

**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	9
Megbeszélés	10
Összefoglalás	18
Felhasznált Saját Publikációk	33
Összes Saját Publikáció	34
Kongresszusok Jegyzéke	37
Referenciák	40

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

ESRD: end stage renal disease = végstádiumú vesebetegség

RCC: renal cell carcinoma = vese karcinóma

EMA: epithelial membrane antigén

HMWCK: high molecular weight cytokeratin

KSC: kidney specific cadherin = vese specifikus kadherin

CaOx: kalcium oxalát

CaOx +: kalcium oxalát pozitív

CaOx -: kalcium oxalát negatív

PAS: Periodic Acid-Shiff

ACKD: Aquired Cystic Kidney Disease = a vese szerzett cisztás megbetegedése

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, atípikus vagy atípia

nélküli hámmal borított cisztán, ill. adenómán át egészen a renocelluláris karcinómaig 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 veserákok 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-urinális 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 prediszponáló tényező. A poszt-transzplantációs genito-urinális 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 (Penn, 1998). A de novo kialakult vesekarcinómák gyakorisága 4,1- 4,6 %, ami több mint a sporadikus veserákok gyakorisága. A de novo tumork csoportjában fontos megemlíteni, hogy a vesemedencei lokalizáció szokatlanul (15%) nagy számban fordul elő (Penn, 1998).

Dolgozatom a végstádiumú vesebetegség talaján kialakult tumork 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 bemutatja a tizenhárom év alatt összegyűjtött harminc, végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegben kialakult veserákot, mely magába foglal nyolc CaOx lerakódást is mutató esetet, valamint a CaOx + es CaOx- esetek patológiai, klinikai tulajdonságainak ismertetését és azok összefoglalását.

II. A vese transzplantáción átesett betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

Az dolgozat ismerteti egy transzplantáción átesett beteg átültetett veséjében kialakult ritka karcinoszarkóma esetét, valamint 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

A betegekben, akikben CaOx+ tumor alakult ki nagyobb százelekben mutattak ketoldali illetve multifokális idegenszövet szaporulatot. A vizsgált nyolc tumor közül hetben a tumorsejtek jellegzetes megjelenést mutattak, mely alig észrevehető sejtmembránnal, bőséges szemcsés, eozinofil citoplazmával és nagy prominens nucleolusszal rendelkező sejtmaggal jellemezhető. Egy tumor klasszikus világos citoplazmával volt jellemezhető. A morfológiai megjelenéstől függetlenül az összes tumor típusra a vese proximális tubulusára jellemző differencialodás volt jellemző. A CaOx+ és CaOx- tumorok között patológiai stádiumára, proliferációs aktivitására illetve az apoptózis mértékére vonatkozóan eltérést nem tapasztaltunk.

II. A vese transzplantáción átesett betegekben kialakult neoplasztikus folyamatok

Az bemutatott eset egy 49 éves női beteg transzplantált vesejében kialakuló multifokális urothelialis carcinomaszarkóma. Mind az epitheloid, mind az orsósejtek citokeratin expressziója megfigyelhető volt az elvégzett immunhisztokémiai vizsgálatok során. A szarkomatoid terület vimentin pozitívítása szintén igazolható volt. Az elvégzett genetikai (FISH) vizsgálat a neoplastikus sejtek XY kromoszóma jelenlétét demonstrálta, igazolva ezzel a kialakult tumor transzplantatum eredetét. Az egyébként is nagyon ritka karcinoszarkóma kialakulását az átültetett vesében még nem írták le, az általunk publikált volt az első ilyen eset.

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 szintelen, 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 eseteleírások (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

tudtunk 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 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 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 jelleg 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 jelleg 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. 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 pathogenetikai megfontolásoktól függetlenül az általunk megfigyelték 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 szérumban 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 szérumban oxalát koncentráció csakúgy mint a szervezet oxalát terheltsége ezekben a betegekben progresszíven nő (Hoppe, et al., 1999; Worcester, et al., 1994). Fiziológiai körülmények közt az oxalát szabadon filtrálódik a glomeruláris kapillárison át, majd a proximális tubulusban egy bi-direkcionális transzport mechanizmuson megy keresztül, mely egy megemelkedett a lumenben 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. papillaris 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 fiziológiás 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 nekrozist 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 tudtunk 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, mint 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 tudtunk. 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 tumorerőfordulása, 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 tumorerőrdok 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 legtöbbször 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. A CaOx pozitív tumorerőrdok a végstádiumú vesebetegségek talaján kialakult vesekarcinómák egy jelentős csoportját alkotják. A rendelkezésre álló adatok alapján, a vese tumorerőrdok 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.

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.