

# Új diagnosztikai és prognosztikai vizsgálatok a húgyhólyag rosszindulatú daganatain

Doktori tézisek

**dr. Riesz Péter**

Semmelweis Egyetem  
Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Romics Imre egyetemi tanár, az orvostudományok doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Flaskó Tibor, egyetemi docens, Ph.D.  
Dr. Kovács András, osztályvezető főorvos  
az orvostudomány kandidátusa

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Kádár Anna egyetemi tanár  
az orvostudományok doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Merksz Miklós, osztályvezető főorvos, Ph.D.  
Dr. Várbíró Szabolcs, egyetemi adjunktus, Ph.D.

Budapest  
2009.

## Bevezetés

A hólyagrák mind Magyarországon, mind világszerte gyakori daganat. A hólyagcarcinoma a második legtöbbször diagnosztizált urológiai rosszindulatú daganat. A betegség korai felismerésével a kuratív kezelés lehetősége és az életminőség megtartása érhető el. Napjainkban a hólyagrágokkal foglalkozó kutatások között kiemelkedő kérdésként merül fel a korai diagnosztika és ennek megfelelő eljárások kifejlesztése. Hasonlóan gyakori kutatási téma és így forrongó terület, a felismert hólyagrák prognosztikai tényezőinek értékelése, a túlélés jóslása és ezen keresztül a további terápiás lépések indikációja.

A húgyhólyagrágok diagnózisának és terápiájának is meghatározó eleme, hogy mikor kerül felismerésre a tumor. Az időtényező mellett nagy jelentősége van annak, hogy a biológiai viselkedés alapján a hólyagrágokat két nagy csoportba sorolhatjuk. A nem-izominvazív (korábbi nomenklatura szerint felületes), és az izominvazív típus, melyet további alcsoportokra lehet bontani. A két fő csoport biológiai viselkedése, prognosztikája, a beteg életkilátása, a daganat áttétképző hajlama annyira különbözik, hogy szinte két külön entitásról lehet beszélni. A két csoport rendkívül eltérő 5 éves túléléssel rendelkezik (95 % viszonyítva az 50 %-hoz), mely egyben tükrözi a biológiai viselkedésüket is. Míg a legtöbb urothelsejtes karcinóma besorolható az előbb említett csoportok egyikébe, néhány közülük mindkét kategória jellemzőit magán hordja (pl.: rosszul differenciált nem-izominvazív tumorok /pT1 G3 és Tis), igazolva azt, hogy ezeket a tumorokat a legnehezebb klinikailag megfelelően kezelni. A klinikai érdeklődés középpontjában áll, hogy milyen módon lehet előre megmondani, melyik tumor fog recidíválni, illetve progrediálni, ez ugyanis nagyon hasznos lenne a terápia és az utánkövetés megtervezésekor.

Bár a különböző kutatások számtalan molekuláris változást írtak le a hólyag illetve a felső húgyútak urothelsejtes karcinómájában, a normál hám tumoros átalakulásának pontos molekuláris útja még nincs kellőképpen feltérképezve. Ideális lenne kiszámolni a rövid és hosszú távú esélyét a recidívának és a progresszióknak az elérhető klinikai és patológiai adatok alapján. Több vizsgálatban használtak molekuláris markereket a prognózis meghatározására, de ezek közül a markerek közül jelenleg egyiket sem használják a mindennapos klinikai gyakorlatban. Egyelőre nem lehetséges pontosan megállapítani a biológiai viselkedését a tumoroknak. Ily módon a hólyagrágkutatás elsősorban a daganatok minél korábbi stádiumban való diagnosztizálására és a hólyagtumor-progresszió lépéseinek elkülönítésére irányult.

## **Célkitűzések**

A hólyagrakkal foglalkozó munkacsoportunk vizsgálatait két alapvető cél irányába építettük fel. Egyik volt a hólyagdaganat korai diagnosztikája és az erre bevethető módszerek, tumor marker és genetikai vizsgálatok klinikumban való alkalmazása, az eredmények összehasonlítása a nemzetközi vizsgálatokéval. Munkacsoportunk másik célkitűzése a hólyagdaganat prognosztika irányvonala. Feladatunk volt újabb ismeretek és összefüggések feltérképezése a hólyagrások finom szöveti struktúrája és a betegek túlélése, illetve a betegség recidívája között. A két alapvetően különböző vizsgálati csoport miatt a továbbiakban mind a módszerek, mind az eredmények során külön rendszerezve ismertetjük a „klinikai diagnosztikai” és a „prognosztikai vizsgálatokat”.

### *1. Szöveti polipeptid antigén koncentráció vizsgálata hólyagdaganatos betegekben*

Célunk volt vizsgálni a szérum szöveti polipeptid antigén koncentrációt különböző stádiumú és szöveti differenciáltságú hólyagrákos betegen és egészségesekben, valamint nem rosszindulatú urológiai megbetegedésben szenvedőknél. Arra a kérdésre kívántunk választ kapni, hogy a szérum szöveti polipeptid antigén használható-e tumor markerként, illetve a szérum koncentrációja jelzi-e a betegség izominvazív vá válását.

### *2. Hólyagrák kimutatása vizeletből, fluoreszcens in situ hibridizációs módszerrel*

Vizsgálatokat végeztünk a hólyagrák kimutatására kifejlesztett, fluoreszcens in situ hibridizációs módszerrel. Célunk volt az új technikával elérhető specificitás és szenzitivitás értékelése, továbbá a vizsgálat metodikájának finomítása a jobb eredmény elérése érdekében, és annak megállapítása, hogy a FISH technikával kiváltható-e az invazív cystoscopia.

### *3. Mikroszatellita vizsgálatok hólyagrákos betegekben*

Célunk volt a mikroszatelliták vizeletből való kimutatásával igazolni a hólyagrák diagnózisát. A vizsgálat érzékenységét és specificitását növelő módszer, vizsgálati metódus kidolgozását terveztük. További vizsgálatokat végeztünk annak bizonyítására, hogy a vizelet felülúszó felhasználásával jobb eredmény érhető el, mint a vizelet üledékkel. Vizsgáltuk továbbá, hogy a mikroszatellita kimutatás módszerének eredményeit mennyire befolyásolja az, hogy nem-izominvazív vagy izominvazív daganatnál végezzük a detektálást.

### *4. Invertált papilloma előfordulása a húgyhólyagban*

Célunk az volt, hogy a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján invertált papillomával diagnosztizált betegeket prospektív vizsgálattal kövessük és választ kapjunk, hogy a betegség kiújulása vagy malignizálódása milyen gyakorisággal fordul elő. Választ kívántunk kapni arra a kérdésre, hogy a betegek követését milyen szorosan kell végezni.

### *5. E-cadherin expresszió vizsgálata hólyagrákban*

Az egyik legfontosabb sejtdhéziós molekula, az E-cadherin expressziójának erősségét vizsgáltuk hólyagrákos betegek szövettani metszetein. Célunk az E-cadherin expresszió összefüggésének kimutatása volt a daganat stádiumával, differenciáltsági fokával, recidívák számával és a betegség túlélésével. Meg kívántuk határozni, hogy az E-cadherin expresszió vizsgálata mennyire használható mutató a klinikai prognózis, a betegség kimenetele szempontjából.

### *6. Claudin expresszió változásának vizsgálata hólyagrákban*

Fel kívántuk tární a claudin expressziós mintázat összetételét és az expresszió mértékét normál húgyhólyag urotheliumban, gyulladással húgyhólyaghamban és a húgyhólyagrák különböző patológiai stádiumaiban, és e stádiumok eltérő differenciáltságú tumoraiban. A vizsgálatokkal hozzá kívántunk járulni a humán urotheliumban a claudin expressziós eloszlás feltérképezéséhez. Ezen túl a feltárt adatokkal közelebb kívántunk kerülni a sejtkapcsoló struktúrák és ezen belül a claudinok szerepének megértéséhez a húgyhólyagrák kialakulásában és progressziójában. Vizsgálatunk során különös figyelmet fordítottunk a magas rizikójú nem-izominvazív hólyagrákokra (pT1G3), ugyanis e csoport alkotja a klinikai határterületet a radicalis cystectomy és a TUR-műtétek között. A recidíváló és nem recidíváló tumorok várt claudin expressziós karakterizálása segítséget nyújthat a jövőben a pT1G3 csoport tumorok előrejelzésének pontosabb meghatározásához.

## **Módszer**

Célkitűzéseink megvalósításához három klinikai diagnosztikai vizsgálatot és három prognosztikai vizsgálatot végeztünk el. A vizsgálatokban résztvevő hólyagrákos betegeket és a kontrollcsoportot képező egészséges, vagy egyéb urológiai jóindulatú betegségben szenvedőket a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján kezeltük, illetve operáltuk, 1996 január 1. és 2006 december 31. között. A kórszövettani és immunhisztokémiai vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézetében, a molekuláris vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetben és a II. Sz. Patológiai Intézet, Molekuláris Patológiai Laboratóriumában végeztük.

### *Hólyagtumor diagnosztikai vizsgálatok*

*1.sz. Klinikai diagnosztikai vizsgálat: Szöveti polipeptid antigén koncentráció vizsgálata hólyagdaganatos betegeknél*

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján, 1998. március és október között 39 hólyagrákos betegnél vizsgáltuk a szérumban szöveti polipeptid antigén (TPA) szintjét. Az

anyagot transurethralis reszekció vagy radikális cystectomy során nyertük. A szérumban TPA meghatározását műtét előtt vett savóból, a BYK Sangtec cég immunoluminometrikus módszerével végeztük, a referencia tartomány felső határa a gyári standardok alapján 65 U/l volt. A két kontrollcsoportot egészségesek és nem rosszindulatú urológiai betegségben szenvedők alkották.

### *2.sz. Klinikai diagnosztikai vizsgálat: Hólyagrák kimutatása vizeletből, fluoreszcens in situ hibridizációs módszerrel*

43 szövettanilag igazolt urothelsejtes karcinómában szenvedő beteg vizeletmintáit vizsgáltuk, emellett kontrollként 6 gyulladással, 2 hyperplasiás és 2 benignus tumoros (papilloma) elváltozásban szenvedő beteg vizeletmintája szolgált. A vizsgált személy reggeli első és második vizeletéből történt vizelet FISH vizsgálat, az UroVysion (Vysis-Abbott, Downers Grove, IL) reagenssel. Pozitívnak számított a minta, ha legalább 12 sejtben egyáltalán nincs 9p21 lokuszra specifikus szignál, vagy ha legalább 4 sejtben a 3-as, 7-es, 17-es kromoszómák peri-centromérikus régiói (CEP3, CEP7, CEP17) közül legalább kettő multiplikálódott (= 3 vagy több szignál/sejt).

### *3.sz. Klinikai diagnosztikai vizsgálat: Mikroszatellita allélvesztés-vizsgálat*

Mikroszatellita vizsgálatainkhoz 44, a Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján hólyagtumor miatt operált beteg véréből, vizeletéből és tumoros szövetmintáit használtuk. A kontrollmérésekhez véréből és vizelet mintákat gyűjtöttünk, további 16 egészséges (normál kontroll) és 20 más - nem daganatos - urológiai betegségben szenvedő személytől (urológiai kontroll) is. A vizeletmintákat felülúszóra és üledékre választottuk szét. A DNS izolációt az előkészített mintákból High Pure PCR Template Preparation Kittal (Roche, Indianapolis, MN, USA) végeztük és a polimeráz láncreakció során irodalmi adatoknak megfelelően, 12 mikroszatellita régiót szaporítottunk fel, melyek 6 különböző kromoszómán találhatóak.

### *Hólyagtumor prognosztikai vizsgálatok*

#### *1.sz. Prognosztikai vizsgálat: Húgyhólyag invertált papilloma miatt operált betegek prospektív, követéses vizsgálata*

A Semmelweis Egyetem Urológiai Klinikáján 1998. március 1-jétől 2005. február 28-ig tizenkét betegnél végeztünk műtétet invertált papilloma miatt. A betegek szoros követését, a háromhavonta esedékes vizeletvizsgálat, hasi ultrahangos vizsgálat és hólyagtükrözés alkotta. 2 év után a fenti vizsgálatokat évente végeztük el. A vizsgálat átlagos követési ideje 52,1 hónap (4-84 hónap) volt.

#### *2.sz. Prognosztikai vizsgálat: E-cadherin expresszió vizsgálata hólyagrákban*

1996. január 1-je és 1997. február 1-je között a Semmelweis Egyetem Urológia Klinikáján ötven, első transurethralis reszekción (TUR) átesett, primer hólyagtumoros (TCC) beteg esetében vizsgáltuk az E-cadherin expresszió erősségét. A formalinnal fixált, paraffinba ágyazott mintákból készült metszeteken hematoxin-eosin festést, és monoklonális anti-humán-E-cadherin ellenes antitesttel immunhisztokémiai reakciót végeztünk. A daganatban meghatároztuk a fokozatot, ill. a stádiumot. 2004-ben a betegek nyolc éves követése után elemeztük a túlélésük és a későbbi recidívák kialakulásának esélyét az E-cadherin expresszió függvényében.

### *3.sz. Prognosztikai vizsgálat: Claudin expresszió változásának vizsgálata hólyagrákban*

A Semmelweis Egyetem Urológia Klinikáján 48 hólyagrákkal és 8 egyéb nem daganatos betegség miatt operált betegekből származó, összességében 56 mintán vizsgáltuk és hasonlítottunk össze a claudin-1, -2, -3, -4, -5, -7, -10 fehérje- és mRNS expressziót. A mintákat normál, gyulladással, TaG1, T1G1, T1G2, T1G3, és T2G3 csoportokra osztottuk. A T1G3-as csoportot kettéválasztottuk aszerint, hogy vizsgálatunk ideéig jelentkezett-e recidíva a betegeknél. A fehérje expressziót immunhisztokémia vizsgálattal monoklonális anti-egér claudin-2,-4,-5 és poliklonális anti-nyúl claudin-1,-3,-7,-10 antitestekkel határoztuk meg. Az mRNS expresszió meghatározását, real-time kvantitatív RT-PCR során SYBR Green PCR Master Mix (AB4309155, Foster City, USA) felhasználásával végeztük.

## **Eredmények**

### *1.sz. Klinikai diagnosztikai vizsgálat: Szöveti polipeptid antigén koncentráció vizsgálata hólyagdaganatos betegeknél*

A hólyagtumoros betegcsoportban a szérumban TPA értékét különböző stádiumokban más-más arányban találtuk emelkedettnek. A legmagasabb értékeket az izominvazív (T2-T4) daganatos esetekben találtuk. Az átlagérték 177,6 U/l (53,9-736,2) volt, az esetek 73 %-a meghaladta a referencia tartományt. A nem-izominvazív hólyagtumorok esetében (Ta, T1) ez az érték 55, ill. 58 %-ban volt megfigyelhető. A daganat differenciáltsági foka és a szérumban TPA szint között nem tudtunk kimutatni pozitív korrelációt. A kontroll betegcsoportot alkotó egészségeseknél a TPA átlagértéke 47,6 U/l (45,8-58,0), a jóindulatú elváltozásban szenvedőknél ez az érték 54,2 U/l (36,4-78,2) volt. Azon 2 betegnél, akiknél a hisztológiai vizsgálat papillómát talált, a szérumban TPA szint a referencia érték felső határa alatt volt.

### *2.sz. Klinikai diagnosztikai vizsgálat: Hólyagrák kimutatása vizeletből, fluoreszcens in situ hibridizációs módszerrel*

A betegek vizeletvizsgálatának in situ fluoreszcens hibridizációs módszerrel

kimutatott, ráksejtekre jellemző kromoszómális eltéréseit a transurethralis szövettani mintavétel után értékelt hisztológiai lelettel vetettük össze. Ennek során a vizsgálat specificitását 100 %-nak, a szenzitivitását 87 %-nak találtuk. 34 esetben kaptunk pozitív reakciót az UroVysion reagenssel. Ezen esetek közül mind a 34 betegnél igazolódott a hólyagrák. 16 alkalommal a vizsgálat során negatív eredményt kaptunk. Ezen 16 beteg közül ötnél mutatott a későbbi szövettani feldolgozás karcinómát, melyek mindegyike nem-izominvazív pTa stádiumú volt, ebből három 5 mm-es vagy kisebb. A 34 FISH pozitív átmenetisejtes karcinóma esetből 2 T1 és 2 T2 stádiumúban a 9p21 vesztés volt a vezető genetikai elváltozás (12 %). 30 esetben (88 %) – beleértve a 3 Ta stádiumú FISH pozitív esetet is – 3/7/17 multiplikációt találtunk. Egyes esetekben a 3/7/17 kromoszómák felszaporodásához a 9p21 multiplikációja is társult. 7 esetben viszont a 3/7/17 multiplikáció mellett ugyanazon sejtekben 9p21 deléció is megfigyelhető volt.

### *3.sz. Klinikai diagnosztikai vizsgálat: Mikroszatellita allélvesztés-vizsgálat*

A mikroszatellita allélvesztés-vizsgálat során 44 hólyagtumoros beteg mintáit elemeztük. A 3 vizsgált minta (tumor, vizelet üledék, vizelet felülúszó) közül az esetek 93%-ában legalább az egyikben minimum egy eltérést találtunk. A vizsgált tumormintákból (12 mikroszatellita markert használva) 85 %-ban sikerült legalább egy allélvesztést (LOH) kimutatni). A vizeletminták feldolgozását követően az üledékből, mely sejteket is tartalmazott és a vizelet felülúszóból (oldott, sejtmentes DNS-t tartalmazó rész) külön-külön végeztük el a vizsgálatokat. Az érzékenység értéke különböző volt, a vizelet felülúszóban 86 %-os (38/44), míg ugyanez a vizelet üledékben 68 % (27/40). A kiértékelést a hólyagrák stádiumainak megfelelően is elvégeztük, mely szerint a nem-izominvazív tumoroknál (pTa-T1) a két különböző vizeletfrakció között az érzékenységben jelentősebb eltérést tapasztaltunk; ami a vizelet felülúszónál 84 % (21/25), a vizelet üledéknél pedig 67 % (14/21) volt. Összesítve a vizsgálatok során igazolt allélvesztéseket 9p21 (46 %) volt a leggyakrabban deléciót szenvedő lókus, ezután a 9q32 (34 %), és a 5q15 (34 %) következett.

### *1.sz. Prognosztikai vizsgálat: Húgyhólyag invertált papilloma miatt operált betegek prospektív, követéses vizsgálata*

Betegeink műtét utáni követése során az invertált papilloma kiújulását vagy távoli metasztázisát nem tudtuk kimutatni. Egy 64 éves férfinél jelentkezett makroszkópos vérvizelés az operáció után 13 hónappal. A beteg kórelőzményében szerepelt a jobb oldali veséjének eltávolítása, vesekövesség okozta krónikus pyelonephritis okozta zsugorvесе miatt. Az uretercsonk disztális végében igazolódott urothelialis karcinóma. Az uretercsonkot nyílt műtéttel távolítottuk el és nem-izominvazív pT1 G2 transitiocellularis karcinómát találtunk. A

beteg 7 éve recidíva- és tünetmentes. Egy másik esetben, 15 hónappal a nem-izominvazív hólyagrák (pT1 G2) miatt végzett műtét és lokális kemoterápia után találtunk invertált papillomát a kontroll cystoscopia során. A többi tíz betegünkönél végzett vizelet, hasi ultrahangos vizsgálat és cystoscopia az invertált papilloma kiújulásának vagy malignizálódásának gyanúját nem vetette fel.

### *2.sz. Prognosztikai vizsgálat: E-cadherin expresszió vizsgálata hólyagrákban*

A betegek közül a rendszeres urológiai kontrollvizsgálatokon 40 jelent meg. E-cadherin expresszió nem volt kimutatható (-) 13/40 (32 %)-ban. 25/40 (63 %)-ban az E-cadherin expresszió megtartott volt, (+ vagy ++), a reakció intenzitása megegyezett a normál urothelével, (++) vagy megtartott volt, de a normál urothelhez viszonyítva gyengébbnek bizonyult (+). További két esetben az expresszió kétséges volt. Az E-cadherin expresszió erőssége és a tumor differenciáltsága, illetve stádiuma között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Az expresszió csökkenése nem mutatott összefüggést a nemmel (férfiakban 30 %, nőkben 34 %) sem. 2004-ben a későbbi recidíva kialakulását 40 betegnél vizsgáltuk és ezt 11 esetben (25 %) észleltük, azonban a kontingencia analízissel itt sem találtunk szorosabb összefüggést az E-cadherin expresszió erősségével. Összesen 18 beteg exitált az első TUR-t követő nyolc éven belül, közülük 13 beteg öt éven belül. 72 % (13/18) tumor mintájában az E-cadherin expresszió megtartott volt, (+, vagy ++) és csupán 27 %-ban (5/18) találtunk csökkent expressziót. Az átlagos túlélés sem mutatott összefüggést az E-cadherin expresszió mértékével.

### *3.sz. Prognosztikai vizsgálat: Claudin expresszió változásának vizsgálata hólyagrákban*

#### *Immunhisztokémiai vizsgálatok eredményei*

A húgyhólyagrák különböző stádiumaiban (pTaG1→pT2G3) csökkent claudin fehérje expressziót találtunk mind a normál, mind a gyulladással járó hólyaghoz képest. A claudin-1 fehérje expresszió a pTaG1-estől a pT1G2-es stádiumig növekszik, majd a pT2-es stádiumban csökken. A claudin-1 fehérje expresszió szignifikánsan kisebb a recidiváló pT1G3-as csoportban a nem recidiváló pT1G3-as csoporthoz képest. A pTaG1-es tumorokhoz képest a többi tumorstádiumban szignifikánsan csökkent claudin-4 expressziót találtunk. A pT1G3-as csoportban a claudin-4 expresszió emelkedett volt a pT1G2-es csoporthoz képest. A claudin-4 fehérje expresszió emelkedett a pT1G3-as recidiváló csoportban a pT1G3-as nem recidiváló csoporthoz viszonyítva. A pT2G3-as tumorokban a pT1G3 nem recidiváló és a pT1G3 recidiváló csoporthoz képest is csökkent claudin-4 fehérje expressziót találtunk, mely csökkenés kifejezettebb volt a recidiváló csoporthoz nézve. A claudin-7 fehérje expresszióban csökkenő tendenciát láttunk a stádium és/vagy a grade előrehaladásával párhuzamosan



(TaG1→T1G3), majd az invázió megjelenésekor (pT2) az expresszió növekedését fedeztük fel a pT1G3-as csoporthoz viszonyítva. A claudin-7 fehérje expresszió szignifikánsan emelkedett a pT2G3-as tumorokban a pT1G3-as és a pT1G3 nem recidiváló csoporthoz viszonyítva. A pT1G3-as nem recidiváló és recidiváló csoportok között nem találtunk szignifikáns eltérést.

#### *RNS expressziós vizsgálatok eredményei*

A normál és a gyulladással hígított húgyhólyaghám claudin mRNS expressziójában lényeges eltérést nem találtunk. A hólyagrák pTaG1 stádiumában, a normál hámmal viszonyítva szignifikánsan emelkedett claudin-1 mRNS expressziót találtunk. A claudin-1 mRNS expresszió a pTaG1-estől a pT2-esig fokozatosan csökken. A pT1G3-as recidiváló tumorok a nem recidiváló pT1G3-as tumorokhoz képest, ellentétben a fehérje expresszióval emelkedett claudin-1 mRNS expressziót mutatnak. A claudin-4 mRNS expresszió esetében a normál hámmal viszonyítva szignifikánsan emelkedett expressziót találtunk a pT1G1, illetve az ennél előrehaladottabb stádiumú tumorokban. A claudin-4 mRNS expresszió a fehérje expresszióhoz hasonlóan a pTaG1-estől a differenciáltság csökkenésével (G1→G3) fokozatosan növekszik, majd az invázió megjelenésekor (pT2) csökken. A claudin-7 mRNS-expresszió szignifikánsan emelkedett az egyes tumorokstádiumokban a normál hámmal képest. A claudin-7 mRNS expresszió a pTaG1-es tumoroktól a grade és/vagy stádium növekedésével csökkenő tendenciát mutat. A claudin-7 mRNS expresszió, szemben a fehérje expresszióval, a pT1G3 recidiváló csoportban emelkedett a pT1G3-as nem recidiváló tumorokhoz képest. A pT2G3-asban a pT1G3-as recidiváló csoporthoz képest csökkent claudin-7 mRNS expressziót találtunk.

## **12. Következtetések**

- A szérumból származó polipeptid antigén (TPA) értéke szignifikánsan magasabb az izominvazív hólyagrákok esetében, a nem-izominvazív csoporthoz képest. A daganat differenciáltsági fok és a szérumból származó TPA szint között nincs szignifikáns összefüggés. A TPA tumor marker önálló alkalmazása a hólyagdaganatok kórismézésére és követésére nem elegendő.
- A hólyagrák vizeletből való kimutatására kifejlesztett UroVysion vizsgálat során végzett, fluoreszcens in situ hibridizációs módszer (FISH), egy nem invazív, kitűnő specificitású (100 %) és magas érzékenységgel (87 %) rendelkező módszer. A vizsgálat során álnegatív eredmény csak a nem-izominvazív pTa stádiumban született. A vizeletminták változó minőségéből adódó hibák kiküszöbölésében csökkenti az értékelhetetlen esetek számát, ha mind a

reggeli első, mind a forszírozott folyadékbevitel utáni napi második vizeletürítésből származó mintán megtörténik az UroVysion vizsgálat. A módszer kitűnő eredményei ellenére, az ára és a munkaigényessége gátat szab az elterjedésének.

- A vizeletből történő mikroszatellita allélvesztés szintén egy érzékeny, nem invazív módszer a húgyhólyagrák kimutatására. A vizelet felülúszóból a sejt-mentes DNS-en elvégzett vizsgálatok nagyobb érzékenységet biztosítanak a módszer számára, mint a vizelet üledékből történő kimutatás. Jelenleg a fenti módszerek kitűnő eredményei ellenére a cystoscopiát véglegesen kiváltani nem képesek.
- Az invertált papilloma egy jóindulatú elváltozás, de nagy beteganyagot elemző közlemény, amely ebben határozottan állást foglal a mai napig kevés létezik. Az irodalmi adatok és saját eredményeink alapján, a betegek követését a primer pTa G1 hólyagrágoknak megfelelően ajánljuk.
- Az E-cadherin, sejtadhéziós molekula hólyagrág carcinogenezisében elfoglalt szerepének vizsgálata során nem mutattunk ki összefüggést az E-cadherin expressziója és a tumor fokozata, a klinikai stádiuma, a betegek neme, a daganat kiújulása ill. a hosszú távú túlélés között. Miután különböző munkacsoportok más-más eredményre jutottak, további nagy, átfogó vizsgálatra, jóval több beteg adatainak elemzésére van szükség egy végső konklúzió eléréséhez.
- A gyulladásos és a normál húgyhólyaghám között a claudin expresszióban nincs lényeges eltérés. A progresszió előrehaladtával a claudin-1, -4, -7 mRNS expressziója a pT2 állapotban a pT1G2-G3 állapothoz képest csökken, míg a claudin-2, -3 és -10 mRNS expressziója nő. A claudin-1, -4, -7 fehérje expresszió az invázió megjelenésekor /pT2/ csökken. A claudin-4 tűnik a legígéretesebbnek a célzott terápiák szempontjából. A pT1G3 a claudinok szempontjából is köztes stádiumnak tűnik a pT1G2 és pT2G3 tumorok között. A pT1G3 stádiumon belül, a recidíváló esetekben a claudin-1, -4, -7 fehérje expressziója magasabb, mely kimutatása segítheti a terápiás döntést ezen kiszámíthatatlan viselkedésű csoportban. További, nagyobb elemszámot tartalmazó vizsgálatok szükségesek a claudinok karcinogenezisben való szerepének pontos tisztázására.

#### **Az értekezés témájában megjelent közlemények:**

1. Riesz P, Majoros A, Fazakas Zs. (2002) Szöveti polipeptid antigén koncentráció vizsgálata hólyagdaganatos betegekben. *Magy Urol*, 4:330-334.
2. Riesz P, Székely E, Majoros A, Romics I. (2005) Invertált papilloma húgyhólyagban. *Uroonkológia*, 2(3):86-88.
3. Székely E, Török V, Székely T, Riesz P, Romics I. (2006) E-cadherin expression in transitional cell carcinomas. *Pathol Oncol Res*, 12(2):73-7. **IF:1,241**
4. Riesz P, Lotz G, Páska Cs, Szendrői A, Majoros A, Németh Zs, Törzsök P, Szarvas T, Kovalszky I, Schaff Zs, Romics I, Kiss A. (2007) Detection of Bladder Cancer from the Urine using Fluorescence in situ Hybridization Technique. *Pathol Oncol Res*, 13(3):187-194. **IF: 1,272**
5. Szarvas T, Kovalszky I, Bedi K, Szendrői A, Majoros A, Riesz P, Füle T, László V, Kiss A, Romics I. (2007) Deletion analysis of urinary DNA to detect bladder cancer: Urine supernatant versus urine sediment. *Oncol Rep*, 18(2):405-9. **IF: 1,597**
6. Riesz P, Székely E, Török V, Székely T, Romics I. (2007) E-cadherin-expresszió vizsgálata hólyagrákban. *Magy Urol*, 3:159-163.
7. Riesz P, Mavrogenis S, Szűcs M, Romics I. (2008) Húgyhólyagrák. *Orv Hetil*, 149(13):613-5.

#### **Az értekezés témájában megjelent idézhető abstractok:**

1. Riesz P, Kiss A, Páska Cs, Törzsök P, Lotz G, Majoros A, Schaff Zs, Romics I. (2006) A claudin expresszió változása a húgyhólyagrák carcinogenesisében. *Magy Urol*, 3:Abstr. 165.
2. Kiss A, Törzsök P, Páska Cs, Lotz G, Riesz P, Romics I, Schaff Zs. (2006) Altered claudin expression in human urinary bladder carcinogenesis. *Modern Pathol*, 19 S3:Abstr. 139. **IF: 4,286**
3. Riesz P, Kiss A, Törzsök P, Páska Cs, Lotz G, Majoros A, Szendrői A, Schaff Zs, Romics I. (2007) Altered claudin expression in human urinary bladder carcinogenesis. *Eur Urol, Meetings*, 2(7):Abstr. 4.
4. Riesz P, Kiss A, Páska Cs, Törzsök P, Lotz G, Majoros A, Schaff Zs, Romics I. (2007) A claudinok szerepének vizsgálata húgyhólyagrákban. *Magy Onk*, 51:Abstr. 387.

5. Riesz P, Kiss A, Páska Cs, Törzsök P, Lotz G, Majoros A, Szűcs M, Nyírády P, Schaff Zs, Romics I. (2008) Claudinok vizsgálata a normál és a malignus húgyhólyagon. Orv Szem, 6:Abstr. 8.

**Nem az értekezés témájában megjelent közlemények:**

1. Riesz P, Török V, Járny B, Fazakas Z, Frang D. (2000) Vesetumort utánzó mellékvese-pseudocysta. Magy Urol, 1:57-60.
2. Riesz P, Nagy F, Glasz T, Fazakas Zs. (2000) Malignus melanoma veseáttéte. Magy Urol, 12:159-162.
3. Romics I, Nemere Gy, Torda I, Riesz P. (2000) Radikális protatectomiával szerzett tapasztalataink. Magy Urol, 12:317-321.
4. Romics I, Riesz P, Szelepcsényi J, Nyírády P. (2002) Bilateral renal cell carcinoma in a horseshoe kidney. Pathol Oncol Res, 8(4):270-1.
5. Szendrői A, Riesz P. (2002) A preputium bőrének epidermális cystája. Magy Urol, 4:340-342.
6. Riesz P, Szendrői A. (2003) A külső férfi nemi szervek gyulladása. Hippocrates, 104-105.
7. Szendrői A, Székely E, Riesz P, Romics I. (2003) Vesedaganat kezelése klinikánkon. Magy Urol, 4:224-232.
8. Szendrői A, Rusz A, Székely E, Riesz P, Kelemen Zs. (2003) Renal tumor causing haematuria and sepsis. Pathol Oncol Res, 9(4):246-8.
9. Junker K, Romics I, Szendrői A, Riesz P, Moravek P, Hindermann W, Winter R, Schubert J. (2004) Genetic profile of bone metastases in renal cell carcinoma. Eur. Urol, 45:320-324. **IF: 2,651**
10. Riesz P, Rusz A. (2004) A férfiak szexuális szokásai és az erektilis diszfunkció. Urol Szemle, 1:5-8.
11. Szendrői A, Rusz A, Riesz P, Székely E, Kelemen Zs. (2004) Terhesség alatti vérvizelést, gyermekágyban szeptikus állapotot okozó vesetumor esete. Uroonkológia, 1(2):46-48.
12. Romics I, Szendrői A, Riesz P. (2004) Öt évre visszatekintő tapasztalataink és eredményeink vesedaganatos betegek kezelésével. Orv Hetil, 145(39):1991-1996.
13. Szendrői A, Antal I, Riesz P, Szendrői M, Romics I. (2004) Vesedaganat csontáttétjének műtéti kezelése. Magy Urol, 16(1):9-17.

14. Romics I, Pánovics J, Riesz P, Kállai L, Déry L. (2004) Radicalis prostatectomiával szerzett tapasztalatok. Orv Értésítő, 77(4): 494-499.
15. Riesz P, Walter Gy, Székely E, Romics I. (2005) Scrotalis leiomyosarcoma többszörös kiújulása. Uroonkológia, 2(1):20-22.
16. Riesz P, Nyirády P, Székely E, Szelepcsényi J, Romics I. (2005) Kétoldali vesetumor patkóvesében. Uroonkológia, 2(2):53-55.
17. Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Mayer P, Seidl E, Riesz P, Romics I. (2005) Befolyásolja-e a radikális prostatectomia utáni kontinenciát a betegség patológiai stádiuma? Uroonkológia, 2(3):71-74.
18. Lovász S, Riesz P. (2005) Urodinamiás alapvizsgálatok a felső húgyúti obstrukciók megítélésében III. - A retroperitoneális tér nyomás meghatározásának módszerei és jelentősége a felső húgyúti urodinamiás vizsgálatokban. Magy Urol, 12:150-156.
19. Riesz P, Szendrői A. (2005) A húgyúti megbetegségek előfordulása és tünetei I. rész. Családorvosi Fórum, 11:20-22.
20. Riesz P, Szendrői A. (2006) A húgyúti megbetegségek előfordulása és tünetei II. rész. Családorvosi Fórum, 1:23-26.
21. Riesz P. (2006) A benignus prostata hyperplasia. Hyppocrates, 8(1):11-13.
22. Riesz P, Hamvas A, Szendrői A, Székely E, Romics I. (2006) Vesesejtes karcinóma és ellenoldali oncocytoma. Magy Urol, (18)1:50-54.
23. Romics I, Pánovics J, Majoros A, Riesz P. (2006) Száz radikális retropubicus prostatectomiával szerzett tapasztalataink. Orv Hetil, 147(24):1107-1112.
24. Romics I, Riesz P, Keszthelyi A, Pánovics J. (2006) Tapasztalataink radikális cystectomy és egy ülésben végzett ureter-sigmatasak (Mainz-pouch II) típusú vizeletdeviációval hólyagrákos betegekben. Orv Hetil, 147(35):1691-1696.
25. Riesz P, Ruzs A, Walter Gy, Székely E, Romics I. (2006) Véletlenül felfedezett heredaganat. Uroonkológia, 3(3):77-79.
26. Majoros A, Bach D, Keszthelyi A, Hamvas A, Mayer P, Riesz P, Seidl E, Romics I. (2007) Analysis of risk factors for urinary incontinence after radical prostatectomy. Urol Int, 78(3):202-7. **IF: 0,82**
27. Bánfi G, Nyirády P, Riesz P, Kelemen Zs. (2007) Húgycsősérüléssel társuló péniszfraktúra. Magy Urol, (19)1:70-74.
28. Riesz P, Nyirády P, Szűcs M, Szendrői A, Majoros A, Bánfi G, Kiss A, Lotz G, Törzsök P, Kelemen Zs, Romics I. (2007) Hímvesződaganatos betegek kezelésével szerzett tapasztalataink. Orv Hetil, 48(37):1751-6.

29. Szűcs M, Riesz P, Mavrogenis S, Romics I. (2008) A hererák diagnózisa és kezelése. Orv Hetil, 149(19):894-896.

### **Köszönetnyilvánítás**

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani témavezetőmnek, Romics Imre Professzor Úrnak, aki az Urológiai Klinikára való belépésem óta segíti munkámat, szakmai fejlődésemet, lehetővé tette, hogy az alapvető szakmai ismeretek átadása után speciális területeken is képzésben részesülhessek. Soha nem fogom elfelejteni első beszélgetésünk során hallott szavait, miszerint igyekezzem a Klinikán eltöltött éveim alatt az „Intézetet szolgálni”. Ezt mindvégig figyelembe véve, Professzor Úr kiemelt szakmai és emberi támogatása mellett, magától értendő volt, hogy a tudományos munka felé terelődött a figyelmem. Tudományos pályafutásomat minden lehetséges eszközzel támogatta, tanácsaival segítette. Támogatásával itthoni és külföldi társintézetekkel sikerült kiépíteni gyümölcsöző munkakapcsolatokat, melyek nagyban hozzájárultak a disszertáció alapjait képező dolgozatok megszületéséhez. Támogatott abban, hogy a szűkebb szakterületemen folyamatosan naprakész ismeretekre tehettem szert, képzésemhez, kutatómunkámhoz időt és - amennyiben kellett - anyagi forrást biztosított. Nagyon sokat tanulhattam tőle nemcsak jelen munkám előkészítése, kivitelezése során, de élő példáját mutatta az alapos, önmagát folyamatosan képző, komoly szakmai alapokra helyezett, emberséges, kutató-klinikus orvoslásnak is.

Hálás vagyok, hogy a Professzor Úr által kialakított hólyagtumor munkacsoport tagjai a magasszintű gyógyító munka mellett az anyaggyűjtésben és a statisztikai feldolgozásban is segítségemre voltak. Így külön köszönetet szeretnék mondani Pánovics József docens Úrnak, Keszthelyi Attila és Majoros Attila adjunktus Uraknak és Szendrői Attila tanársegéd Úrnak. Hálás vagyok és minden segítségét köszönöm Schaff Zsuzsa Professzor Asszonynak, a Semmelweis Egyetem II. Sz. Patológiai Intézetének volt igazgatójának, aki pályám kezdete óta figyelemmel kísérte klinikai fejlődésemet, majd a tudományos vizsgálataim során személyes odafigyelésével minden helyzetben kitüntetett és támogatott. Lehetővé tette, hogy hazánk legnagyobb gyakorlatú uro-patológusával Székely Eszter Adjunktus Asszonnal dolgozhassak együtt. Köszönöm továbbá, hogy a molekuláris vizsgálatokat a II. Sz. Patológiai Intézet, Molekuláris Patológiai Laboratóriumában barátaimmal Kis András docens Úrral, a Laboratorium Vezetőjével, Lotz Gábor Adjunktus Úrral és Törzsök Péter PhD ösztöndíjas fiatal kutatóval, nemzetközi szintű körülmények között végezhattük. Köszönet illeti Szarvas Tibor kutató barátomat, aki a molekuláris vizsgálatokban további segítségemre volt.

Nagyon köszönöm azt a nyitottságot, pozitív hozzáállást és a mindenkor érezhető segíteni akarást, melyet a Semmelweis Egyetem, Urológiai Klinikájának összes dolgozója felől munkám során érezhettem. Tudom, hogy a nővérek, mûtősnők, aszisztensek, egyéb szakdolgozók és orvosaink segítőkészsége egy ilyen munkához nélkülözhetetlen feltétel volt.

Természetesen, ha az ember a lemondásokkal teli tudományos munkát is fontosnak tartja, szüksége van kizökkenhetetlen háttérre, amit családom nagy türelme és szeretete biztosított. Köszönöm szépen feleségemnek Árvai Betátának, hogy mindvégig mellettem állt és támogatott, aki gyermekeimet a legcsodálatosabb békében neveli. Hálával tartozom Szüleimnek azért, mert számomra gyermekkorom óta erőn felül mindent megadtak, hogy álmaimat valóra válthassam.