportba tartozó, major hisztokompatibilitási komplex (MHC I és II) osztályú antigénjeinek kimutatására kriosztátos metszeteken (6-7 μm), indirekt immunperoxidáz módszerrel.
4. 2. 2. Ugyancsak elsőként vizsgáltuk az egyes szövetmintákban a tumorelleses sejtes immunválasz elemeinek jelenlétét, és fenotípusát, valamint az antigénprezentációt, a klinikai állapottal, a szövettani atípiával (Grádus), és a nekrosis mértékével összefüggésben.
4. 2. 3. Vizsgálataink alapján bizonyossá vált, hogy a vesetumor szövetben a tumorelleses immunválasz rendkívül erőteljes. Szinte minden vizsgálati anyagban megfigyelhető volt az MHC I - II. koexpressziója, ami arra utal, hogy a vesesejtes rákszövet képes önmaga prezentálni az antigént, de a folyamat valamilyen oknál fogva "béna", vagy nem tud elindulni, avagy menet közben blokkolódik.
4. 2. 4. Prognosztikai jelentőségűnek egyedül az MHC prezentáció tűnik.
4. 2. 5. Vizsgálatink alapján látszik, hogy a CD4-8-57 sejtek előfordulási aránya a RCC szövetben 30% körüli. Még alacsonyabbnak észleltük ezt az arányt, amikor az MHC expressziót és a sejtek együttes előfordulását vizsgálatuk meg 23, 18, 14%. Márpedig az RCC immunkezelésekor alkalmazott citokinek ($\text{IFN}\alpha$, γ , IL2) exogén bevitelével az MHC

-class I-II expresszió fokozásán kívül a NK aktivitás, a T sejt differenciálódás, és növekedés, "costimulatio", valamint a CTL tevékenység serkentése a cél. Az eddig alkalmazott valamennyi biológiai válaszmódosító kezelési séma esetében sem sikerült magasabb, mint 30 %-os remissziót elérni.

4. 2. 6. Észleletünkben a sejtes immunelemek hiánya magyarázatot adhat, miért nem érhető el magasabb arányú válasz citokin stimulációval. Hogy mennyire tekinthető mindez prognosztikai tényezőnek, és hogy milyen formában használható fel a terápia megtervezése, és kivitelezése során a további vizsgálataim tárgyát képezte.

4. 3. 1. Szövettani és immunológiai eredmények korreláció vizsgálatai alapján is megállapítható volt, hogy a vesekarcinómáktól genetikailag is teljesen elkülönülő oncocytomák klinikai prognózisa kiváló.

4. 3. 2. A vesekarcinómák sarcomatosus jellegű szövettani altípusai, ugyan ezen összehasonlításban éppen ellenkező céllal, rendkívül rossz prognosztikai előjelnek bizonyultak.

4. 3. 3. Az áttételek megléte és a kedvezőtlen klinikai kimenetel között igen szoros korrelációt találtunk.

4. 3. 4. A tumor grádus / stádium és klinikai kimenetel, valamint az immunparaméterek, és a prognosztikus érték összefüggései sokszor statisztikailag nem mérvadóak.

4. 3. 5. Az elsődleges determináló tényező a prognózis szempontjából az áttét jelenléte, mely csak kismértékben függ össze a lokális klinikai állapottal (T) és tumor differenciáltsági fokával (G). Nem áll ugyanakkor korrelációban, az immunológiai paraméterekkel (TIL, TIC).

4. 3. 6. A TIL és TIC tumorimmunitási paraméterek az IFN + Vinblastin kezelésben részesített betegeken nem hordoztak prediktív értéket, míg a BronchoWaxom / Decaris immunmodulált betegeken a TIL negatív a TIC pozitív értékű prognosztikus tényezőnek bizonyult.

4. 3. 7. A B / D-terápia a humorális immunválaszt serkenti TIC pozitivitást okoz a T-2 típusú humorális hatás, egyúttal gátolja a T-1 celluláris "helper" típusú TIL-ek aktivációját, míg az alfa - interferon kezelésben az IFN- α elsősorban direkt tumor ölő hatása miatt, nem mutatkozik sem TIL sem TIC elváltozás.

4. 4. 1. A vese epithel sejteiből kiinduló daganatok közül a világos sejtes típus konvencionális szubtypusa (CCRCC) a VHL (von Hippel Lindau gén) mutáns expressziójával jellemezhető.

4. 4. 2. A mutáns pVHL protein, mint potenciális target fehérje (antigén) szerepet játszhat a klinikailag is hatékony tumorimmunitás kialakításában.

4. 4. 3. A specifikus immunterápia hatékonyságának további alapfeltétele a humán leukocytá antigének expressziójának (HLA-I és főleg az HLA-DR), és a TIL és TIC (tumor infiltráló lymphocyták, illetve tumor immun komplexek) jelenléte.
4. 4. 4. Vizsgálataink alapján a pVHL fehérje a HLA-expresszióval és TIL és TIC immunjelenségekkel együtt magas specificitással mutatható ki az ún. „immunogén” világos sejtes, konvencionális vesesejtes karcinómában (CCRCC). Immunhisztokémiai észleleteink egyrészt magyarázatot adhatnak egyes világos sejtes RCC betegek klinikai immunterápiás válaszkészségére, másrészt segítséget adhatnak az immunterápia megkezdése előtt – az eltávolított vesetumor reszekátum immunhisztokémiai elemzése révén - a potenciálisan jól válaszoló betegek megfelelő kiválasztásában.
4. 5. 1. A monoterápiával elért 19%-os remissziós arány megfelelő, elgondolkodtató azonban, hogy a kombinációs csoportban miért csak 23% volt a remissziós, ami az irodalmi adatoknál alacsonyabb.
4. 5. 2. A Vinblastint bólus injekció formájában kell alkalmazni.
4. 5. 3. A legjobb eredményt a tüdő áttételek kezelésével sikerült elérni.
4. 5. 4. Leggyakoribb mellékhatásként az influenzaszerű tünetegyüttest észleltük, a legsúlyosabb G3-as fokozatúnak bizonyult.
4. 5. 5. Az egyes kezelési karokon nem volt szignifikáns különbség a toxicitást illetően.
4. 5. 6. Az ambulanter történő kezelésnek hátrányát nem láttuk.
4. 5. 7. Az IL-2, IFN α -2, 5-FU kezelést jó általános állapotú az alacsony rizikócsoportba sorolható betegeknél javasolt elkezdni.

A tézisek alapjául szolgáló saját közlemények jegyzéke

1. Buzogány I., Magyarlaki T., Villányi K., Sükösd F.: A Thoenes féle citomorfológiai „Mainz klasszifikáció” alkalmazása vesesejtes rákok hisztológiai osztályozásakor Magyar Urológia, 1997. IX./4. 324-331
2. Nagy A, Buzogány I., Kovacs G.: A Microsatellite allelotyping differentiates chromophobe renal cell carcinomas from renal oncocytomas and identifies new genetic changes. Histopathology. 2004 Jun; 44(6):542-6. **IF: 2,952**

3. Buzogány I., Magyarlaki T., Villányi K., Polyák L., Kereskai L.: Immunválasz szöveti jeleinek vizsgálata vesesejtes carcinomában. Magyar Urológia, 1997. IX./3; 205-212
4. Magyarlaki T., Mosolits S., Baranyay F., Buzogány I. Immunhystochemistry of complement response on human renal cell carcinoma biopsies. Tumori, 1996. 82 (5); 473-479 szept. okt.
IF: 0.453
HSZ: 11
5. Buzogány I., Magyarlaki T., Villányi K., Sükösd F. A HLA -class I és HLA -class II expressio veserák szövetben (közlésre elfogadva 2005. 01. 29.-én. Prof. Pajor László fő-szerkesztő)
6. Buzogány I., Magyarlaki T., Sükösd F., Jávornágy A.: Szövettani és immunológiai eredmények összehasonlítása immun- és biokemoterápiában részesült vesekarcinómás betegeken Magyar Urologia 2001. XIII/4; 347-359
7. Magyarlaki T., Buzogány I., Kaiser L., Sükösd F., Döbrönte R., Simon B. Fazekas A., Nagy J.: Prognostic histological and immune markers of RCC. POR 7 (2) 118-124 2001. Január
8. Buzogány I., Magyarlaki T., Villányi K., Polyák L., Mosolits Sz.: Prognosztikus immunhisztokémiai markerek vizsgálata immunkezelt vesedaganatban. Magyar Onkológia Magyar Onkológusok Társasága XXI. Kongresszusa (Suppl.) 1995. 46-47
9. Magyarlaki T., Buzogány I., Nagy J. Specific von Hippel Lindau protein expression clear cell RCC with "immunogenic" features. POR. 7 (1): 42-45 2001. Március
10. Buzogány I., Czvalinga I., Götz F., Ambulanter végzett interferon mono- és kombinációs terápia eredménye előrehaladott vesedaganat esetén. Orv Hetil. 1997, 138 (2) 9-12.
11. Buzogány I., Fehér G., Kocsis J., Molnár I., Nagy G., Kiss L., Farkas J., Rácz L., Nadas Gy., Oroszi T., Schmauzer J., Szlávi J.: Intron-A vs. Intron-A -Vinblastin kezelés hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata kétkarú, randomisalt multicentrikus vizsgálat Magyar Urológia 2001. /XIII/1. 19-31
12. Buzogány I., Polyák L., Villányi K., Götz F.: Vesedaganat miatt végzett biokemoterápia (Inerferon, Vinblastin kezelés). Magyar Onkológia Magyar Onkológusok Társasága XXI. Kongresszusa (Suppl.) 48. old. 1995. 45-46.
13. Buzogány I., Villányi K., Polyák L., Götz F.: Az előrehaladott vesekarcinoma immunkezelésének elve és gyakorlata. Magyar Onkológia Magyar Onkológusok Társasága XXI. Kongresszusa (Suppl) 50.old. 1995. 45-46.

14. Buzogány I, Bagheri F, Sule N, Magyarllaki T, Kalmar-Nagy K, Farkas L, Pajor G.: Association between carcinosarcoma and the transplanted kidney. Anticancer Res. 2006 Jan-Feb;26(1B):751-3.

IF: 1.604

HSZ: -

Egyéb saját közlemények jegyzéke

1. Buzogány I., Magyarlaki T., Jávorházy A., Csanaky Gy., Szereday Z.: Veseangiomyolipoma és vesesejtes rák együttes előfordulása. Magyar Urológia (közlésre elfogadva 2005. 01. 29.-én. Prof. Pajor László főszerkesztő)
2. Csanaky , Magyarlaky, Méhes, Szereday, Buzogány: Renal angiomyolipoma. Report of two rare cases with regional lymph node involvement and association with carcinanatosus and fibroleiomatous components. Tumori 1995 81 (6):469-474 nov.-dec.

IF: 0.453

HSZ: 11

3. Szereday Z., Csanaky Gy., Magyarlaki T., Méhes G., Herbert T., Buzogány I.: Vese angiomyolipoma Magyar Onkológia Magyar Onkológusok Társasága XXI. Kongresszusa (Suppl.) 1995. 44-45.
4. Pajor L., Kisbenedek L., Buzogány I., Romics I., Holman E., Iványi B.: A felnőttkori vesedaganatok kezelése (Módszertani levél a szakmai Kollégium és az Országos Urológiai Intézet megbízásából) Magyar Urológia XV (4) 2003.; 237-246.
5. Magyarlaki T., Kiss B., Buzogánv I., Sükösd F., Fazekas A.: Renocelluláris carcinoma (RCC) asszociált nephropathiák immunológiai és klinikopathológiai vizsgálata. Magyar Oncologia 1997(suppl.)
6. Magyarlaki T, Kiss B, Buzogány I. Sükösd F, Fazekas A.: Renocelluláris carcinoma (RCC) asszociált nephropathiák immunológiai és klinikopathológiai vizsgálata. [Renal cell carcinoma (RCC) associated nephropathies. An immunological and clinicopathological study] Magyar Onkologia 1997, 41(4), 330.
7. Kiss B., Magyarlaki T., Buzogány I., Fazekas A., Sükösd F., Nagy J. A felnőttkori vesecarcinomát kísérő paraneoplasiás nephropathia (immunológiai és klinikopatológiai tanulmány). Orvosi Hetilap (10)140. 2. 75-80. 1999
8. Magyarlaki T., Kiss B., Buzogány I., Fazekas A., Sukosd F. Nagy J. Renall cell carcinoma an paraneoplastic IgA nephropathy . NEPHRON 82 (2): 127-130 jun 1999.

IF: 1,502

HSZ:2

9. Buzogány I., Jávornágy A., Magyarlaci T., Farkas L.: A vesesejtes rák és az urémiás állapot. Hypertonia és Nephrológia (suppl.) 2002. november 46.
10. Buzogány, Török, Székely, Götz: A Combined treatment of Enuresis Nocturna. European Urology 1992. (Suppl.)172 P. 100.
11. Karátson A., Baranyai F., Buzogány I.: Toxicity of disinfectant to peritoneal membrane. Perit. Dial., Intern., 1992. 12; (3): 330
12. Karátson, Buzogány, Wagner, Rácz: Sclerosing peritonitis caused by disinfectant in a patient under peritoneal dialysis. Int Urol Nephrol. 1991; 23(2):185-90.
13. Karátson, Rácz, Buzogány: A peritonealis dialysis katéterei és hasi behelyezésük. Magyar Sebészet 1991. 12. 44. 330.
14. Karátson A., Rácz L., Buzogány I.: Catheter types and their abdominal implantation in peritoneal dialysis. Int Urol Nephrol. 1992; 24(3): 327-33.
15. Karátson, Baranyai, Buzogány: Disinfectants used in peritoneal dialysis and their effect on peritoneum. VI.-th Congress of the International Society for Peritoneal Dialysis. Theassaloniki 1992. X. 1-4 Abstracts S. 67.
16. Török A., Buzogány I., Nagy J., Mrs. Pálosi L., Götz F.: The First Penile Prothesis Done In Hungary. IV. International Kongress of Andrology, Firenze 1989. 05. 14-18.
17. Farkas L., Frang D., Székely J., Buzogány I.: Bilaterale Hodentumoren. XVIII. Urologenkongress der DDR, Halle 1986, III. 23-27 Abstr. 405.
18. Hübler J., Götz F., Buzogány I., Frang D.: A rectalis prostatabiopsia jelentősége a prostatarák korai felismerésében. Orvosi Hetilap 1986, 127, 2235- 2237.
19. Götz F. Jászai V., Buzogány I., Kincses I.: A vesicoureteralis reflux endoscopos megoldása. Lege Artis Med. 1991. 14. 240-245.
20. Götz F. Jászai V., Buzogány I., Kincses I.: A vesicoureteralis reflux endoscopos megoldása. Magyar Urológia 1989 1. 81.
21. Domány B., Buzogány I., Bódis J.: A percután pubovaginális colposuspenzió módosított megoldásának kezdeti tapasztalatai Magyar Nőorvosok Lapja 61, 1998, 207-209
22. Domány B. , Buzogány I., Bódis J.: A Burch-féle colposuspenzió alkalmazása stressz inkontinens betegeknel. Magyar Nőorvosok Lapja 61, 395-397 1998.
23. Fábos Z., Buzogány I., Götz F.: A prostata méretmeghatározásának pontossága és annak jelentősége a BPH kezelésében. Magyar Urológia 1998./X.2. 129-133

24. Bódis. J., Domány B., Török A., Buzogány I., Götz F.: Modified Gittes's needle colposuspension method complemented with the laparoscopic ventrosuspension of the uterus for the treatment of stress incontinence associated with stage III or IV pelvic organ prolapse. American Journal of Obstetrics and Gynecology 176 (6): 1394-1394 jun. 1997

IF: 2,871

HSZ:2

25. Götz F., Buzogány I., Székely J. G., Villányi K. K: The Endoscopic Treatment of Vesicoureteral Reflux. J Endourol 1995; 9 (Suppl.): 103.

IF: 1,339

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretnék köszönetet mondani főnökeimnek Frang Dezső, Götz Frigyes, és Farkas László Professzoroknak, akik lehetővé tették számomra, hogy megismerjem és megtanuljam csodálatos szakmámat és ösztönöztek a tudományos munkám elmélyítésére. Köszönet Nagy Judit Professzor Asszonynak, aki lehetővé tette, hogy doktori iskolájában (Klinikai Orvostudományok) csatlakozhassam Pajor László Professzor vezetésével a „B-145 Tumorsejtek pathomorfológiájának vizsgálata. NK-sejtek: ontogenezis, funkció, pathomorphologia” című témájához PhD értekezésem elkészítésére. Hálás szívvel mondok köszönetet barátomnak, kutató munkám elindítójának, szellemi atyjának, irányítójának és legfőbb támogatójának Magyarlaci Tamás dr.-nak, a példáért, az igaz barátságáért, segítségért és áldozatos kutatómunkájáért. Megismertette velem az igazi kutató munka ízét, a kitartó válaszkeresést, és megmutatta a felkészülésen alapuló állhatatos munka példája mellett a vesedaganat patológiájának rejtelmét és a tumorimmunitás alapjait. Külön köszönettel tartozom Jürgen Sökland Professzornak, aki elindított az alapos felkészültség a felelős gondolkodás az igényes szakmai munka és a szabatos tudományos feldolgozás útján. Köszönöm Nikolaus Schmeller Professzornak és Gabriel P. Haas Professzornak a biológiai válaszmódosító terápia elméleti hátterének és gyakorlatának pontosabb megismertetésében nyújtott támogatását és a folyamatos együttműködést. Hálás vagyok Sükösd Farkas dr.-nak a szövettani feldolgozás elvégzésében, Kovács Gyula Professzornak a RCC esetek hisztológiai reklasszifikációjában, és a genetikai módszerek elsajátításában, a folyamatos kutatómunkában nyújtott segítségével együttműködéséért. Köszönöm valamennyi kollégám a támogatását a betegek kezelésében és a hétköznapi munkában egyaránt.

Hálás köszönettel tartozom volt közvetlen munkatársaimnak Petrovics Józsefné Ibolya és Szávai Erika asszisztensnőknek akik fáradhatatlanul és nagy igényességgel segítettek a beteggondozásban, és az Urológiai Klinika ambulanciája valamennyi dolgozójának, az osztályos nővéreknek és röntgen és laboratórium munkatársainak a betegellátásban és az immunterápia lebonyolításában végzett pontos és folyamatos munkájukért. Ugyancsak köszönet illeti Udvarácz Ildikó, Wéber Tünde és Keresztúri Mária asszisztens nőknek a szövettani és immunhisztokémiai munkánk technikai kivitelezésében nyújtott segítségükért. Kimondhatatlan köszönet a családomnak, akik nélkül soha nem juthattam volna idáig.