

**A végstádiumú vesebetegség terápiás szövődményeként
kialakult neopláziák**

Doktori (PhD) értekezés

Dr. Süle Norbert

Doktori Iskola Vezető: Dr. Nagy Judit

Programvezető. Dr. Pajor László

**Patológia Intézet
Pécsi Tudomány Egyetem
Általános Orvostudományi Kar
2006**

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	3
ÚJ EREDMÉNYEK TÉTELES ÖSSZEFOGLALÁSA	4
BEVEZETÉS	5
ANYAG ÉS MÓDSZER	8
EREDMÉNYEK	11
MEGBESZÉLÉS	25
ÖSSZEFOGLALÁS	33
FELHASZNÁLT SAJÁT PUBLIKÁCIÓK	34
ÖSSZES SAJÁT PUBLIKÁCIÓ	35
KONGRESSZUSOK JEGYZÉKE	36
REFERENCIÁK	39
TÁBLÁZATOK	45

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ESRD	end stage renal disease = végstádiumú vesebetegség
RCC	renal cell carcinoma = vese karcinóma
EMA	epithelial membrane antigen
HMWCK	high molecular weight cytokeratin
KSC	kidney specific cadherin
CaOx	kalcium oxalát
CaOx +	kalcium oxalát pozitív
CaOx -	kalcium oxalát negatív
PAS	Periodic Acid-Shiff
ACKD	Aquired Cystic Kidney Disease

ÚJ EREDMÉNYEK TÉTELES ÖSSZEFOGLALÁSA

1. A tanulmány részletesen elemzi a végstádiumú vesebetegek dialízis kezelése kapcsán a vesében létrejövő szerzett cisztikus elváltozás kapcsán kialakult vesekarcinómákat.
2. A tanulmány részletesen leír egy CaOx depozícióval járó új, a már ismert morfológiai típusoktól eltérő vese karcinóma variánst (a szerzők által oxalát típusnak nevezett), valamint felveti ezen új variáns klasszifikációs rendszerbe történő illesztésének szükségességét.
3. Az oxalát típusú vesekarcinóma immunhisztokémiai elemzése
4. A tanulmány leírja és elemzi az új morfológiai fenotípusnak illetve differenciálódási irányának szerepét a CaOx depozíció kialakulásában.
5. Az első karcinoszarkóma leírása, mely egy átültetett vesében alakult ki.

BEVEZETÉS

A végstádiumú vesebetegek számára a dialízis jelenti az egyetlen terápiás lehetőséget mindaddig, míg végleges megoldásként egy megfelelő, transzplantációra alkalmas vese rendelkezésre nem áll. Ez a várakozási periódus, különböző hosszúságú időtartamot, leggyakrabban több éves várakozást jelent. Ezen periódus alatt mind a dialízissel kezelt, mind a transzplantáción átesett betegek csoportjában a húgyúti rendszert érintő neoplasztikus megbetegedések gyakoriságának emelkedése tapasztalható.

A végstádiumú vesebetegségben (az angol irodalom alapján end stage renal disease-nek nevezett (ESRD)) megfigyelhető szerzett cisztás megbetegedés mind makroszkóposan, mind mikroszkóposan a vese kéreg és velőállományában random módon megjelenő kis cisztákkal jellemezhető és az öröklött policisztás vesebetegségtől teljesen elkülönült entitás (Dunnill, et al., 1977; Grantham, 1991; Ishikawa, 1991; Ishikawa, et al., 1990; Matson and Cohen, 1990; Truong, et al., 1995). Az elváltozás prevalenciája és súlyossága is a dialízis időtartamával arányosan növekszik. A vesék szerzett cisztás megbetegedése majdnem mindenkiben kialakul több mint tíz éves dialízis kezelést követően (Ishikawa, 1991; Matson and Cohen, 1990).

Veserák kialakulását a végstádiumú vesebetegségben szenvedőknél 4,2-5,8%-ban észleltek különböző tanulmányok, ami jelentősen megemelkedett incidenciát jelez, ha a normális, ESRD által nem érintett populációhoz hasonlítjuk (Hughson, et al., 1986; Ishikawa, et al., 1990; Matson and Cohen, 1990; Truong, et al., 1995). A veserákok ezen csoportja ritkán kialakulhat cisztás elváltozások nélkül is, de a többség szerzett cisztás megbetegedés talaján alakul ki (Hughson, et al., 1980; Ishikawa, et al., 1990; Truong, et al., 1995). Az érintettség általában kétoldali és multifokális és magába foglalja az egymáshoz szorosan kapcsolódó elváltozások spektrumát, mely az egyszerű cisztától, a hiperpláziás, atípius vagy

atípiával hámral borított cisztán, ill. adenómán át egészen a renocelluláris karcinómáig terjed (Dunnill, et al., 1977; Hughson, et al., 1986). A korábban elvégzett tanulmányok azt mutatták, hogy ebben a szubtypusban is a sporadikus tumorokhoz hasonló hisztológiájú veserák alakulnak ki, de a papilláris karcinóma túlréprezentált (Dunnill, et al., 1977; Hughson, et al., 1996; Ishikawa and Kovacs, 1993; Truong, et al., 1995). A renocelluláris karcinómák végstádiumú vesebetegekben kialakuló, szerzett cisztás megbetegedéshez társuló csoportjának részletes vizsgálatára nem került még sor. Azonban az ismert, hogy a tumorok ezen csoportjában gyakran megfigyelhetők olyan morfológiai típusok, melyek a hagyományos klasszifikációba nem illeszthetők be (Denton, et al., 2002; Tickoo, et al., 2003). Ezen túlmenően megfigyelték, hogy a szerzett cisztás megbetegedéshez társuló tumorok egyik jellegzetes, különös tulajdonsága az intra-tumorális kalcium oxalát (CaOx) depozíció, mely jelenség publikálása két korábban megjelent eset leírásban is ismertetésre került (Dry and Renshaw, 1998; Rioux-Leclercq and Epstein, 2003; Tickoo, et al., 2003). A sporadikusan előforduló vese tumorokban ilyen jellegű kristály depozíciót ismereteink szerint még nem írtak le. Bár ez a patológiai megfigyelés úgy tűnik specifikus és egyedi a szerzett cisztás megbetegedéshez társuló tumorokban, számos aspektusa nem ismert, úgymint gyakorisága, biológiai jelentősége illetve, hogy mely hisztológiai variánshoz társultan fordul elő.

A végstádiumú vesebetegségben szenvedő számára a vese transzplantáció jelenti az elfogadott terápiás célt. Ez mára az aktív s egyre növekvő számú és mindenki számára hozzáférhető transzplantációs centrumok, valamint a sokat finomított immunszuppressziós terápia eredményeképp, nemcsak megnövekedett várható élettartamot, hanem számottevően jobb életminőséget is jelent. A transzplantáción átesett betegekben az immunszuppresszív terápia következményeként a fertőzés és kilökődés problémája mellett a tumorok kialakulásának megnövekedett kockázatával is szembe kell nézni. A malignus daganatoknak gyakorisága a különböző földrajzi régiókban változik, 6 % körüli az USA-ban, 1-9 %

Európában és 18,3 % Ausztráliában. A három leggyakrabban tapasztalt neoplasztikus folyamat a Kaposi szarkóma, a limfóma és a bőrrák mellett a genito-urináris malignitások jelentik a legnagyobb veszélyt a betegek számára (Kasiske, et al., 2004; Samhan, et al., 2005). Ezen daganatok kialakulásának az incidenciája 0,64 és 1,67 % között változik. A poszt-transzplantációs malignitások kialakulásának incidenciája, típusa és jellemzői a különböző földrajzi régiókban olykor markáns különbségeket mutatnak. Számos mechanizmusról gondolják, hogy szerepet játszik a poszt-transzplantációs malignitások kialakulásában. Ezek közül fontos szerepet játszhat (1.) a károsodott, ún. „immune surveillance” mechanizmus, (2.) a onkogén vírus infekcióra való megnövekedett érzékenység, (3.) a limfoproliferáció, mint defektív „feedback” mechanizmus, s (4.) az urémia önmaga is, mint predisponáló tényező. A poszt-transzplantációs genito-urináris rákok között meg kell különböztetni három klinikai lehetőséget. A tumor létrejöhetett (1) a donor, illetve (2) a recipiens veséjében még a műtétet megelőzően. Ez a lehetőség mindenképpen felveti az átültetést megelőző urológiai állapotfelmérés fontosságát, például mind az átültetendő, mind a recipiens veséjének ultrahangos ellenőrzését illetve a recipiens húgyhólyagjának cisztoszkópos vizsgálatát. A harmadik az ún. de novo kialakult daganatok csoportja, melyek közül a többség ugyan a betegek saját veséjében alakul ki, de van egy relatíve nagy csoport (10.67%), mely a transzplantált szervben keletkezik. A de novo kialakult vesekarcinómák gyakorisága 4,1- 4,6 %, ami több mint a sporadikus veserákok gyakorisága. A graftban létrejövő tumorok kb. 10%-ot reprezentálnak ezen csoporton belül (Penn, 1998). A de novo tumorok csoportjában fontos megemlíteni, hogy a vesemedencei lokalizáció szokatlanul (15%) nagy számban fordul elő (Penn, 1998).

Dolgozatom a végstádiumú vesebetegség talaján kialakult tumorok morfológiai és immunológiai vizsgálatát mutatja be külön kiemelve egy új, kalcium oxalát depozíciót mutató (CaOx+), eddig szisztematikusan nem vizsgált csoport tulajdonságait, megjelenési formáit és

immun-expressziós profilját. A dolgozat témájaként szintén ismertetésre kerül egy ritka, a transzplantált vesében még sosem észlelt, s általunk először leírt tumor, valamint a témakörben megjelent irodalmi adatok összefoglalása.

ANYAG ÉS MÓDSZER

I. A dialízissel kezelt betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

A tanulmány a houstoni Methodist kórházban 1990 és 2003 között 346 renocelluláris karcinóma miatt eltávolított vese patológiai riportjának áttekintése során 29 végstádiumú vesebetegséggel összefüggő tumort azonosítottunk 20 beteg 22 nefrektómiás anyagában. Ezek közül egy atrófiás vesében foglalt helyet, a maradék 28 viszont szerzett cisztikus elváltozásokkal összefüggésben alakult ki. Egy boncolás során felfedezett, a vese szerzett cisztikus megbetegedéséhez társult tumort szintén bevontunk a tanulmányba, így összesen 30 vese tumor feldolgozását végeztük el.

A nefrektómiás mintákból patológiai célra készült metszetek újraértékelése magába foglalta a tumor által nem érintett veseszövet vizsgálatát és a neoplasztikus szövetszaporulat hisztológiai jellemzését. Ez utóbbi kiterjedt a növekedési mintázat, a mag Fuhrman szerinti grádusának és a patológiai stádiumnak a meghatározására. A kalcium oxalát lerakódás súlyosságát minden egyes nefrektómiás mintában szemi-kvantitatív módon, polarizációs mikroszkóppal külön-külön határoztuk meg a tumorokban, cisztákban, adenómákban és a veseállományban. A depozíció súlyosságát a különböző területek a metszeten vizsgált felszínének százalékos arányában határoztuk meg. A lerakódás kiterjedtségét egy általunk létrehozott, 0-4-ig terjedő skálán határoztuk meg (0= nincs depozíció; 1=ritka gócok (<25% felszín érintettség); 2= elszórt gócok (<25-50% felszín érintettség); 3= számos góc (50-75%

felszín érintettség); 4= összefüggő területek (> 75 felszín érintettség)). Speciális festési eljárásokat úgymint von Kossa festést (mely kalcium oxaláttal és kalcium foszfáttal ad pozitív reakciót, ezért nem specifikus kalcium ionra); alizarin vöröst (mely segít a kalcium iont detektálni), Pizzolato festést (mely kalcium oxalátra specifikus), PAS-t, trikróm festést, és ezüstözést csak szelektíven, egyes metszeteken végeztünk el.

A 2004-ben megjelent WHO által javasolt klasszifikációt (Eble, et al., 2004) követve a szolid vagy dominánsan szolid világos citoplazmájú sejtekből felépülő tumorokat mérettől függetlenül a világos sejtes veserákok közé soroltuk, míg a papilláris morfológiát mutató, de 0.5 cm-nél kisebb méretű neoplasztikus sejtszaporulatot adenómának diagnosztizáltuk. Papilláris karcinóma abban az esetben került megállapításra, ha a tubulo-papilláris struktúrák a tumor volumenének több mint 75%-t képezték a látott citológiai tulajdonságoktól függetlenül. A követéses vizsgálatokat is magukba foglaló klinikai adatokat a megfigyelt patológiai leletekkel korreláltuk.

A vese az egyetlen szerv, melyben az oxalát eliminálására képes és ebben mind a glomeruláris filtráció, mind a proximális tubulusokon keresztül létrejövő kétirányú transzport folyamat is szerepet játszik (Hatch and Freel, 2003). A tubulus rendszer más részei a folyamatban nem játszanak szerepet. Ebből a megfontolásból kiindulva minden ESRD talaján kialakult tumort – kalcium oxalát lerakódás jelenlététől függetlenül - immunfestéssel vizsgáltuk, a standard avidin-biotin peroxidáz technikát felhasználva, hogy megvizsgáljuk a CaOx depozíció valamilyen specifikus tubuláris protein expressziójához köthető-e. Ebből a megfontolásból a következő öt marker került alkalmazásra: (1) RCC marker (Novocastra, Newcastle-upon-Tyne, UK; 1:10 dilúció, éjszakán át tartó inkubációval), (2) CD10 (Novocastra, Newcastle-upon-Tyne, UK; 1:10 dilúció), (3) epithelial membrane antigen (EMA) (Dako, Carpinteria, CA; 1:300 dilúció), (4) high molecular weight cytokeratin (HMWCK) (Dako, Carpinteria, CA; 1:30 dilúció), és (5) a vese specifikus cadherin (KSC)

(Zymed Laboratories, South San Francisco, CA, 1:75 dilúció). Ezen antitestek kombinációja azért került kiválasztásra, mert ismert, hogy az RCC marker és CD10 proximális tubulus differenciálódást jelez (Kim and Kim, 2002; McGregor, et al., 2001) , evvel szemben az EMA, HMWCK és a KSC inkább a nefron disztális tubulus differenciálódását indikálja (Khurana, et al., 1998; Kim and Kim, 2002; Thomson, et al., 1995; Truong, et al., 1998). A festéseket két patológus egymástól függetlenül értékelte és 0 - 4+-ig pontozta a következő kritériumok alapján: (0= nincs festődés; 1+= festődés < 25% felszínen; 2+= festődés 25-50% felszínen; 3+= festődés 50-75% felszínen; 4+= festődés > 75% felszínen. Annak meghatározására, hogy a CaOx depozíció milyen hatással van a sejtciklusra a Ki 67-t (Dako, Carpinteria, CA; 1:100 hígítás) használtunk, amely egy tumor sejt proliferációt jelző marker. Az apoptózis során fragmentálódott DNS jelölésére az úgy nevezett *in situ* end-labeling technikát alkalmaztuk (Gavrieli, et al., 1992). Az eredmény mindkét esetben a pozitív tumor sejtmag/ 10 nagy nagyítású terület formában (high power field=HPF) lett kifejezve.

A CaOx lerakódást mutató illetve attól mentes szerzett cisztikus vesebetegséghez társuló tumorok tulajdonságainak összehasonlítását paired Student T test segítségével végeztük, s a különbséget statisztikailag szignifikánsnak tekintettük, ha a *p* érték <0,05 volt.

Az irodalomban leírt CaOx depozíciót mutató tumorok illetve azok tulajdonságait a tanulmányban leírt esetekkel is összehasonlítottuk

II. A vese transzplantáción átesett betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

Esetismertetés

49 éves nőbetegbe 2001 februárjában egy elhunyt férfi veséjét transzplantálták. Immunszuppresszív terápiaként naponta egyszer 50 mg Cyclosporin kezelésben részesült. Két

évvel a műtét után vérveléssel került ismét kórházi felvételre. A beteg komplett klinikai feldolgozásába beletartoztak a képalkotó eljárások (UH, CT, MRI) és cisztoszkópia mely 5 cm-es az átültetett vese medencéjében illetve a hólyagban kialakult tumoros szövetszaporulatot mutatott. Az eltávolított minták patológiai vizsgálata (ürített vizelet, TURB és rezekátum) magába foglalta a szövet morfológiai leírását, immun-fenotípusának (citokeratin és vimentin) meghatározását a standard avidin-biotin módszer segítségével és molekuláris analízisét.

A tumor eredetének meghatározását lehetővé tette, hogy a donor és a recipiens különböző nemű volt, így a patológiai mintavétel során a tumorból készült parafinos blokkokból a sejtmagok kivonását elvégezhetjük. Fluoreszcens in situ hibridizációval (FISH) a nemi kromoszómák elleni centromer szondával a neoplasztikus sejtek eredetét meghatározhattuk.

Az dolgozatban áttekintésre került az irodalomban megjelent, a vese transzplantáción átesett betegekben kialakuló malignus daganatokkal foglalkozó tanulmányok, különös tekintettel a vese illetve a húgyúti rákokra, illetve a graft-ban létrejövő de novo tumorokra.

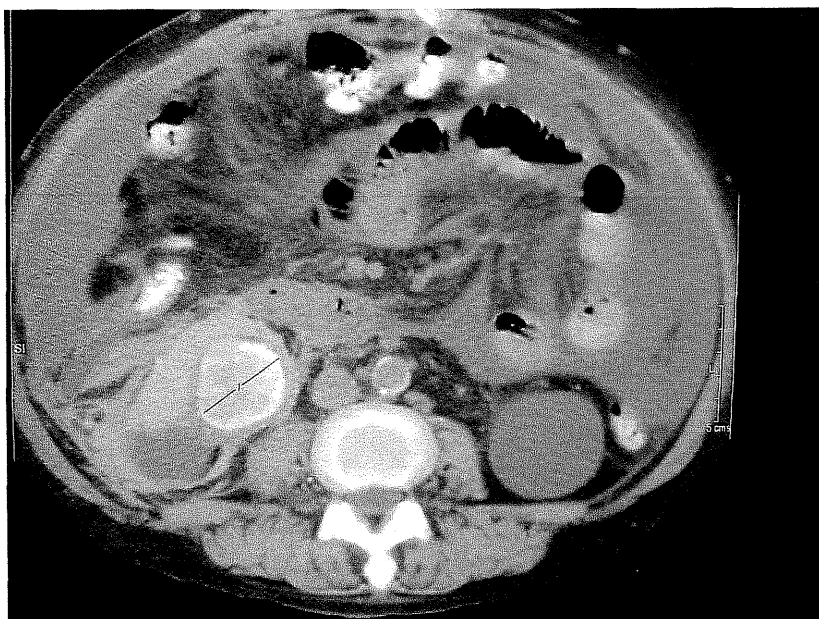
EREDMÉNYEK

I. A dialízissel kezelt betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

Klinikai megfigyelések

A patológiai adatbázis áttekintése során azonosított 30 vesetumor közül kalcium oxalát depozíciót öt beteg (24%) hét eltávolított veséjében (30%) jelenlévő összesen nyolc tumorban (27%) volt megfigyelhető. Az öt általunk leírt eset klinikai jellemzőit az **1. Táblázat**

tartalmazza részleten. Összességében öt személyt, három nőt és két férfit, vizsgáltunk, melyek életkora 41 és 68 év között volt (átlag 55,2). Minden beteg dialízis kezelésben részesült, melynek időtartama 8-11 évig terjedt (átlag 9,2 év). A vese tumorok három érintettnél véletlenül kerültek felismerésre, míg a másik kettő derékfájdalommal illetve vérvizeléssel fordult orvoshoz. Az elvégzett képalkotó vizsgálatok három esetben csak az egyik, míg a másik két esetben mindkét oldali vesét érintő cisztákat és kerekárnyékokat adó léziókat írtak le, és legalább két esetben tisztán diffúz tumor kalcifikációt jeleztek (**1. Ábra; eset #3**) a parenchyma egyértelmű érintettsége nélkül. Négy beteg követési adatai (14-108 hónap) voltak ismertek. Közülük ketten voltak életben ismert tumor recidíva nélkül, míg a másik kettő a betegségtől független okok miatt elhalálozott (szívinfarktus).



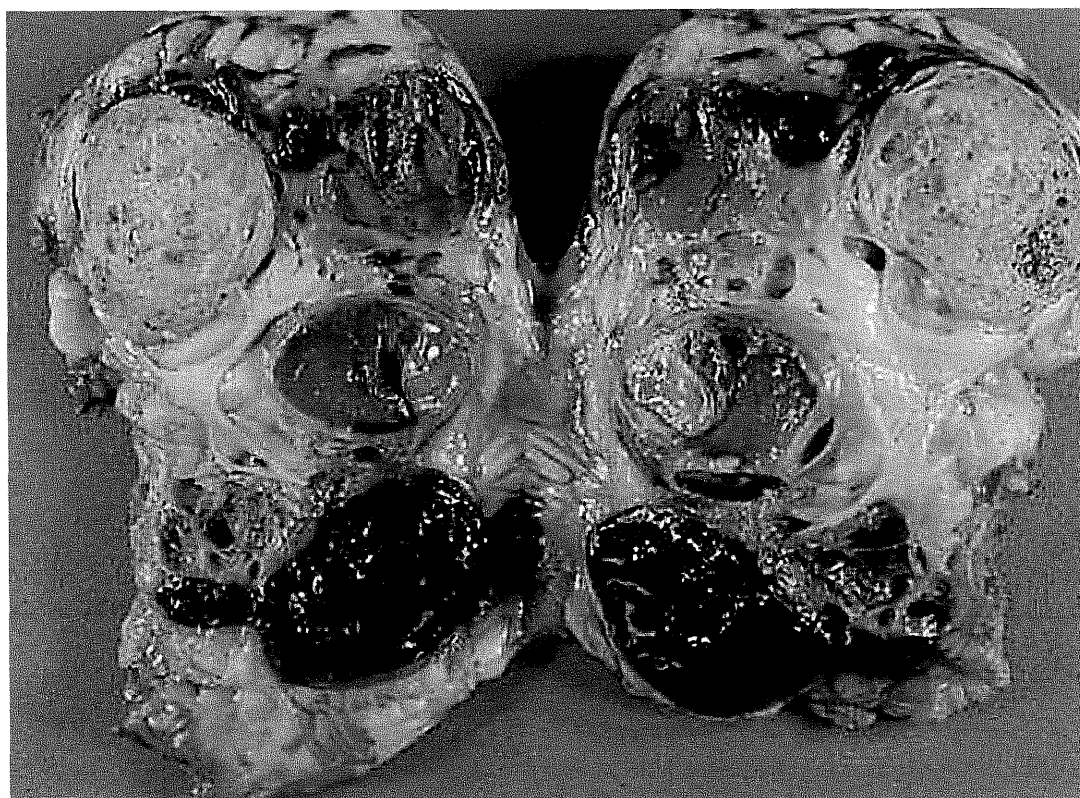
1. Ábra. A beteg CT vizsgálata a bal vesében egy hiperdenzitást mutató jól körülírt léziót mutatott.

Patológiai megfigyelések

Az öt ismertetésre kerülő CaOx pozitív eset patológiai tulajdonságait a **2. Táblázat** foglalja össze. Tumoros folyamat miatt kétoldali nefrektómia két esetben volt szükséges (eset

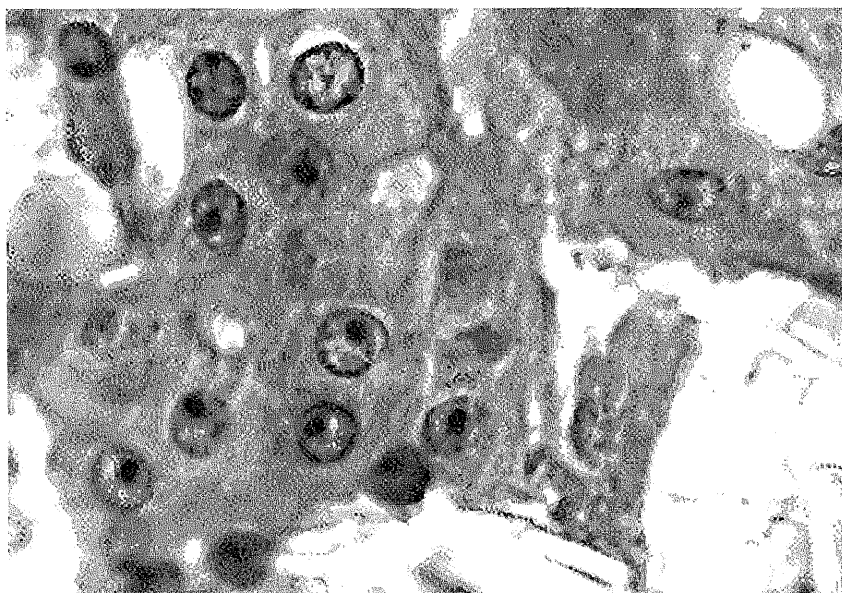
#1 és #4). Kettő különálló tumoros fókusz volt jelen a vizsgált vesék közül háromban (eset #1 jobb vese, #1 bal vese, #4 bal vese) illetve három különböző RCC volt jelen egy másik rezekátumban (eset #4 jobb vese). Az így eltávolított összesen öt betegből származó 7 vesében 12 egymástól különálló RCC volt azonosítható, melyek közül nyolcban volt CaOx lerakódás megfigyelhető.

Makroszkóposan a nyolc CaOx pozitív tumor mérete 1,1-8,2 cm (átlag= 2,96 cm) között szóródott és mindegyik esetben a sejt proliferáció a vese állományát érintette, a vesetokot áttörő fókuszot nem tudtunk azonosítani. Valamennyi tumor jól körülírt, elsősorban tömött megjelenéssel volt jellemezhető, mely sárga illetve fehéres vágási felületet adott. (2. **Ábra**) Nekrózis, fokális cisztikus vagy bevérzett terület csak kevés esetben volt megfigyelhető.



2. Ábra. A feltárt, szerzett cisztás betegségre jellemző elváltozásokat mutató vesében friss és szervült bevérezéseket tartalmazó területek illetve egy sárga színű, jól körülírt, metszlapján tömött lézió látható.

Mikroszkópiusan hét tumor az eddigi klasszikus RCC kategóriáktól élesen elkülönülő, többitől eltérő hisztológiai és citológiai tulajdonságokat mutató s általunk „oxalát” fenotípusnak nevezett, morfológiai megjelenést mutatott. Csak egy esetben tudtuk a világos sejtes (konvencionális) morfológiát megfigyelni. Az úgynevezett „oxalát” fenotípus mutató tumorok majdnem vagy teljesen, határozott sejthatárokat mutató, bőséges granuláris eozinofil citoplazmával rendelkező, nagy nukleusszal és prominens nukleolusszal jellemezhető (Fuhrman mag gradus 3) sejtekből épültek fel (**3. ábra**).

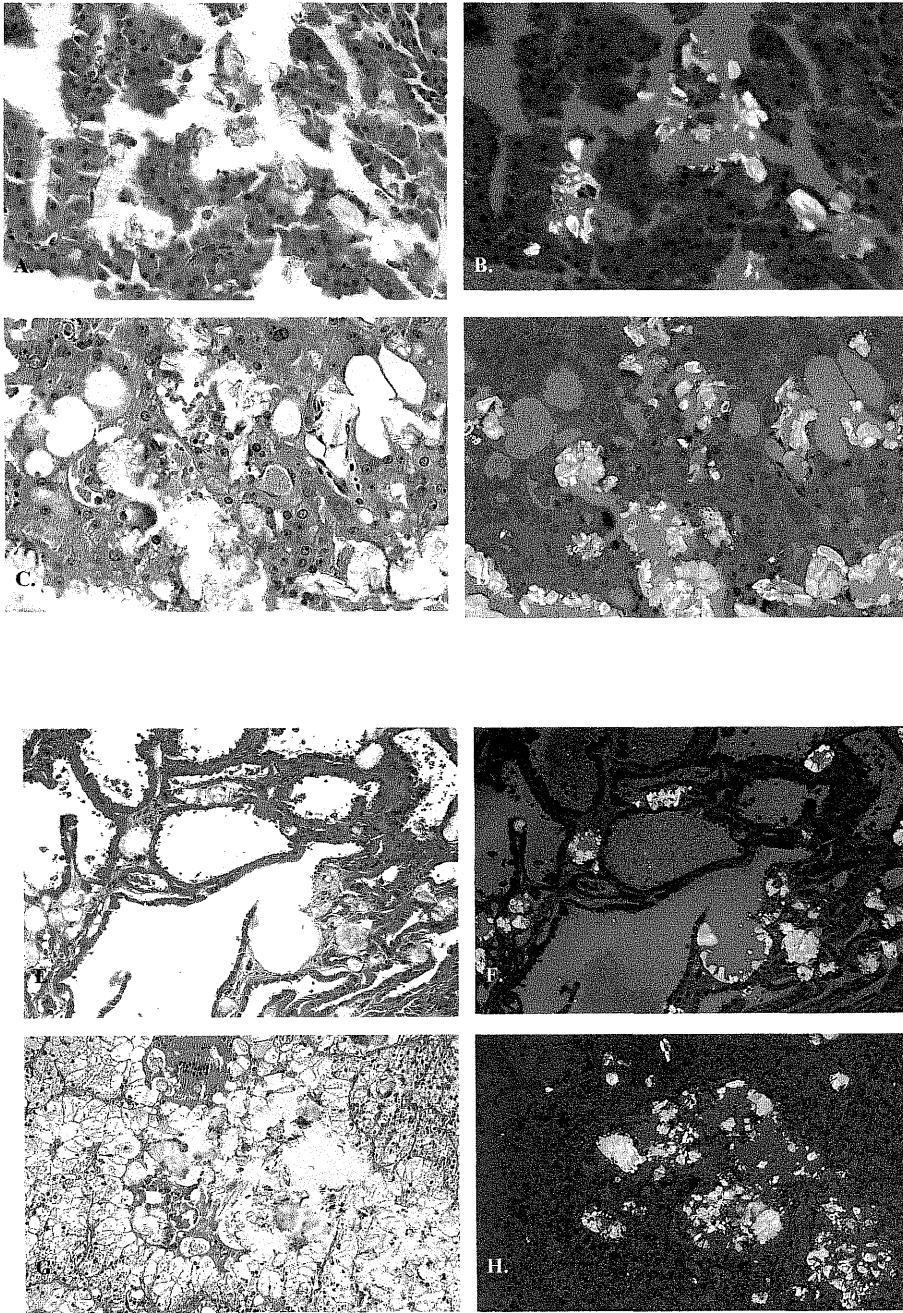


3. Ábra Az ábrán jól látható „oxalát” fenotípus bőséges granuláris eozinofil citoplazmával és prominens nukleólusszal

Ezek a tumorok azonban számos egymástól jelentősen eltérő növekedési mintázattal jellemezhetők: (i.) dominánsan (>50%) papilláris minta kevés tubulocisztikus komponenssel (négy eset, **4. A.-B. Ábra**); (ii.) úgynevezett kribriform mintázat, mely egy elsősorban szolid növekedésű különböző méretű lumen-szerű képződményeket létrehozó típus, (két eset **4. C.-D. Ábra**); vagy (iii.) tubulo-alveoláris vagy tubulo-cisztikus növekedési mintázat papilláris komponens nélkül (egy eset, **4. E.-F. Ábra**). A stroma majdnem mindegyik esetben

jellegtelen volt. Másodlagos elváltozások úgymint nekrozis, bevérzés, Psammon testek, hemosziderin depozíció fokálisan jelen voltak. Az egyetlen megfigyelt CaOx + konvencionális, világos sejtes morfológiájú RCC a típust általában jellemezhető megjelenést mutatta, mely világos citoplazmájú, határozott citoplazmatikus membránnal rendelkező, egymástól vékony kapillárisokkal elválasztott kluszterekbe rendeződő tumorsejtekből áll (4. G.-H. Ábra).

Négy tumorban a CaOx depozíció 4+ (> 75% felszín pozitivitás), míg másik négyben 2+ (25-50% felszín pozitivitás) volt. A CaOx izolált, vagy aggregált poligonális, színtelen, polarizált lencse alatt kettőstörést mutató kristályok formájában volt jelen a hematoxylin-eosinnal festett szövetekben (4. Ábra B., D., F., H.) A kristályok pozitív reakciót mutattak von Kossa-val és Pizzolato festéssel, mely utóbbi CaOx-ra specifikus. A PAS-sal, trichrommal és ezüstözéssel kezelt metszeteken specifikus jelölést nem kaptunk. A kristályok jellemzően extracellulárisan - a tubuláris lumenben vagy a tumorsejtek közti térben - helyezkedtek el. Egyes területeken a kristályok a strómában voltak fellelhetők, de ezekben a lókuszosokban is úgy tűnt mintha azok korábban elhalt tumor sejtek környezetében lettek volna. Az óriássejtes reakción kívül mást - úgymint fibrózist, bevérzést, megnövekedett mitotikus aktivitást, gyulladást - megfigyelni nem tudtunk (3. G.-H. Ábra).



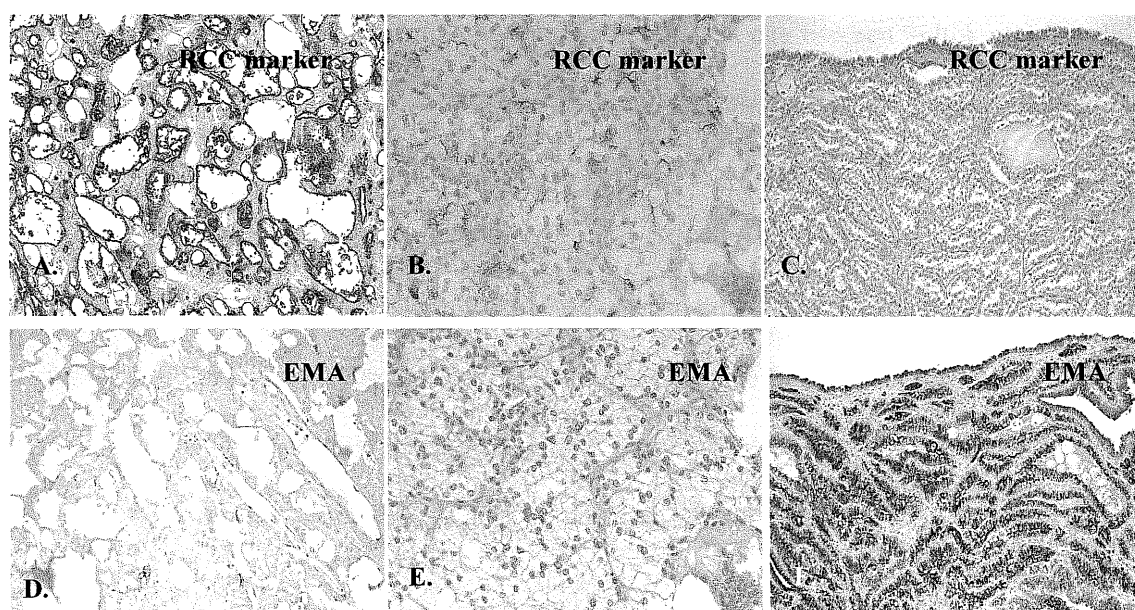
4. Ábra. A változatos növekedési mintázattal jellemezhető (A. papilláris, C. kibriform, E. mikrocisztás) vese karcinómák citológiailag jellegzetes „oxalát” megjelenést mutatnak. Az esetek közül csak egy mutatott „klasszikus” világos sejtes morfológiát (G.). A polarizált lencsével készült felvételen jól látszik a jellegzetes zöldes-sárgás színt adó kettőstörő tulajdonsága a kalcium oxalát kristályoknak (B., D., F., H.). Idegentest típusú óriássejtes reakciót csak egy esetben láttunk (G.)

Három eltávolításra került vesében négy CaOx-t nem tartalmazó tumort is azonosítottunk (eset #1 és #4; **2. Táblázat**). Három közülük világos sejtes, egy pedig kromofób morfológiát mutatott, s mindegyik olyan vesében volt, ahol CaOx pozitív tumor is előfordult.

A tanulmányban feldolgozásra kerülő minden eltávolított nefrektómiás minta tumorosan nem érintett parenchímájában adenómák és ciszták jelenléte volt igazolható. Ezek közül számos a korábban már ismertetésre került „oxalát” fenotípus mutatta. A végstádiumú vesékre jellemző tubuláris atrófia, glomerulus szklerózis és kifejezett, az erek intimáját érintő megvastagodás minden esetben megfigyelhető volt. Bár kevésbé prominensen mint a tumorokban, de fokális CaOx lerakódást, a szelektíven „oxalát” típusú sejtekből felépülő adenómákban, cisztákban és az atrofizált tubulosokban is meg tudunk figyelni majdnem minden esetben (**2. Táblázat**).

Mind a nyolc, a tanulmányunkban ismertetésre kerülő, CaOx depozíciót mutató RCC (hét „oxalát” fenotípus és egy világos sejtes) közös immun-fenotípus mutatott, amely erős (2+-4+) RCC marker és CD10, de gyenge és fokális (1+) EMA pozitivitással írható le. Ez az expressziós mintázat a tumoros sejtek proximális tubulus irányú differenciálódását jelzi. Ezzel szemben a négy, CaOx negatív RCC, a hisztológiai típusától függetlenül, erős EMA, de gyenge vagy negatív RCC marker és CD10 jelölődést mutatott (**4. Ábra**). Minden tumor a CaOx tartalmától függetlenül csak gyenge HMWCK és KSC festődéssel jellemezhető, kivéve az egyetlen kromofób típusú RCC, melyben erős KSC expresszió volt (**2. Táblázat**).

A tumor sejt proliferáció és apoptózis ezekben a tumorokban széles variabilitást mutatott, s melyekben szignifikáns korreláció a CaOx depozícióval rendelkező és nem rendelkező tumorokban nem volt fellelhető (**2. Táblázat**).



4.Ábra. Mind az „oxalát” típusú, mind a kalcium oxalát depozíciót mutató világos sejtes vese karcinóma hasonló, proximális tubulusra jellemző (A., B., D., E.) immun fenotípus mutat. Ezzel szemben a depozíciót nem mutató világos sejtes karcinómában disztális tubulusra jellemző (C., F.) festődés figyelhető meg.

A végstádiumú vesékben kialakuló CaOx pozitív és negatív veserákok összehasonlítása

Az elemzések során három csoportot hasonlítottunk össze (**3. Táblázat**). Az elsőben azok a veserákok (nyolc darab) tartoztak, melyekben CaOx depozíciót észleltünk. A másodikba azokat a kristály depozíciót nem mutató vese karcinómákat soroltuk (négy darab, **2. Táblázat**), melyek a CaOx pozitív tumort tartalmazó vesében fejlődtek ki. A harmadikat az a 18 CaOx negatív karcinómát tartalmazó csoport alkotta, mely szerzett cisztás betegséghez társult. A CaOx pozitív csoportban nemcsak a kétoldalúság és a multifokális volt szignifikánsan magasabb, mint a negatívban (40 vs 0%; 57 vs 11%), hanem a magasabb mag grádus is megfigyelhető volt (3 ± 0 vs. $2 \pm 0,3$; $p < 0.016$). Statisztikailag lényeges eltérést a különböző csoportokhoz tartozó tumorok méretében, és stádiumában nem tapasztaltunk. Míg

az „oxalát” fenotípus a CaOx pozitív tumorok közül hétben volt megfigyelhető (7/8; 87%), addig a kettes csoportban egyet sem, a hármásban pedig csak egy esetben tudtuk megfigyelni (1/18; 5%). Immun-fenotípus tekintetében is jelentős különbségek voltak megfigyelhetők. A CaOx-t akkumuláló tumorok erős RCC marker, CD 10 és gyenge EMA expressziójával szemben egy gyenge RCC marker és CD10, de erős EMA pozitívítást volt a CaOx negatív neoplazmákban. KSC és HMWCK festődésben markáns különbség nem volt megfigyelhető. Bár tumor proliferáció és apoptózis tekintetében enyhén emelkedettebb értékeket láttunk a CaOx pozitív esetekben, a különbség statisztikailag nem volt értékelhető. A kettes és hármás csoport közt semmilyen tekintetben nem láttunk lényegi különbséget.

A megjelent esetismertetések áttekintése

Az orvosi irodalom áttekintése csak két korábbi eseteírásra derített fényt, melyekben összesen négy betegből eltávolított öt CaOx pozitív RCC mutattak be (Dry and Renshaw, 1998) (Rioux-Leclercq and Epstein, 2003). A kliniko-patológiai tulajdonságukban hasonló esetek a mi tanulmányunkban is bemutatott jellegzetes citológiai és morfológiai tulajdonságokkal jellemezhetők, melyekhez prominens intratumorális CaOx depozíció társult. Minden esetben a léziók végstádiumú vesebetegség miatt hosszabb ideje dialízis kezelés alatt álló, s ennek következtében kialakult szerzett cisztás megbetegedés talaján alakultak ki (**1. Táblázat**). Egy idézhető absztrakt formájában megjelent tanulmány 43 végstádiumú vesékben kialakuló tumor vizsgálata kapcsán 15 CaOx+ esetet mutatott be (Tickoo, et al., 2003). Ezek morfológiai megjelenése az általunk bemutatott esetekéhez hasonló volt. Ebben a tanulmányban szintén felmerült az igény arra, hogy ezen speciális morfológiájú tumorokat külön névvel illessék. Ők ezt szerzett cisztás vesebetegségre (ACKD) specifikus vese karcinómának nevezték el, mivel csak ezzel a megbetegedéséhez társultan alakul ki.

II. A vese transzplantáción átesett betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

Klinikai megfigyelések:

49 éves nőbetegbe 2001 februárjában egy elhunyt férfi veséjét transzplantálták. Immunszuppresszív terápiaként naponta egyszer 50 mg Cyclosporin kezelésben részesült. Két évvel a műtét után vérvizeléssel került ismét kórházi felvételre. A vizelet citológia urotheliális karcinómára gyanús sejteket mutatott. Ultrahangos vizsgálat a transzplantált vesében idegen szövet szaporulatot és üregrendszeri tágulatot igazolt. A kórházi tartózkodása alatt oligúria fejlődött ki és a szérum kreatinin koncentrációja emelkedni kezdett. Perkután nefrosztómia felhelyezésével véres vizeletet lehetett elvezetni a tágult húgyutakból. Cisztoszkópia többszörös hólyag tumor mellett az implantált uréter szájadékából is előbultosuló neoplasztikus szövet szaporulatot igazolt. A szövettani vizsgálat 3-as grádusú pT1-s stádiumú urotheliális karcinómát mutatott. Mágneses rezonancia vizsgálat (MRI) 5 cm-es tumort lehetett demonstrálni az átültetett vese medencéjében (**5. Ábra**), valamint tumoros infiltráció jelenlétét lehetett igazolni az uréterben és a hozzá csatlakozó hólyag falában. Ezen klinikai adatok ismeretében a betegnek javasolt műtéti megoldás cisztektómiával kiegészített graft nefro-ureterektómia, illetve azt követően hemodialízis volt. A műtét során megsérült véna iliaca miatt a cisztektómia el lett halasztva, s az elhalasztott műtétbe a beteg már nem egyezett bele.

Egy hónappal a műtét után a beteg ismét hematuriával és egy a korábbi műtéti területén lévő bőr alatti csomóval jelentkezett. A hólyag léziók trasz-urethrális rezekcióval (TURB) történő eltávolítása és a szubkután csomó kimetszésre kerültek. Az ezt követő mellkasi röntgen, hasi és medencei CT staging vizsgálatok további metasztázist illetve rekurrens tumort kimutatni nem tudtak. Az beteg urémiája miatt csak sugárterápia volt

ajánlott. A hólyag és a bőr 40 Gy külső besugárzása után a kontrol cisztoszkópia során vett biopsziás minták reziduális tumort kimutatni nem tudtak. A betegben 20 hónapos követés után sem tudtunk tumor recidívát igazolni.



5. Ábra *A graft veséről készült MRI képen jól látszik a vesemedencében elhelyezkedő 5 cm-es tumor, mely az uréter felső szakaszára is ráterjed*

Patológiai megfigyelések

A klinikailag észlelt és transz-urethrális rezekcióval (2003.02.14) eltávolított hólyag lézió egy rosszul differenciált (3-as gradus), felületesen a lamina propriát infiltráló (pT1) urotheliális karcinómát igazolt. Muszkuláris réteg érintettsége a mintában nem volt igazolható.

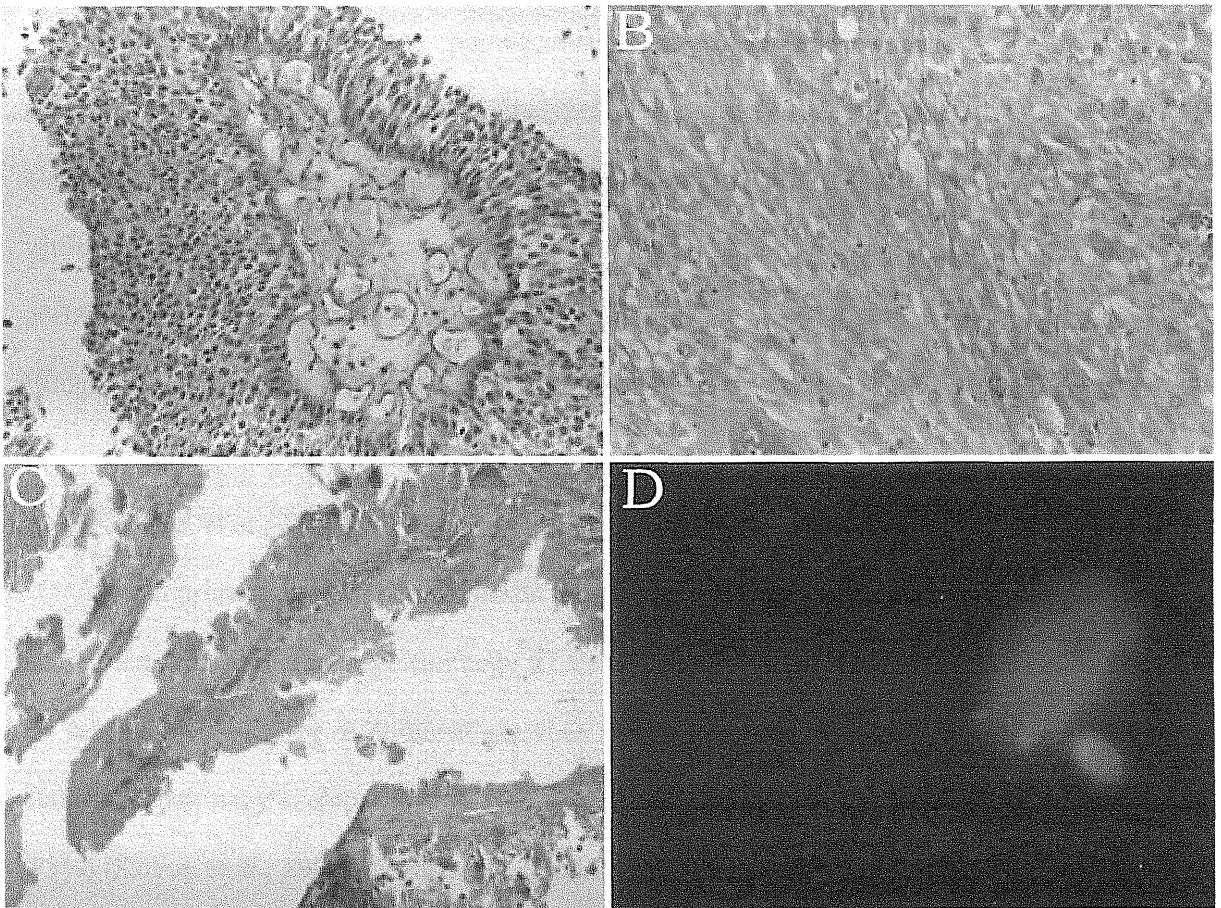
A rezekció során eltávolított (2003.03.14) graft vese medencéjében egy 4.5 cm-es a környezetét infiltráló, szürkés színű idegen szövet szaporulat volt jelen, mely ráterjedt a vese állományára és az uréterre is. A sebészi rezekciós szélén tumor szövet nem volt igazolható. A lézió mikroszkópos vizsgálata kiterjedt nekrotikus területekkel tarkított kettős megjelenésű urotheliális karcinómát mutatott. A tumoros sejtek többsége elszórt orsósejtes megjelenésű volt, csak helyenként volt epitheloid sejt populáció megfigyelhető. Más kimetszésekben azonban egy rosszul differenciált, magas mitotikus aktivitással jellemzett urotheliális karcinóma volt azonosítható (6. A-B. Ábra). A neoplasztikus sejtek intratubuláris terjedése a környező veseszövetben szintén megfigyelhető volt. Mind az epitheloid, mind az orsósejtek citokeratin expressziója megfigyelhető volt az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok során. A szarkomatoid terület vimentin pozitivitása szintén igazolható volt. Az eltávolításra került anyagban így karcinoszarkóma diagnózisát állapítottuk meg, ami egy nagyon ritka, az irodalomban eddig csak esetleírásokból ismert vesemedencei tumor. Ez a fajta tumor graftban való megjelenése még nem volt ismert.

Egy hónappal később a jelentkező hematuria miatt a reziduális hólyag tumor kimetszése szükségessé vált, aminek szövettani eredménye hasonló volt a vesemedencei tumoréhoz. A hólyagműtéttel egy időben a hasfal bőréből eltávolított anyag metasztatikus karcinómát igazolt.

A supra-klavikuláris régióból kimetszett (2004.11.14) bőr alatti cisztikus elváltozás egy kalcifikált papilláris morfológiájú, a környezetében idegen test típusú óriássejtes reakciót mutató léziót igazolt, melyben élő tumor sejtek nem voltak kimutathatóak (6. C. Ábra).

A molekuláris vizsgálatok eredménye

A tumor eredetének meghatározásakor kihasználtuk a donor és a recipiens eltérő nemi kromoszóma összetételét. A paraffin blokkból extrahált tumor sejtmagok floureszcens in situ hibridizációs (FISH) analízise a nemi kromoszómákra specifikus centromer szondával egységesen XY genotípust mutattak (6. D. Ábra), igazolva ezzel a donor veséből származó eredetet.



6. Ábra. A vesemedencéből kimetszett tumor egyrészt a klasszikus papilláris morfológiájú urotheliális karcinóma (A) jelenlétét igazolta, más területeken azonban orsósejtes megjelenés dominált (B). A távoli bőr metasztázisban csak kalcifikált papilláris struktúrák mutatkoztak viabilis tumor sejtek jelenléte nélkül (C). A kivont tumor sejtmagokon az elvégzett FISH a donor férfi XY kromoszómáit igazolta (D).

Az irodalmi adatok áttekintése

A neoplasztikus megbetegedések megjelenési gyakoriságának vizsgálata a vese transzplantáción átesett betegekben több összehasonlításban szokták elvégezni. Legáltalánosabb megközelítés az általános populációhoz való hasonlítás, de más tanulmányok az adatokat a dialízis kezelés alatt álló, illetve váró listán lévő betegek adataihoz viszonyítják. Általános az a megfigyelés, miszerint a veseátültetés után a leggyakrabban előforduló rákok közé a Kaposi szarkóma, a non Hodgkin limfóma és a bőr rákok tartoznak. Ezek előfordulása mintegy 20-szoros az átlagos populációval összehasonlítva. Ezek után következnek gyakoriság tekintetében a veserákok, melynek 15-szörös és az urotheliális rákok, melyek kialakulásának veszélye háromszoros (Kasiske, et al., 2004). Ha azonban az adatokat a várólistán lévő betegekéhez hasonlítjuk, a különbség kisebb, bár még mindig jelentős: a bőrrákoknak 2,6-szoros, a melanómának 2,2-szeres, a Kaposi szarkómának 9-szeres és a non-Hodgkin limfómáknak 3,3-szoros az előfordulása. A veserákok illetve a hólyagrákok gyakorisága ebben az összehasonlításban kevésbé markánsan, csak 39 % illetve 20 %-kal nőtt meg (Kasiske, et al., 2004).

Ha a primer veserákok kialakulását vizsgáljuk részletesebben akkor megállapíthatjuk, hogy a tumorok nagy többsége (mintegy 87 %-a) a betegek saját veséjében alakul ki és csak kis százalék jelenik meg az átültetett szervben (Penn, 1995). A saját vesében kialakult rákok kialakulásában nagy szerepet játszik a dialízis során kialakult szerzett cisztás megbetegedés (73%) (Kliem, et al., 1997). A graft-ban kialakult tumorokról igen kevés adat van, mivel ezek ritkán alakulnak ki. A többsége ezeknek vese karcinóma (77%), de relatíve nagy arányban vesemedencei tranzicionális sejtes tumorok is kialakulnak (17%), s kis számban szarkóma is előfordulhat (Penn, 1995). Az egyébként is nagyon ritka karcinoszarkóma kialakulását az átültetett vesében még nem írták le, az általunk publikált volt az első ilyen eset.

A dialízissel kezelt és szerv transzplantáción átesett betegek natív veséjében kialakult karcinómák csoportjában a papilláris típus jelentősen megemelkedett (Neuzillet, et al., 2005). A megjelent eset-ismertetések alapján, az átültetett vesében kialakuló vesekarcinómák között, csakúgy mint a sporadikus veserákok esetében, a világos sejtes típus dominál, bár a papilláris karcinómák aránya emelkedett (Ghasemian, et al., 1997) (Barama, et al., 2005) (Siebels, et al., 2000) (Tyden, et al., 2000) (Roupret, et al., 2004) (Pfister, et al., 1999) (Feldman and Jacobs, 1992).

MEGBESZÉLÉS

I. A dialízissel kezelt betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

Tanulmányunk során megállapíthattuk, hogy a végstádiumú vesében kialakuló CaOx depozíciót mutató veserákok gyakoriak. Megfigyeléseink szerint az ilyen betegségben kialakuló veserákok tekintélyes százalékát (8/30; 27%) alkotják. Ez a magas incidencia meglepő, hiszen korábban csak 19 ilyen tumort írtak le (Dry and Renshaw, 1998; Rioux-Leclercq and Epstein, 2003). Sőt ez a fajta karcinóma egyáltalán nem volt megemlítve egyetlen egy korábbi, a végstádiumú vesékben kialakuló veserákokat vizsgáló tanulmányban sem (Denton, et al., 2002; Doublet, et al., 1997; Dunnill, et al., 1977; Hughson, et al., 1986; Hughson, et al., 1980; Hughson, et al., 1996; Ikeda, et al., 2002; Ishikawa, et al., 1990; MacDougall, et al., 1987; Miller, et al., 1989; Takebayashi, et al., 2000; Truong, et al., 1995). A CaOx színtelen, de hematoxylin eosinnal festett metszeten polarizált fényvel jellegzetes megjelenésű kristály, mely a PAS vagy Mason féle trikróm festéskor kioldódik a készítményből. Így gyakran előfordulhatott, hogy a CaOx észrevétlen maradt a végstádiumú veseparenchíma elváltozások értékelésekor, ha csak a depozíció kifejezetten nem volt tömeges, vagy ha polarizált fényt rutinszerűen nem alkalmaznak. A tanulmányunkban észlelt

magas incidenciához így hozzájárulhatott, hogy vizsgálataink kapcsán kifejezetten kerestük a kristályok jelenlétét. A tumorok felében (4/8; 50%) a jelenlévő CaOx-t kifejezetten könnyű volt azonosítani, hiszen azok nagy tömegben, a tumor felszín több mint 75%-án jelen voltak. A mi megfigyelésünket erősíti az a közelmúltban megjelent absztrakt is, mely 43 vese elégtelenségben szenvedő beteg eltávolított veséje közül 15-ben (35%) hasonló megfigyeléseket tett (Tickoo, et al., 2003).

Tanulmányunk és a korábban megjelent esetleírások (Dry and Renshaw, 1998; Rioux-Leclercq and Epstein, 2003; Tickoo, et al., 2003) arra utalnak, hogy az intratumorális CaOx depozíció egy csak a végstádiumú vesében létrejövő tumorokban kialakuló egyedi jelenség. Ez a legjobb tudásunk szerint az általános népességben létrejövő vese karcinómákban még sosem került leírásra. Sőt CaOx depozíció az általunk vizsgált periódusban talált 346, a végstádiumú vesebetegségtől függetlenül kialakuló veserákok egyikében sem volt megfigyelhető. A korábbi Dry *et al.*, Rioux-Leclercq *et al.*, és Tickoo *et al.* által publikált esetek is azt sugallják, hogy az intratumorális CaOx depozíció egy jól körülírható morfológiai megjelenéssel bír (Dry and Renshaw, 1998; Rioux-Leclercq and Epstein, 2003; Tickoo, et al., 2003). Jelen tanulmányunk nemcsak megerősíti, hanem hozzá is tesz ehhez a megfigyeléshez. Megállapíthattuk, hogy ez az általunk oxalát típusnak nevezett morfológiai variáns megfigyelhető majdnem minden CaOx lerakódást tartalmazó tumorban, de anélkül ez nem fordul elő. Továbbá ez a megjelenési forma nem igazán illik bele a jelenleg a vese tumorok esetében használt hisztológiai klasszifikációba (Storkel, et al., 1997).

Majdnem minden CaOx+ renocelluláris karcinómában teljesen, vagy közel teljesen köbhámból felépülő tumort találtunk, mely fokálisan prominens vakuolizációt mutató bőséges granuláris, eosinofil citoplazmával rendelkezett, s mely alig észrevehető sejtmembránt és prominens nukleóluszt tartalmazott (Fuhrman nukleáris grádus 3). A celluláris morfológia hasonlósága ellenére ezek a neoplazmák változatos növekedési mintázattal jellemezhetők,

melyek közül a papilláris, tubulopapilláris dominál, de mikrocisztikus, és cribriform megjelenés is azonosítható volt. Annak ellenére, hogy az intratumorális kristály depozíció változó mértékű volt, a vizsgált eseteink 50 %-ában ez meghaladta a tumor felszín 75%-t is. Sőt, a kalcium depozíció két esetben még képalkotó eljárással is (CT) kimutatható volt. A lerakódások szöveti reakcióval, úgymint fibrózis, gyulladás nekrozis nem jártak, csak egy esetben tudunk idegen test típusú óriássejtes reakciót kimutatni. Ez a morfológiai profil jól korrelál az intratumorális CaOx depozícióval, hiszen a nyolc általunk elemzett daganat közül hétben, továbbá az öt korábbi, az irodalomban ismertetett esetek közül mindben (**3. Táblázat**) és egy absztraktban bemutatott 43 ESRD asszociált karcinóma közül mind a 15 CaOx+ tumorban ezek a jellegzetességek voltak megfigyelhetők (Dry and Renshaw, 1998; Rioux-Leclercq and Epstein, 2003; Tickoo, et al., 2003). Másfelől azonban az oxalát fenotípus csak az általunk megvizsgált 18 CaOx negatív renocelluláris karcinóma közül csak egyben volt azonosítható (**4. Táblázat**) és egy másik tanulmány sem tudott az általuk megvizsgált 28 esetben hasonlót kimutatni (Tickoo, et al., 2003). Mindezek ellenére az oxalát morfológiát nem mondhatjuk patognomikusnak az intratumorális CaOx depozícióra, hisz a tanulmányunkban az egyik RCC tipikus világos sejtes morfológiával volt jellemezhető.

A CaOx+ karcinómák, mint az ESRD asszociált renocelluláris karcinómák egy megkülönböztetett csoportjának biológiai jelentősége nem világos. Bár a kétoldaliság és multifokális jól ismert tulajdonsága az ESRD asszociált renocelluláris karcinómáknak (Ishikawa, et al., 1990; Matson and Cohen, 1990; Truong, et al., 1995) , mi azt találtuk, hogy a fenn említett tulajdonságok a tumorok ezen csoportjában szignifikánsan gyakoribbak (bilateralitás: 40 vs. 0% és multifokális 57 vs 11%). Ez a megfigyelés azt sugallja, hogy a CaOx jelenléte, mely gyakori és sokszor tömeges a végstádiumú vesékben, talán kiválthatja a tumoros átalakulást. Az is előfordulhat azonban, hogy a CaOx depozícióra való genetikai hajlam felelős lehet a malignus transzformációért is.

Az dialízis kezdete és a tumor kialakulása közt eltelt időtartam az általunk vizsgált esetekben 8-11 év volt (átlag 9.2 év). Ez szignifikánsan hosszabb, mint Houghson és munkatársai által publikált, hisztológiai típustól függetlenül, az ESRD asszociált renocelluláris karcinómák kialakulásához átlagosan szükséges 5 év (Hughson, et al., 1986; Hughson, et al., 1980; Hughson, et al., 1996). Ez a különbség azt sugallja, hogy a tumorok gyakoribb bilateralitása és multifokalitása, legalább részben a dialízis megnövekedett időtartamával függhet össze. Másfelől feltűnő volt az általunk vizsgált esetekben, hogy a CaOx lerakódás a tumor szövetben kifejezettebb volt, mint a környező vese parenchímában (2. Táblázat). Különbséget azonban a CaOx pozitív és negatív esetek vese parenchímája között nem észleltünk. Ezek a megfigyelések arra engedhetnek következtetni, hogy az intratumorális CaOx depozíciónak esetlegesen köze lehet a tumor viselkedéséhez. Bár az ESRD asszociált renocelluláris karcinómák nagy része a vese szerzett cisztás megbetegedésének talaján alakul ki, az esetek 9-25%-ban ez az elváltozás a vesében nem mutatható ki (Denton, et al., 2002; Tickoo, et al., 2003). Ezzel szemben minden CaOx+ tumoros esetben (nyolc a jelenlegi tanulmányban és öt korábban leírt és másik 15 absztraktban megjelent tumor) a vese szerzett cisztás megbetegedése kimutatható volt (Dry and Renshaw, 1998; Rioux-Leclercq and Epstein, 2003; Tickoo, et al., 2003). Tehát létezik valamiféle patogenetikai kapcsolat a tumor bilateralitása, multifokalitása, valamint a vese ciszta képződés, parenchímális CaOx depozíció és intratumorális CaOx depozíció között. Ezekről a patogenetikai megfontolásokról függetlenül az általunk megfigyeltek azt támasztják alá, hogy a CaOx pozitív renocelluláris karcinóma diagnózisa esetén a beteg megfelelő klinikai követése szükséges, hogy a kontralaterális vesében kialakuló progresszív elváltozásokat időben észlelni lehessen.

Az, hogy a CaOx depozíció miért csak az ESRD asszociált renocelluláris karcinómákban alakul ki, de sporadikus esetekben nem, nem teljesen világos. Tanulmányunk

alapján felmerülhet legalább két kiváltó faktor. Először is úgy tűnik, hogy az emelkedett szérum Ca szintnek fontos szerepe van. Felmerül azonban még egy másik a tumorban lévő speciális sejt fenotípus is, ami kiváltja a kristályok lerakódását. Mivel a vese az egyetlen szerv, amely az oxalátot eliminálni tudja, ezáltal a szérum szint emelkedése megjósolható, ahogy a krónikus veseelégtelenség, annak etiológiájától függetlenül (Salyer and Keren, 1973), progrediál. Úgy gondolják, hogy a szérum oxalát koncentráció emelkedése akkor kezdődik, mikor a glomeruláris filtrációs ráta 25 ml/perc alá csökken (Morgan, et al., 1987). A dialízis a napi oxalát bevitelnek csak a töredékét tudja eltávolítani, s így pozitív egyensúly alakul ki a végstádiumú betegekben. A betegség előrehaladtával a szérum koncentráció csakúgy mint a szervezet oxalát terheltsége ezekben a betegekben progresszíven nő (Hoppe, et al., 1999; Worcester, et al., 1994). Fiziológias körülmények közt az oxalát szabadon filtrálódik a glomeruláris kapillárison át, majd a proximális tubulusban egy bidirekcionális transzport mechanizmuson megy keresztül, mely egy megemelkedett a lumenális oxalát koncentrációt eredményez. A nefron más szakaszai ezzel szemben nem játszanak szerepet a szervezet oxalát háztartásának szabályozásában (Hatch and Freel, 2003). Tanulmányunk arra a megállapításra jutott, hogy a CaOx pozitív tumoroknak jellegzetes immun-expressziója van, erős RCC marker és a CD10 pozitivitással, mely antigének a proximális tubulusra jellemző fenotípust jelölnek és gyenge, vagy negatív jelölődést mutat a főleg disztális tubulusra jellemző antitestekkel, úgymint KSP, HMWCK vagy EMA. Ezek a megfigyelések azt sugallják, hogy sokkal inkább a proximális tubulus irányú differenciáció az, aminek meghatározó szerepe lehet az intratumorális CaOx lerakódás kiváltásában, mint a megfigyelt fénymikroszkópos fenotípusnak. Ezt támasztja alá az a megfigyelésünk, hogy az egyetlen világos sejtes morfológiájú, de CaOx depozíciót mutató tumor is, a többi megfigyelt lézióhoz hasonlóan, jellegzetes proximális tubulus immunfenotípussal bírt. Evvel szemben, a kristály depozíciót nem mutató tumorok csoportjában elsősorban a disztális nefronra jellemző expressziós profil

volt megfigyelhető annak ellenére, hogy számos közülük világos sejtes, ill. papilláris morfológiát mutatott, amelyek sporadikus veserák esetében döntően proximális nefronból erednek (Kim and Kim, 2002; McGregor, et al., 2001). CaOx lerakódást igazolni lehetett továbbá adenomákban, cisztákban és tágult tubulusokban is, de csak azokban, melyekben a tumorokhoz hasonlóan proximális tubulusra jellemző differenciációt mutattak, tovább erősítve ezzel hipotézisünket, mely az ilyen irányú fejlődés döntő szerepére utal. Ezen túl természetesen más faktorok is befolyásolhatják a CaOx depozíciót. Számos molekuláról tudott, hogy fiziológiai körülmények között gátolja a CaOx kristály képződést. Többek között ilyen a nefrocalcin, az osteonektin, a mannan kötő lektin asszociált plazma protein és az FK506 kötő protein. Számos ezek közül megtalálható a proximális tubulusban is (Ikeda, et al., 2002). Lehetséges, hogy ezen molekulák alacsony szintje váltja ki a CaOx lerakódást, bár ezen hipotézist még nem bizonyították. Mégis az említett molekulák közül a nefrocalcint ki tudták mutatni a vese karcinómáiban, és azt is ismert, hogy a ESRD asszociált veserákok esetében a szintje csökken (Michaels, et al., 1998). Az, hogy ez a csökkenés csak a CaOx pozitív tumorokban figyelhető-e meg, az ebben az összefüggésben nem ismert.

A CaOx kristályok ismert tulajdonsága, hogy sejt kultúrában jelentős változásokat képesek indukálni. Alacsonyabb koncentrációban lehetséges, hogy mitogén hatásuk van, magasabb koncentrációnál azonban apoptózist és sejt nekrózist okoznak (Koul, et al., 1994; Scheid, et al., 1996). Citotoxikus hatását a reaktív oxigén vegyületek, illetve számos citoszolban található enzim gátlása révén képes kifejteni (Koul, et al., 1994; Scheid, et al., 1996). Renális oxalosisban (amelyre parenchímális CaOx depozíció jellemző) a CaOx döntő szerepet játszik a vese parenchíma károsodásában. Úgy gondolják, hogy végstádiumú vesebetegségben a CaOx váltja ki a ciszta és tumor képződést egyrészt mechanikusan, tubulus obstrukció révén, másrészt a tubuláris sejtek sejt ciklusának befolyásolása révén (Hughson, et al., 1986; Ishikawa, 1991; Lieske, et al., 1992; Truong, et al., 1995). Az intratumorális CaOx

neoplasztikus sejtekre kifejtett pontos hatása azonban nem ismert. Tanulmányunkban, az esetek többségében (7/8) nem tudunk megfigyelni bármiféle specifikus szöveti reakciót a kristályok környezetében. Csak egyetlen esetben lehetett többmagvú óriássejteket megfigyelni. Továbbá, a neoplasztikus sejtek proliferációs és apoptotikus rátája, ahogy azt Ki 67-tel, mit proliferációs markerrel illetve a fragmentált DNS *in situ* jelölésével vizsgáltuk, jelentős variabilitást mutatott. Hasonló megfigyelést tettünk a másik, CaOx-t nem halmozó tumorok esetében is. Ezek a tulajdonságok esetleg azt jelezhetik, hogy a CaOx depozíció a tumoros sejtek kinetikájában nem játszik döntő szerepet.

Az ESRD talaján kialakult karcinómák biológiai viselkedése, különösen azok, melyek szerzett cisztás megbetegedéshez társulnak, jól ismert. A sporadikus vese karcinómákhoz hasonlítva a tumorok ezen csoportja általában alacsonyabb grádussal, stádiummal és metasztatikus potenciállal, valamint jobb túlélési rátával jellemezhetőek (Truong, et al., 1995). Azt azonban meg kell jegyezni, hogy a végstádiumú vesékben létrejövő veserákok különböző hisztológiai típusainak -a CaOx pozitív karcinómákat is magába foglalóan- a biológiai viselkedése nem ismert. Megfigyeléseink szerint a CaOx pozitív tumorok magasabb mag grádussal jelentkeznek, mint a negatív esetek. Mindemellett tanulmányunk azt mutatja, hogy ezek biológiai viselkedésében - hasonlóan a többi ESRD talaján kialakult neopláziához - nincs különbség. A két csoport tumor stádiumában, proliferációs és apoptotikus rátájában valamint túlélési adataiban szignifikáns különbséget kimutatni nem tudunk. Természetesen kívánatos, hogy ez a megfigyelés további tanulmányok és esetek által megerősítést nyerjen.

II. A vese transzplantáción átesett betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

A transzplantáció, bár a betegek számára jobb életminőséget jelent, az alkalmazott immunszuppressziós terápia miatt a neoplasztikus megbetegedések nagyobb kockázatával jár. Számos tanulmány már megmutatta ezt a megemelkedett kockázatot, de a legtöbb a tumorok megemelkedett számát az általános népességhez viszonyította. Sokkal pontosabb képet kaphatunk, ha ezt a transzplantációra váró illetve dialízis kezelés alatt álló betegek csoportjához hasonlítjuk. Az adatok azt mutatják, hogy még így is gyakoribb a tumorok előfordulása, de a különbség sokkal kisebb.

Míg dialízis kezelés során csak a natív vesékben kialakult neoplasztikus folyamatokat kell elemezni, addig a transzplantáción átesett betegek esetében ritkán az átültetett szervben is kialakulhat malignitás. Kétségtelen azonban, hogy ez utóbbi csoport a poszt-transzplantációs malignitások kisebb részét képezik. Ezek közül a többséget csakúgy, mint a sporadikus esetekben, a vese karcinómák képezik, de a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekben az urotheliális karcinómák incidenciája is megnövekedett. Ebben a csoportban a vesemedencei daganatok relatíve nagyobb számban fordulnak elő (15%) (Penn, 1995), szemben a sporadikus esetekben előforduló 8-10 %-kal. A vesemedence malignitásai közül kétségtelen, hogy az urotheliális karcinóma dominál (90%), de előfordulhatnak, mint azt tanulmányunk is bemutatta, olyan ritka tumorok is, melyek eddig csak a natív vese kapcsán szerepelt esetleírásokban.

ÖSSZEFOGLALÁS

A veseelégtelenség illetve a következményes urémia a neoplasztikus folyamatok emelkedett incidenciáját okozza. Az így kialakult malignus folyamatok legtöbbje illeszkedik a WHO által meghatározott diagnosztikus csoportba. Azonban, ahogy azt tanulmányunk is megmutatta, olyan tulajdonságú és morfológiájú daganatok is vannak, amelyek csak ESRD-ben szenvedő beteg-populációban alakulnak ki. Összefoglalva, a CaOx pozitív tumorok a végstádiumú vesebetegségek talaján kialakult vesekarcinómák egy jelentős csoportját alkotják. Majdnem mindegyik ilyen neoplasztikus sejtszaporulat hasonló, disztinktív megjelenési formával rendelkezik, amelyik a jelenlegi WHO által javasolt hisztológiai klasszifikációba nem illik bele. Ezt mi oxalát típusan neveztük el. A karcinómák ezen csoportja elsősorban proximális tubulus irányú differenciálódást mutat, aminek feltehetően döntő szerepe van a CaOx depozíció kialakulásában. A rendelkezésre álló adatok alapján, a vese tumorok ezen csoportja, hasonlóan a végstádiumú vesebetegségben kialakuló többi tumorhoz, relatíve jobb indulatú.

Bár a transzplantáció a betegek számára jobb életminőséget jelent, a szükséges immunszuppresszív terápia a tumorok kialakulásának megemelkedett kockázatát tovább emeli. Tanulmányunkban -az irodalmi adatok áttekintése során- ismertetjük a leggyakrabban előforduló vese és urotheliális karcinómák tulajdonságait. Emellett leírásra kerül egy ritka daganat, melynek előfordulása az átültetett vesében először publikáltuk.

A tumorok előfordulásának megnövekedett száma miatt a transzplantáció előtt és utáni betegek csoportjánál fontos a rendszeres orvosi követés mellett a képalkotó eljárások rutinszerű alkalmazása is az esetlegesen megjelenő neoplasztikus folyamatok korai kimutatása érdekében.

FELHASZNÁLT SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

1. Norbert Sule, M.D., Ulkem Yakupoglu, M.D., Steven S. Shen, M.D., Ph.D., Bhuvanewari Krishnan, M.D., Guang Yang, M.D., Ph.D., Seth Lerner, M.D., and Luan D. Truong, M.D.

Calcium Oxalate Deposition in Renal Cell Carcinoma Associated with Acquired Cystic Kidney Disease. A Comprehensive Study.

Am J Surg Pathol. 2005 Apr;29(4):443-51.

2. István Buzogány, Fariborz Bagheri, **Norbert Süle**, Tamás Magyarlaki, Károly Kalmár-Nagy, László Farkas, Gábor Pajor

Association between Carcinosarcoma and the Transplanted Kidney

Anticancer Research Jan-Feb 2006, volume 26, issue 1B, pp. 751-754

ÖSSZES SAJÁT PUBLIKÁCIÓ

1. Rekasi Z., Sule N., Csernus V., Mess B.

Adrenergic and peptidergic control of the regulation of cAMP efflux and Melatonin secretion from perfused rat pineal gland.

Endocrine 1998 Aug;9(1):89-96

2. Baer MR, Stewart CC, Dodge RK, Leget G, Sule N, Mrozek K, Schiffer CA, Powell BL, Kolitz JE, Moore JO, Stone RM, Davey FR, Carroll AJ, Larson RA, Bloomfield CD.

High frequency of immunophenotype changes in acute myeloid leukemia at relapse: implications for residual disease detection (Cancer and Leukemia Group B Study 8361).

Blood. 2001 Jun 1;97(11):3574-3580.

3. K. Szigeti, MD, N. Sule, MD, A. M. Adesina MD, PhD, G. M. Saifi, PhD, E. Bonilla, M. Hirano, MD and J. R. Lupski, MD, PhD

Increased Blood Brain Barrier Permeability Caused by Loss of Function of Thymidine Phosphorylase in Patients with MNGIE.

Ann Neurol. 2004 Dec;56(6):881-6.

4. Richard Kellermayer, M.D., Ph.D.; László Halvax, M.D., Ph.D.; Márta Czakó; Mohammad, Shahid; Dhillon S. Varinderpal, Ph.D.; Syed Akhtar Husain, Ph.D.; **Norbert Süle**, M.D.; Éva Gömöri, M.D.; Mariann Mammel; György Kosztolányi, M.D., Ph.D., D.Sci.

A novel frame shift mutation in the HMG-box of the SRY gene in a patient with complete 46,XY pure gonadal dysgenesis

Diagnostic Molecular Pathology 2005 Sep;14(3):159-163

KONGRESSZUSOK JEGYZÉKE

1. Rekasi Z., Sule N., Csernus V., Mess B.:

Adrenergic and peptidergic interactions in the regulation of cAMP efflux and Melatonin secretion from perfused rat pineal

Gordon Research Conferences, Pineal Cell Biology, Ventura, California, February 4-9, 1996.

2. Chizu Nakamoto, **Norbert Sule**, Steven Anderson, Larry Suva, Michael Chorev, Michael Rosenblatt:

W008, Osteoprotegerin/Osteoclastogenesis Inhibitory Factor mRNA is Down regulated by PTH and Dexamethasone.

in Bone, Vol 23 (5) (Supplement) : S332

2nd Joint Meeting of The American Society of Bone and Mineral research and The International Bone and Mineral Society, San Francisco, CA, December 1-6,1998

3. **N. Sule**, U. Yakupoglu , S. Shen , B. Krishnan and L. Truong:

Calcium Oxalate Deposition in Renal Cell Carcinoma Associated with Acquired Cystic Kidney Disease. A Comprehensive Study

In Modern Pathology, Vol 17, Supplement 1: 749, January 2004

United States and Canadian Academy of Pathology

93rd Annual Meeting, Vancouver, BC, Canada, March 6-12, 2004

4. K. Szigeti, **N. Sule**, A.M. Adenisa, G.M. Saifi, E. Bonilla, M. Hirano, J.R. Lupski

Increased Blood Brain Barrier Permeability Caused by Loss of Function of Thymidine Phosphorylase in Patients with MENGE (P01.022.)

American Academy of Neurology

56th Annual Meeting, San Francisco, CA, April 24-May 1, 2004

5. **N. Sule**, J. Lin, C. Leveque, D. Yawn

Successful Prevention Of Severe CNS Complication By Early Leukopheresis

World Apheresis Association

10th Congress hosted by the American Society for Apheresis 25th Annual Meeting, May 5-8, 2004, Miami, FL

6. **Süle N.**, Pajor G., Kneif M., Csala J., Holló T., Farkas L., Somogyi L., Pajor L

Automation in cytology laboratory: the role of fish combined with automated microscopic system in the detection of primary urothelial carcinoma in voided urine.

31st European Congress of Cytology, 2-5 October 2005,

7. Pajor Gábor, Kneif Maria, Csala Judit, Farkas László, Somogyi László, Pajor László, **Sule Norbert**

Detection of primary urothelial carcinoma in voided urine specimen using four probe FISH assay combined with automated microscopic system, a prospective study
Virchow Archiv, Vol447, Number 2, August 2005, P-379

20th European Congress of Pathology, September 3-8, 2005 Paris, France

8. **Sule Norbert**, Yakupoglu Ulkem, Shen S. Steven, Krishnan Bhuvanewari, Troung D.

Luan

Comparative pathologic analysis of renal neoplasms developed in patients with ERDS and background renal changes

Virchow Archiv, Vol447, Number 2, August 2005, P-391

20th European Congress of Pathology, September 3-8, 2005 Paris, France

9. Sule Norbert, Powell Suzanne, Lupski R. James, Szigeti Kinga

Decreased thymidine phosphorylase _expression in brains affected by Alzheimer disease

Virchow Archiv, Vol447, Number 2, August 2005, P-985

20th European Congress of Pathology, September 3-8, 2005 Paris, France

10. PAJOR Gábor , KNEIF Mária , CSALA Judit , FARKAS László M.D. , SOMOGYI

László M.D. , PAJOR László M.D., **SÜLE Norbert M.D.**

Primer Urotheliális Carcinoma ürített vizeletből történő vizsgálata FISH-el - manuális és automatizált kiértékelés

64th Congress of Hungarian Society of Pathology, September 22-24, Pécs,

Hungary

REFERENCIÁK:

- Barama A, St-Louis G, Nicolet V, Hadjeres R, Daloze P. (2005). Renal cell carcinoma in kidney allografts: a case series from a single center. *Am J Transplant* 5,3015-8.
- Denton MD, Magee CC, Ovuworie C, Mauiyyedi S, Pascual M, Colvin RB, Cosimi AB, Tolkoff-Rubin N. (2002). Prevalence of renal cell carcinoma in patients with ESRD pre-transplantation: a pathologic analysis. *Kidney Int* 61,2201-9.
- Doublet JD, Peraldi MN, Gattegno B, Thibault P, Sraer JD. (1997). Renal cell carcinoma of native kidneys: prospective study of 129 renal transplant patients. *J Urol* 158,42-4.
- Dry SM, Renshaw AA. (1998). Extensive calcium oxalate crystal deposition in papillary renal cell carcinoma: report of two cases. *Arch Pathol Lab Med* 122,260-1.
- Dunnill MS, Millard PR, Oliver D. (1977). Acquired cystic disease of the kidneys: a hazard of long-term intermittent maintenance haemodialysis. *J Clin Pathol* 30,868-77.
- Eble JN, Sauter G, Epstein J, Sesterhenn I. 2004. WHO Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs: International Agency for Research on Cancer.
- Feldman JD, Jacobs SC. (1992). Late development of renal carcinoma in allograft kidney. *J Urol* 148,395-7.
- Gavrieli Y, Sherman Y, Ben-Sasson SA. (1992). Identification of programmed cell death in situ via specific labeling of nuclear DNA fragmentation. *J Cell Biol* 119,493-501.
- Ghasemian SR, Guleria AS, Light JA, Sasaki TM. (1997). Multicentric renal cell carcinoma in a transplanted kidney. *Transplantation* 64,1205-6.
- Grantham JJ. (1991). Acquired cystic kidney disease. *Kidney Int* 40,143-52.
- Hatch M, Freel RW. (2003). Renal and intestinal handling of oxalate following oxalate loading in rats. *Am J Nephrol* 23,18-26.

- Hoppe B, Kemper MJ, Bokenkamp A, Portale AA, Cohn RA, Langman CB. (1999). Plasma calcium oxalate supersaturation in children with primary hyperoxaluria and end-stage renal failure. *Kidney Int* 56,268-74.
- Hughson MD, Buchwald D, Fox M. (1986). Renal neoplasia and acquired cystic kidney disease in patients receiving long-term dialysis. *Arch Pathol Lab Med* 110,592-601.
- Hughson MD, Hennigar GR, McManus JF. (1980). Atypical cysts, acquired renal cystic disease, and renal cell tumors in end stage dialysis kidneys. *Lab Invest* 42,475-80.
- Hughson MD, Schmidt L, Zbar B, Daugherty S, Meloni AM, Silva FG, Sandberg AA. (1996). Renal cell carcinoma of end-stage renal disease: a histopathologic and molecular genetic study. *J Am Soc Nephrol* 7,2461-8.
- Ikedo R, Tanaka T, Moriyama MT, Kawamura K, Miyazawa K, Suzuki K. (2002). Proliferative activity of renal cell carcinoma associated with acquired cystic disease of the kidney: comparison with typical renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 33,230-5.
- Ishikawa I. (1991). Uremic acquired renal cystic disease. Natural history and complications. *Nephron* 58,257-67.
- Ishikawa I, Kovacs G. (1993). High incidence of papillary renal cell tumours in patients on chronic haemodialysis. *Histopathology* 22,135-9.
- Ishikawa I, Saito Y, Shikura N, Kitada H, Shinoda A, Suzuki S. (1990). Ten-year prospective study on the development of renal cell carcinoma in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 16,452-8.
- Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson DT, Wang C. (2004). Cancer after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant* 4,905-13.
- Khurana KK, Truong LD, Verani RR. (1998). Image analysis of proliferating cell nuclear antigen expression and immunohistochemical profiles in renal cell carcinoma

associated with acquired cystic kidney disease: comparison with classic renal cell carcinoma. *Mod Pathol* 11,339-46.

Kim MK, Kim S. (2002). Immunohistochemical profile of common epithelial neoplasms arising in the kidney. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 10,332-8.

Kliem V, Kolditz M, Behrend M, Ehlerding G, Pichlmayr R, Koch KM, Brunkhorst R. (1997). Risk of renal cell carcinoma after kidney transplantation. *Clin Transplant* 11,255-8.

Koul H, Ebisuno S, Renzulli L, Yanagawa M, Menon M, Scheid C. (1994). Polarized distribution of oxalate transport systems in LLC-PK1 cells, a line of renal epithelial cells. *Am J Physiol* 266,F266-74.

Lieske JC, Spargo BH, Toback FG. (1992). Endocytosis of calcium oxalate crystals and proliferation of renal tubular epithelial cells in a patient with type 1 primary hyperoxaluria. *J Urol* 148,1517-9.

MacDougall ML, Welling LW, Wiegmann TB. (1987). Renal adenocarcinoma and acquired cystic disease in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 9,166-71.

Matson MA, Cohen EP. (1990). Acquired cystic kidney disease: occurrence, prevalence, and renal cancers. *Medicine (Baltimore)* 69,217-26.

McGregor DK, Khurana KK, Cao C, Tsao CC, Ayala G, Krishnan B, Ro JY, Lechago J, Truong LD. (2001). Diagnosing primary and metastatic renal cell carcinoma: the use of the monoclonal antibody 'Renal Cell Carcinoma Marker'. *Am J Surg Pathol* 25,1485-92.

Michaels EK, Ghosh L, Nakagawa Y, Netzer MF, Vidal P, Arsenault D, Ito H. (1998). Immunohistochemical localization of nephrocalcin, a kidney-specific glycoprotein, to renal cell carcinoma. *Urology* 52,920-4.

- Miller LR, Soffer O, Nassar VH, Kutner MH. (1989). Acquired renal cystic disease in end-stage renal disease: an autopsy study of 155 cases. *Am J Nephrol* 9,322-8.
- Morgan SH, Purkiss P, Watts RW, Mansell MA. (1987). Oxalate dynamics in chronic renal failure. Comparison with normal subjects and patients with primary hyperoxaluria. *Nephron* 46,253-7.
- Neuzillet Y, Lay F, Luccioni A, Daniel L, Berland Y, Coulange C, Lechevallier E. (2005). De novo renal cell carcinoma of native kidney in renal transplant recipients. *Cancer* 103,251-7.
- Penn I. (1995). Primary kidney tumors before and after renal transplantation. *Transplantation* 59,480-5.
- Penn I. (1998). Occurrence of cancers in immunosuppressed organ transplant recipients. *Clin Transpl*147-58.
- Pfister C, Etienne I, Gobet F, Godin M, Grise P. (1999). Adenocarcinoma on renal allograft as a complication at 5 years. *Transplantation* 68,1608-10.
- Rioux-Leclercq NC, Epstein JI. (2003). Renal cell carcinoma with intratumoral calcium oxalate crystal deposition in patients with acquired cystic disease of the kidney. *Arch Pathol Lab Med* 127,E89-92.
- Roupret M, Peraldi MN, Thauinat O, Chretien Y, Thiounn N, Dufour B, Kreis H, Mejean A. (2004). Renal cell carcinoma of the grafted kidney: how to improve screening and graft tracking. *Transplantation* 77,146-8.
- Salyer WR, Keren D. (1973). Oxalosis as a complication of chronic renal failure. *Kidney Int* 4,61-6.
- Samhan M, Al-Mousawi M, Donia F, Fathi T, Nasim J, Nampoory MR. (2005). Malignancy in renal recipients. *Transplant Proc* 37,3068-70.

- Scheid C, Koul H, Hill WA, Lubner-Narod J, Kennington L, Honeyman T, Jonassen J, Menon M. (1996). Oxalate toxicity in LLC-PK1 cells: role of free radicals. *Kidney Int* 49,413-9.
- Siebels M, Theodorakis J, Liedl B, Schneede P, Hofstetter A. (2000). Large de novo renal cell carcinoma in a 10-year-old transplanted kidney: successful organ-preserving therapy. *Transplantation* 69,677-9.
- Storkel S, Eble JN, Adlakha K, Amin M, Blute ML, Bostwick DG, Darson M, Delahunt B, Iczkowski K. (1997). Classification of renal cell carcinoma: Workgroup No. 1. Union Internationale Contre le Cancer (UICC) and the American Joint Committee on Cancer (AJCC). *Cancer* 80,987-9.
- Takebayashi S, Hidai H, Chiba T, Irisawa M, Matsubara S. (2000). Renal cell carcinoma in acquired cystic kidney disease: volume growth rate determined by helical computed tomography. *Am J Kidney Dis* 36,759-66.
- Thomson RB, Igarashi P, Biemesderfer D, Kim R, Abu-Alfa A, Soleimani M, Aronson PS. (1995). Isolation and cDNA cloning of Ksp-cadherin, a novel kidney-specific member of the cadherin multigene family. *J Biol Chem* 270,17594-601.
- Tickoo SK, dePeralta-Venturina MN, Salama M, Wang Y, Moch H, Amin MB. (2003). Spectrum of Epithelial Tumors in End Stage Renal Disease (ESRD): Emphasis on Histologic Patterns Distinct from Those in Sporadic Adult Renal Neoplasia. *Modern Pathology* 16,17BA.
- Truong LD, Krishnan B, Cao JT, Barrios R, Suki WN. (1995). Renal neoplasm in acquired cystic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 26,1-12.
- Truong LD, Williams R, Ngo T, Cawood C, Chevez-Barrios P, Awalt HL, Brown RW, Younes M, Ro JY. (1998). Adult mesoblastic nephroma: expansion of the morphologic spectrum and review of literature. *Am J Surg Pathol* 22,827-39.

Tyden G, Wernersson A, Sandberg J, Berg U. (2000). Development of renal cell carcinoma in living donor kidney grafts. *Transplantation* 70,1650-6.

Worcester EM, Fellner SK, Nakagawa Y, Coe FL. (1994). Effect of renal transplantation on serum oxalate and urinary oxalate excretion. *Nephron* 67,414-8.

1. Táblázat

Az általuk leírt és az irodalomban megjelent CaOx depozíciót mutató tumorokkal diagnosztizált betegek klinikai adatainak összefoglalása

Eset	Kor	Nem	Vese elégtelenég kialakulásának oka	Dialízis időtartalma	Klinikai tünet	Képpalkotó eljárások	Kezelés	A vese tumor diagnózis utáni követés eredménye
1	67	Nő	Magas vérnyomás	10 év	Incidentális tumor azonosítás ^a	Kétoldali többszörös tumor góc és ciszták	kétoldali nefrektómia	elhalálozott, ok: szívinfarktus (48 hónap)
2	46	Férfi	Magas vérnyomás	8 év	Incidentális tumor azonosítás ^a	Bal oldali tumor góc	bal oldali nefrektómia	elhalálozott, ok: szívinfarktus (108 hónap)
3	41	Férfi	Krónikus glomerulonefritis	11 év	Incidentális tumor azonosítás ^a	Bal odali kalcifikált tumor góc, multifokális kétoldali vese kalcifikáció	bal oldali nefrektómia	él, tumor recidíva nem azonosítható (53 hó)
4	68	Nő	Diabetesz nefropátia és magas vérnyomás	8 év	Hematúria	Kétoldali többszörös tumor góc és ciszták	kétoldali nefrektómia	követés nem lehetséges
5	54	Nő	Magas vérnyomás	9 év	Jobb oldali derék fájdalom	Két jobb oldali kalcifikált tumor góc és perirenális hematóma, kétoldali vese ciszták ^b	jobb oldali nefrektómia	él, tumor recidíva nem azonosítható (14 hó)
6 ^{Ref}	40	Férfi	"Nefritis"	nem közölt adat	Incidentális tumor azonosítás	Jobb oldali cisztikus tumor góc, hidronefrózis és a vese cisztás elváltozása	jobb oldali nefrektómia	elhalálozott, ok: leukémia (39 hó)
7 ^{Ref}	46	Férfi	Ismeretlen	nem közölt adat	Hematúria	Bal odali két kalcifikált tumor góc	bal oldali nefrektómia	elhalálozott, ok: szívinfarktus (4 hónap), 3,2 cm-es tüdő tumor
8 ^{Ref}	41	Férfi	Magas vérnyomás	10 év	Incidentális tumor azonosítás	Kétoldali tumor góc és ciszták	kétoldali nefrektómia	él, tumor recidíva nem azonosítható (48 hó)
9 ^{Ref}	46	Nő	Lupus nefritis	6 év	Incidentális tumor azonosítás	Bal oldali tumor góc	bal oldali nefrektómia	nem közölt adat

a: A vese tumorok a csípőtörés miatt (1), aorta aneurizma miatt (2) illetve rutin követéses vizsgálat miatt elvégzett CT során kerültek felismerésre

2. Táblázat

A végstádiumú vesékben szerzett cisztás megbetegedésekhez társuló kalcium oxalát depozíciót mutató tumorok patológiai tulajdonságainak összefoglaló táblázata

Eset	Karcinóma											Ca Ox Depozíció			
	növekedési mintázat/ sejt típus	Méret	Grádus	Stádium	RCC Marker	CD 10	EMA	KSP	HMCK	Proliferáló sejtek / 10 HPF	Apototikus sejtek / 10 HPF	RCC	Adenóma	Ciszta	Vese állomány
1 (jobb vese)	Papilláris; "Oxalát" típus	1.3 cm	3	I	2+	4+	1+	1+	1+	3	2	2+	1+	1+	1+
	Világos sejtes	3.5 cm	2	I	2	3	4+	1+	0	65	4	0			
1 (Bal vese)	Papilláris; "Oxalát" típus	1.2 cm	3	I	2+	4+	2+	1+	1+	6	2	4+	1+	1+	1+
	Világos sejtes	3.1 cm	3		3+	4+	1+	1+	1+	22	12	4+			
2	Papilláris; "Oxalát" típus	8.2 cm	3	II	3+	4+	1+	1+	1+	26	3	2+	4+	1+	1+
3	Szinciciális, "Oxalát" típus	3.8 cm	3	I	3+	4+	1+	0	1+	71	14	4+	2+	2+	2+
4 (Bal Vese)	Tubulo- cisztikus; "Oxalát" típus	2.2 cm	3	I	4+	4+	1+	0	0	11	16	2+	0	0	1
	Világos sejtes	0.8 cm	1		0	2	4+	0	0	45	N/A	0			
4 (jobb vese)	Papilláris; "Oxalát" típus	1.1cm	3	I	4+	4+	1+	0	1+	25	13	2+	0	1+	0
	Kromofób	4.0 cm	2	I	0	0	4+	4+	1+	13	1	0			
	Világos sejtes	1.0 cm	1	I	0	0	4+	0	1+	19	2	0			
5	Szinciciális, "Oxalát" típus	4.1 cm	3	I	4+	4+	1+	0	0	106	9	4+	0	0	0

3. Táblázat

Az irodalomban publikált esetek patológiai tulajdonságainak összefoglaló táblázata

Eset	Karcinóma				Ca Ox Depozíció			
	növekedési mintázat / sejt típus	Méret	Gradus	Stádium	RCC	Adenóma	Ciszta	Vese állomány
6 ^{Ref 3}	Papilláris; "Oxalát" típus	10cm	2	nem közölt adat	"Számos" kristály	nem közölt adat	jelen van	jelen van
7 ^{Ref 3}	Papilláris; "Oxalát" típus	1.8cm	2	nem közölt adat	"Számos" kristály	nem közölt adat	jelen van	jelen van
8 ^{Ref 27} (jobb vese)	Papilláris; "Oxalát" típus	4.0cm	3/4	I	"Nagy mennyiségű" kristály	nem közölt adat	jelen van	jelen van
8 ^{Ref 27} (bal vese)	Papilláris; "Oxalát" típus	3.7cm	3/4	I	"Nagy mennyiségű" kristály	nem közölt adat	jelen van	jelen van
9 ^{Ref 27}	Szinciciális, "Oxalát" típus	5.0 cm	3/4	I	"Számos" kristály	nem közölt adat	jelen van	jelen van

4. Táblázat

A végstádiumú vesékben szerzett cisztás megbetegedésekhez társuló CaOx+ és CaOx- tumorok patológiai tulajdonságainak összehasonlító táblázata

	Hét CaOx+ és CaOx- tumorokat tartalmazó vese		tizennyolc csak CaOx- tumorokat tartalmazó vese	P érték
	Ca Ox+ RCCs (Csoport I; n = 8)	Ca Ox- RCCs (Csoport II; n = 4)		
Kétoldali Tumor	2/5 beteg (40%)		0/16 Patients (0%)	
Multifokális Tumor	4/7 vese (57%)		2/16 Kidneys (11%)	
Méret (cm)	3.1 ± 0.8	2.3 ± 0.8	2.7 ± 0.6	NS
Stadium	1 ± 0.0	1 ± 0.0	1.2 ± 0.2	NS
Gradus	3 ± 0.0	1.5 ± 0.3	2 ± 0.3	0,016
Hisztológiai Típus				
"Oxalát"	7	0	1	
Világos sejtes	1	3	9	
Papilláris	0	0	4	
Kromofób	0	1	0	
Egyéb	0	0	4	
RCC Marker	3.1 ± 0.3	0.5 ± 0.5	1.4 ± 0.4	< 0.009
CD 10	4 ± 0.0	1.2 ± 0.7	1.5 ± 0.4	< 0.002
EMA	1.4 ± 0.4	4 ± 0.0	2.9 ± 0.4	< 0.01
KSC	0.5 ± 0.2	1.2 ± 0.9	0.2 ± 0.1	NS
HMWK	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.7 ± 0.2	NS
Proliferáló sejt/ 10 HPF	33.7 ± 12.7	35.5 ± 12.0	51.09 ± 15.0	NS
Apoptotikus sejt/ 10 HPF	8.8 ± 2.0	2.3 ± 0.9	7.0 ± 1.6	NS