
Szervre lokalizált vesedaganatok műtéti technikájának fejlesztése és prognózisa

Doktori (PhD) értekezés

Szerző: dr. Pusztai Csaba

Pécsi Tudományegyetem,
Általános Orvostudományi Kar,
Urológiai Klinika



Pécs, 2020

Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Bogár Lajos

Programvezető: Prof. Dr. Miseta Attila

Témavezetők: Prof. Dr. Kovács Gyula

Dr. Szántó Árpád

Tartalomjegyzék

Rövidítések jegyzéke.....	iv
1 Bevezetés.....	1
1.1 A kisméretű vesetérfgláló folyamat.....	1
1.2 A veserák incidenciája.....	2
1.3 A sebészi megközelítés változása.....	5
1.3.1 Minimál invazív vesetumor sebészet.....	6
1.3.2 A vesedaganat műtét utáni vesefunkció meghatározói.....	9
1.3.3 Laparoszko­pos vesetumor sebészet a PTE Urológiai Klinikán.....	11
2 Kérdésfelvetések, célkitűzések.....	13
3 Klinikai vizsgálatok.....	14
3.1 Betegek és módszerek.....	14
3.1.1 Vesetumor regiszter létrehozása.....	14
3.1.2 Sebészi technika.....	16
3.1.3 A tumor „bonyolultság” jellemzése.....	18
3.1.3.1 A „RENAL” rendszer.....	18
3.1.3.2 A „PADUA” rendszer.....	19
3.1.4 Vesefunkció.....	20
3.1.5 Perioperatív vérveszteség.....	22
3.1.6 Kísérő betegségek – Charlson-Romano index.....	24
3.1.7 Szövődmények Clavien-Dindo osztályozása.....	26

3.1.8	Statisztikai módszerek	27
3.1.8.1	Propensity score matching	28
3.2	Eredmények	29
3.2.1	Epidemiológiai jellemzők.....	29
3.2.1.1	Életkor	30
3.2.1.2	Nemi megoszlás	30
3.2.1.3	Testtömeg index	31
3.2.1.4	Örökletes vesetumorok.....	31
3.2.1.5	Tumor oldaliság.....	31
3.2.1.6	Tumor méret.....	32
3.2.1.7	Tumor szövettan.....	34
3.2.2	A vesesejtes rák és a vércsoport összefüggése	34
3.2.3	Teljes túlélés és daganatspecifikus túlélés	35
3.2.4	A radikális és parciális nefrektómia hatása a vesefunkcióra	37
3.2.5	Vesevesztés benignus hisztológiájú térfoglaló folyamat miatt	38
3.2.6	Nefrektómia pT _{1a} tumor miatt	39
3.2.7	Zéró iszkémia laparoszkoós parciális nefrektómia.....	39
3.3	Megbeszélés.....	43
3.4	Összefoglalás	46
4	Biomarker kutatás	47
4.1	Bevezetés, célkitűzések	47

4.2	Anyagok és módszerek	48
4.2.1	Globális génexpresszió vizsgálata	48
4.2.2	Szöveti minták és tissue micro array (TMA).....	50
4.2.3	Immunhisztokémia és értékelés.....	50
4.2.4	Statisztikai módszerek	51
4.3	Eredmények	51
4.3.1	Transzmembrán protein 27 (TMEM27)	51
4.3.2	Lipopoliszacharid kötő fehérje (LBP)	52
4.3.3	β -catenin	52
4.3.4	M2 makrofág kitináz (CHI3L2)	53
4.4	Megbeszélés.....	59
5	Az elért eredmények összefoglalása	61
	Felhasznált és idézett irodalom.....	viii
	Publikációs lista.....	xiii
	Az értekezés alapjául szolgáló, szakfolyóiratban megjelent közlemények	xiii
	Az értekezés témájában megjelent idézhető absztraktok.....	xiii
	Egyéb, folyóiratban megjelent közlemények.....	xv
	Egyéb, nyomtatásban megjelent, idézhető absztraktok	xv
	Könyvrészletek	xvii
	Impakt faktorok.....	xvii
	Köszönetnyilvánítás	xviii

Rövidítések jegyzéke

ACM	bármely okból bekövetkező halálozás (all cause mortality)
AEC	3-amino-9-etilkarbazol: kromogén anyag immunhisztokémiai festéshez
AML	itt: angiomyolipoma
ASA	itt: American Society of Anesthesiologists rizikó besorolás rövidítése
BMI	testtömeg index (Body Mass Index, Quetelet-index), melynek számítása úgy történik, hogy a kg-ban kifejezett testtömeget elosztjuk a méterben kifejezett testmagasság négyzetével.
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása kódrendszer (angolul: ICD)
CCI	Charlson komorbiditás index
ccRCC	világos sejtes (konvencionális) vesesejtes rák (clear cell RCC)
CHI3L2	chitinase 3-like-2
chRCC	kromofób veserák (chromophobe RCC)
CI	konfidencia intervallum (statisztikai fogalom)
C-index	itt: a tumor centrális elhelyezkedését kifejező érték, mely definíció szerint a daganat átmérőjének valamint a tumor középpont és a vese középpont távolságának a hányadosa (nem összetévesztendő a BLR konkordancia-indexszel).
CKD	idült vesebetegség (chronic kidney disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CLP	kitináz szerű fehérje (chitinase like protein)
CRP	C-reaktív protein
CSM	daganatspecifikus halálozás (cancer specific mortality)
CSS	daganatspecifikus túlélés (cancer specific survival)
CT	komputer tomográfia
DICOM	egészségügyi képparchiválási ipari szabvány (Digital Imaging and Communications in Medicine)
EBL	becsült vérvesztés (estimated blood loss)
EBV	becsült vértérfogat (estimated blood volume)
ECOG	az Egyesült Államok keleti régiója onkológiai centrumainak elsősorban kutatási célú társulása (Eastern Cooperative Oncology Group)
EDTA	etilén-diamin-tetraecetsav

EORTC	európai rákkutató szervezet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
eGFR	számítással becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated GFR)
ERK	extracellular signal-regulated kinase
GDPR	európai adatvédelmi rendelet (General Data Protection Regulation)
HPRCC	öröklődő papilláris vesesejtes rák (hereditary papillary RCC)
HR	itt: hazard ratio (statisztikai fogalom)
ICD	WHO International Classification of Diseases (lásd: BNO)
IQR	a minta „középső” 50 százaléka, 25-75 percentilis (interquartile range)
ITT	kezelési szándék szerinti (intention to treat) analízis. Azt jelenti, hogy pl. egy nem a tervezett szerint kezelt beteget a kezelési szándék alapján soroljuk be. Pl. ha a tervezett PN helyett RN történt, akkor is a PN csoportba kerül.
LBP	lipopolysaccharide binding protein
LOH	kórházi tartózkodás hossza (length of hospital stay)
LPN	laparoszko-pos parciális nefrektómia
MAG3	merkaptó-acetil-tri-glicin
MAPK	mitogen-activated protein kinase
MDRD	Modified Diet in Renal Disease
MR	mágneses rezonancián alapuló képalkotás
NCBI	National Center for Biotechnology Information
Nd:YAG	neodímium-ittrium-alumínium-garnet (lézer előállításához használt kristály)
NSS	nefronkímélő műtét (nephron sparing surgery)
OR	valószínűségi arány (odds ratio: $O1=pos1/neg1$; $O2=pos2/neg2$; $OR=O1/O2$)
OS	teljes túlélés (overall survival)
PADUA	a vesetumorok anatómiai és műtéttechnikai bonyolultságát kifejező pontozási rendszer (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification of renal tumors) (lásd 6. táblázat, 20. oldal)
PI3K	foszfatidilinozitol-3-kináz
RAPN	robottal asszisztált parciális nefrektómia
PFS	progressziómentes túlélés (progression-free survival)
PGLA	szintetikus felszívódó sebészi varróanyag (glikolsav-tejsav poliészter)
PN	részleges veseeltávolítás, vesereszekció (partial nephrectomy)

PSM	elfogultság csökkentésére irányuló statisztikai eljárás (propensity score matching) (lásd 29. oldal)
RCC	vesesejtes karcinóma (renal cell cancer)
RENAL	vesetumorok műtétechnikai komplexitását kifejező pontozási rendszer (lásd 5. táblázat, 19. oldal)
RN	teljes veseeltávolítás (radical nephrectomy)
RR	kockázati arány (Risk Ratio: $R1 = \text{pos1}/(\text{pos1} + \text{neg1})$; $R2 = \text{pos2}/(\text{pos2} + \text{neg2})$; $RR = R1/R2$)
SD	onkológiában: nem változó betegség; statisztikában: standard deviáció
SEER	az Egyesült Államok Nemzeti Rákkutató Intézetének (NCI) nyilvános rákregisztere (Surveillance, Epidemiology and End Results)
SM+, R1	(tumorosan) érintett sebészi szél
SRM	kisméretű vese térfoglaló folyamat (Small Renal Mass)
TGF	transforming growth factor
TMA	kutatásokhoz használt szövet-blokk mátrix (Tissue Micro Array) (lásd 50. oldal)
TNM	Tumor, Node (nyirokcsomó), Metastasis daganat stádium
TSC	sclerosis tuberosa tünetegyüttes (tuberous sclerosis complex)
VHL	von Hippel-Lindau gén: 3p25-26 (pVHL: a gén által kódolt fehérje)
UH	ultrahang vizsgálat
USP	itt: sebészi varróanyag méretezési szabvány (United States Pharmacopeia)
WIT	meleg iszkémia idő (warm ischemic time)

1 Bevezetés

1.1 A kisméretű vesetérfglaló folyamat

A klinikumban vesedaganat alatt a legtágabb értelemben a vese szolid térfglaló folyamatát értjük, amit rendszerint egy képalkotó vizsgálat során észlelnek. Kisméretű vesetérfglaló folyamatról (small renal mass, SRM), akkor beszélünk, ha a lézió legnagyobb átmérője nem haladja meg a 4 cm-t. A kisméretű folyamatok legalább háromnegyede, a nagyobbak még ennél is nagyobb hányada rosszindulatúnak bizonyul a kórszövettani vizsgálat során és – az angiomyolipóma kivételével – nincsenek olyan határozott radiológiai jelek, melyek a szövettani típust elfogadható pontossággal megjósolnák. A malignus vesedaganatok 95%-át teszi ki a vesesejtes rák, melynek leggyakoribb altípusai a konvencionális (másnéven világos sejtes), a kromofób és a papilláris szubtypus.⁴² A vesesejtes rákok egy része azonban nem szolid tumor, hanem cisztózus térfglalás formájában jelenik meg.

Jelen disszertáció témája elsődlegesen a klinikailag szervre lokalizált vesesejtes rák, de a fenti meghatározásból eredően egyes témákban a szövettani definíciót használni értelmetlen lenne. A vesedaganat kifejezés értelmezésünk szerint magában foglalja a **BOSNIAK** III és IV kategóriájú cisztózus folyamatokat is (lásd 1. táblázat a 2. oldalon), melyek jelentős része malignus és emiatt úgy kezelendők, mint a szolid térfglaló elváltozások.³⁴

A korszerű neminvaszív keresztmetszeti képalkotó vizsgálatok fejlődésével, az 1970-es évektől a vese térfglalások klinikai diagnosztikája gyökeresen megváltozott. Ezt megelőzően csak a fizikális vizsgálat során tapintott hasi terime, a szummációs hasi röntgenfelvételen látott lágyrész árnyék, vagy a kiválasztásos urográfia kapcsán észlelt üregrendszeri diszlokáció hívhatta fel a figyelmet a térfglaló patológiára. A szonográfia (UH) és a komputer tomográfia (CT) megjelenésével és elterjedésével azonban gyakori diagnózis lett a vesetérfglalás¹⁰ és ezek a vizsgálmódszerek magas specificitással képesek elkülöníteni a szolid

és cisztikus léziókat. A napjainkban is tartó technikai fejlődés kapcsán egyre kisebb elváltozások észlelhetők és egyre pontosabban jellemezhetők.

Bosniak	Leírás	Malignus (%)
I	Egyszerű benignus ciszta hajszálvékony fallal, szeptum, kalcifikáció, vagy szolid komponens nélkül. A vízzel megegyező denzitású és nem halmozza a kontrasztanyagot.	0%
II	Benignus ciszta, ami kevés hajszálvékony szeptumot tartalmazhat. Finom kalcifikáció jelen lehet a falban, vagy a szeptumokban.	<1%
IIIF	Több, hajszálvékony szeptum. Minimális halmozás a cisztafalban, vagy a szeptumokban. A fal, vagy a szeptumok minimális megvastagodása. Tartalmazhat vaskosabb kalcifikációt, ami nem halmoz. Nincsenek halmozó lágyrészek. Általában jól elhatárolt.	3-5%
III	Megvastagodott, egyenetlen, halmozó cisztafal és szeptumok	>50%
IV	Egyértelműen malignus, halmozást mutató lágyrészek.	75-90%

1. táblázat: Cisztikus vese térfoglaló folyamatok Bosniak klasszifikációja³⁴

1.2 A veserák incidenciája

A leggyakoribb veséből kiinduló rosszindulatú daganat, a vesesejtes karcinóma incidenciája a legtöbb fejlett országban magas, és a tíz leggyakoribb szolid rosszindulatú daganat közé sorolódik.¹⁸ Magyarországon a Nemzeti Rákregiszter adatai szerint évente 2000-2500 új beteggel kell számolni és mintegy 6-700 halálozás tulajdonítható a veserák következményének (2. táblázat, 3. oldal). Ráadásul a legtöbb epidemiológiai tanulmány szerint az incidencia folyamatosan növekszik.⁴⁰ Bár az utóbbi évtizedben jelentős előrelépés történt az előrehaladott, metasztatikus betegség gyógyszeres kezelésében, teljes gyógyulás továbbra is csak

szervre korlátozott folyamat esetén, maradéktalan sebészi kimetszéssel érhető el.¹⁰ Szerecsére, a magasabb rendű képkalkotó vizsgálatok szélesebb körű elterjedésével és gyakoribb alkalmazásával növekszik a tünetmentes, korai stádiumban felismert, ezáltal potenciálisan gyógyítható rákok aránya. Mindazonáltal a műtétkor szervre lokalizálnak tűnő daganatok 10-15 százaléka később kiújul, rendszerint távoli áttét formájában és a beteg halálát okozza.

Nem \ Év	'2007	'2008	'2009	'2010	'2011	'2012	'2013	'2014	'2015	'2016	Átlag
Férfi	1141	1275	1183	1095	1259	1406	1390	1412	1491	1631	1 328
Nő	806	904	930	847	937	948	1017	1021	1028	1081	952
Összesen	1947	2179	2113	1942	2196	2354	2407	2433	2519	2712	2 280
Előző év ráta	1	1,12	0,97	0,92	1,13	1,07	1,02	1,01	1,04	1,08	1,04

2. táblázat

Újonnan felismert veserákos (C64) betegek számának alakulása Magyarországon tíz éves periódusban a Nemzeti Rákregiszter adatai alapján⁵⁸

A vesedaganat incidenciája világszerte növekszik és ez alól hazánk sem kivétel. A 2. táblázatból kiolvasható, hogy Magyarországon tíz év átlagában az esetszám 2280 beteg/év volt, a férfi/nő arány 1,4:1 (másként kifejezve a betegek 58,3%-a férfi) és az éves esetszámok egyértelmű növekedő tendenciát mutatnak mind a nők, mind a férfiak esetében. 2007-2016 között az incidencia növekedés hazánkban évi átlag 4% volt.

KING és mtsai (2014) SEER adatbázis kutatásában, ami az USA populáció 91,3%-át fedte le, 2001 és 2010 között 342501 RCC esetet azonosítottak, melyek 67%-a szervre lokalizált volt. A tanulmányból kizárták a csak boncoláskor felismert (okkult) eseteket. A vizsgált időszakban az incidencia 10,6-ról 12,4 / 100 ezer főre emelkedett. Az incidencia növekedés a 20-24 éves korosztályban és a G3 tumorok esetében volt a legkifejezettebb.⁴⁰

A növekvő incidencia oka lehet az ismert rizikófaktorok (dohányzás, elhízás, magas vérnyomás) gyakoribb előfordulása a népességben. Ugyanakkor felmerül a kérdés, hogy a betegség tényleg gyakoribbá vált, vagy csak gyakrabban észleljük?

Szerző. év	Ország [§]	Időszak	N =	RCC	%	Életkor (SD)
Rüdiger, 1975 ⁷⁴	de	1950-1966	22155	186	0,84	
Kihira, 1991 ³⁹	jp	1979-1988	7970	51	0,65	66,3 (12,9)
Kihira (idézett adat)	jp	1985-1988	159185	1881	1,20	
Wunderlich, 1998 ⁸⁸	de	1985-1994	14793		1,76	
u.a.	cz	1985-1994	8454		1,55	
Mindrup, 2005 ⁵⁵	us	1955-1960	3307	30 ⁺	0,91	65,7 (15,1)
u.a.	us	1991-2001	2938	21 ⁺	0,71	64,8 (15,3)
Rzepecka-Wozniak, 2014 ⁷⁵	pl	1994-2008	14904	80	0,54	58,7 (13,5)

[§] ország kódok az ISO 3166-2 szerint

⁺ csak a klinikailag nem felismert

3. táblázat:

Veserák előfordulása boncolási anyagokban

A boncolási statisztikák adhatnak pontosabb információt az RCC valós incidenciájáról. Az irodalomban fellelhető ilyen témájú közlemények szerint az RCC, mint bonclelet 0,54-1,76%-ban fordul elő (3. táblázat). **MINDRUP** és mtsai szerint a klinikailag evidens és a boncolás során felfedezett okkult RCC-k aránya nem változott lényegesen az 1955-1960 és az 1991-2001 időszakot összevetve, ami a szerzők szerint arra enged következtetni, hogy a klinikumban észlelt incidencia növekedés nemcsak a jobb detektálás következménye.⁵⁵ Mindazonáltal az okkult tumorok méretének jelentős csökkenése figyelhető meg. Érdekes ezen kívül, hogy az okkult esetek jelentős részében áttétek vannak jelen, ami ellentmondani látszik annak a posztulátumnak, hogy ezek a tumorok indolensek.⁸⁸

1.3 A sebészi megközelítés változása

A daganat miatti radikális nefrektómia alapelveit az 1960-as évek végén a torontói Charles J. **ROBSON** fektette le, és ez jelentős javulást eredményezett a daganatspecifikus túlélésben.⁷² Lényeges elemei a széles feltárás (transzperitoneális vagy torako-abdominális behatolás); elsődleges vesekocsány ellátás; a tumoros vese körüljárása a Gerota-fascián kívül, kiemelése a mellékvesével együtt; valamint paraaortikus vagy paracavalis limfadenektómia). A rákövetkező időszakban egyes elvek létjogosultságát az urológus szakma megkérdőjelezte (pl. mellékvese eltávolítás vagy limfadenektómia szükségessége).

A veserák megváltozott klinikai prezentációja változásokat követelt a sebészi megközelítésben is. A tumoros vese radikális eltávolításának **ROBSON**-i elvei⁷² szükségesek voltak a jó lokális daganatkontroll eléréséhez az akkoriban jellemző nagyméretű, gyakran a környező struktúrákat beszűrő vesetumorok műtétei során, de létjogosultságuk megkérdőjelezhető a manapság gyakran mellékletként felismert néhány centiméteres tumorok esetében. Az elektív szervmegtartó tumor eltávolítás gondolata, módszerének kidolgozása és széles körű elterjesztése elsősorban a clevelandi Andrew C. **NOVICK** nevéhez kapcsolódik,⁵⁹ és egyértelműen ez a legmerészebb szakítás a **ROBSON**-i elvekkel.

A prospektív, randomizált, multicentrikus EORTC 30904 tanulmány kapcsán bebizonyosodott, hogy az 5 cm-nél kisebb vese térfoglaló folyamatok esetében a részleges veseeltávolítás onkológiai hatékonysága a lokális tumorkontroll vonatkozásában megegyezik a radikális nefrektómiáéval.⁸⁶ Ezt számos eset-kontroll tanulmány is megerősítette.¹⁶ A szervmegtartó („parenchyma kímélő”, „nefron spóroló”; NSS) műtét után jobb a vesefunkció, ami többek között azért is előnyös, mert egyes tanulmányok szerint a beszűkült veseműködés növeli a kardiovaszkuláris és több más szisztémás betegség kockázatát, ezáltal negatív kihatással van

az életkilátásokra.²⁷ A nemzetközi ajánlások fokozatosan az elsőként választandó műtéti eljárásként jelölték meg a (nyitott) parciális nefrektómiát szervre lokalizált T₁ daganatok esetében.

A szervmegtartó műtét térnyerésével szinte egyidőben a minimál invazív sebészet megjelenése forradalmasította a vesetumor sebészetet. **CLAYMAN** és munkatársai úttörő munkásságát követően a laparoszkópos veseeltávolítást egyre szélesebb körben elismerték és a hagyományos nyitott beavatkozáshoz képest bizonyított számos előnye révén fokozatosan preferált, standard eljárássá vált.¹⁴ Bár a minimál invazív sebészet „referencia” beavatkozásának számító epehólyag eltávolítással összevetve a laparoszkópos radikális nefrektómia nehezebb műtét, technikája aránylag könnyen elsajátítható, jól reprodukálható és a sebészi kockázat is alacsony. Ezzel szemben a szervmegtartó veseműtét sokkal összetettebb, magasabb szintű laparoszkópos jártasságot igényel, a tanulófázisa is hosszabb és kezdetben több szövődémmel kell számolni. Emiatt a laparoszkópos parciális nefrektómia sokáig nem lett standard eljárás, hanem csak a sebész készségeitől függő alternatíva a nyitott parciális nefrektómiával szemben. A minimál invazív parciális nefrektómia néhány kiváló centrumban koncentrálódott és sok helyen csak a DaVinci robotok megjelenése után lett a nyitott műtét kompetitora.⁵⁶

Mindeközben a 2000-es években terjedt a minimál invazív sebészet és az egyik leggyakrabban végzett urológiai műtét az aránylag könnyen elsajátítható laparoszkópos radikális nefrektómia lett. Úgy tűnt, hogy a minimál invazív és a szervmegtartó sebészet egymás vetélytársai lettek.

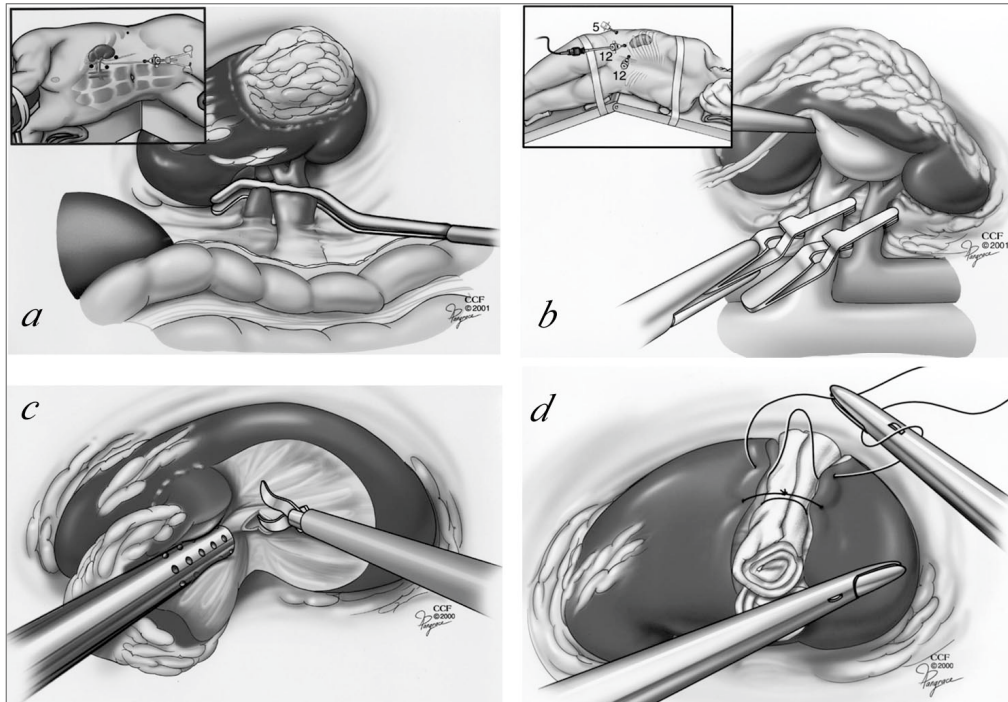
1.3.1 Minimál invazív vesetumor sebészet

Az első laparoszkópos radikális nefrektómia R. **CLAYMAN** és mtsai nevéhez fűződik, akik 1990. június 25-n sikeresen távolították el egy 85 éves hölgy tumoros jobb veséjét.¹⁴ Az első

publikált humán laparoszkópos vesereszekció **WINFIELD** nevéhez kapcsolódik, aki 1992-ben egy 31 éves nő idült köves gyulladással betegsége miatt végzett ilyen beavatkozást.^{24, 87} Érdekesként megemlítendő, hogy a műtét során egy 7,5 MHz 10 mm-es ultrahang szondát is használt. Az első retroperitoneoszkópos vesereszekciót – szintén benignus betegség miatt – **GILL** és **mtsai** hajtották végre 1994-ben. Az akkori gyakorlatot jellemzi, hogy **WINFIELD** öt publikált betege között egynél, akit köves alsó pólus atrófia diagnózis miatt operáltak és a mintában RCC igazolódott, a 7. napon nyitott radikális nefrektómiát végeztek.

JANETSCHKEK 1998-as közleményében³⁷ hét betegnél két centiméternél kisebb vesedaganat miatt végzett laparoszkópos vesereszekció tapasztalatairól számolt be. A műtét legnagyobb nehézségét a vérzéscsillapítás jelentette. Sokféle technológiát kipróbáltak: monopoláris, bipoláris elektrokoaguláció, ultrahang, argonsugár koaguláció, Nd:YAG lézer és egyik sem bizonyult optimálisnak. Nem volt vesekocsány kontroll és nem volt iszkémia (vértelenség, vérzés kontroll), ami megkövetelte a tumorok alapos szelekcióját: az indikáció sokáig csak 2 cm alatti, teljesen exofit léziókra terjedt ki. A defektus fedésére fibrin ragasztót alkalmaztak. Ha daganat mélyebbre terjedt és megsérült az üregrendszer, gyakran (10%) vizeletfisztula alakult ki.

Inderbir („Indy”) **S. GILL**, aki **NOVICK** meghívására a clevelandi Glickman Urológiai Intézetbe szerződött, 1999 augusztusában kezdte meg a LPN rendszeres végzését malignitás gyanú miatt és 2002-ben számolt be az első ötven esetről.²⁵ Áttörést jelentett, hogy „duplikálták” a nyitott műtét technikáját, azaz a reszekcióhoz leszorították a hilust és varratot alkalmaztak az üregrendszeri rekonstrukcióhoz és a vérzéscsillapításhoz (lásd 1. ábra a 8. oldalon).



1. ábra: Laparoszópos parciális nefrektómia:
a nyitott műtét duplikálása (Gill és mtsai²⁵ (2002) nyomán)

A nyitott és a laparoszópos parciális nefrektómiát összehasonlító első nagy tanulmányt követően a LPN-t elsősorban a hosszabb iszkémiás idő és a magasabb arányú urológiai szövődmények miatt kritizálták.^{26, 35} **GILL** válasza erre a korai hílus felengedés (ún. „early unclamping” technika), majd a „zéró iszkémia” LPN kidolgozása volt, amivel az iszkémia-reperfúziós vesekárosodás teljes kiküszöbölését lehetett elérni.²³

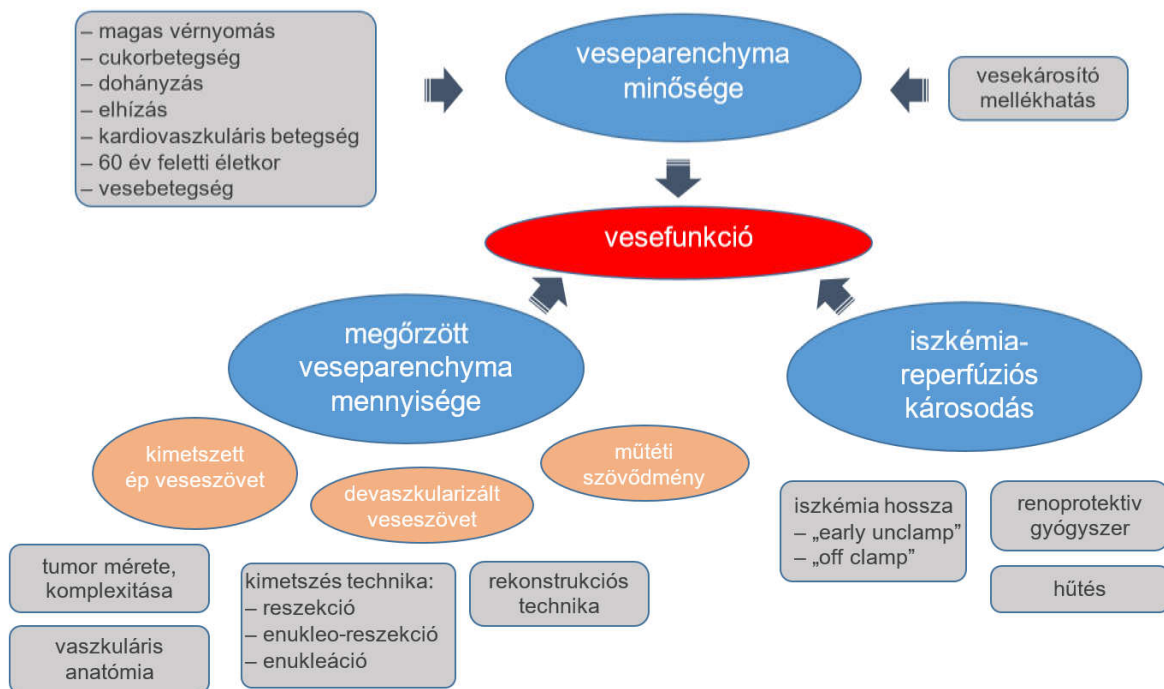
Robottal asszisztált parciális nefrektómiáról (RAPN) elsőként **GETTMAN** számolt be 2004-ben.²¹ A DaVinci robotok terjedésével a RAPN-k száma folyamatosan növekszik. Legfőbb előnye a LPN-hez képest, hogy könnyebben, gyorsabban elsajátítható,⁵⁶ hátrányaként a magas beruházási és üzemeltetési költségek említhetők.

Kezdetben az onkológiai biztonság érdekében 10 mm-es ép határt javasoltak a tumor körül.⁵⁹ Az biztonsági zóna javasolt vastagsága folyamatosan csökkent és mára az a vélemény alakult ki, hogy megfelelő tumorszelekcióval az enukleáció is megfelelő.⁵² Az ép veseparenchyma megőrzése szempontjából pedig ez az eljárás biztosítja a sebészileg elérhető maximumot.

1.3.2 A vesedaganat műtét utáni vesefunkció meghatározói

Go és **mtsai** több mint egymillió betegen végzett longitudinális tanulmánya igazolta, hogy a rossz vesefunkció a kardiovaszkuláris morbiditás és a halálozás független rizikófaktora.²⁷ Másrésztől magas szintű evidenciák támasztják alá, hogy a korai stádiumú (T_{1a/b} N₀ M₀) vesedaganat maradéktalan eltávolításával az onkológiai kontroll nagyon jó és a betegek többsége nem a vesetumor miatt hal meg.⁸⁶ Összevetve a radikális nefrektómiával a szervmegtartó műtét végzésének célja a jobb posztoperatív vesefunkció biztosítása.

A műtétet követő vesefunkciót számos tényező határozza meg, melyet **MARCONI** és **mtsai**⁵³ nyomán a 2. ábra mutat be összefoglalóan. Az egyik fő determináns a veseparenchyma minősége, ami elsősorban a beteg életkorával, fittségével, általános egészségi állapotával és komorbiditásaival függ össze. Egyéb betegségei miatt a páciensnek gyakran olyan kezelésekre van szükség, melyek nem kívánt mellékhatásként vesekárosítóak (pl. daganatellenes kezelés). Ezeket a faktorokat kevésbé tudjuk befolyásolni és ismeretes, hogy a magyar népességben az elhízás, a cukorbetegség, a magas vérnyomás, a dohányzás, a kardiovaszkuláris betegségek prevalenciája igen magas, ami az operált beteganyagban is tükröződik.



2. ábra: A szervmegtartó vesetumor műtétet követő vesefunkció meghatározói (Marconi és mtsai⁵³ nyomán)

Egy másik fontos tényező a megőrizhető veseparenchyma mennyisége. Ezt elsősorban a tumor jellemzői, nagysága, elhelyezkedése, endofitikus növekedése határozzák meg. Létezik azonban néhány műtéttechnikai fogás, amivel javíthatunk az eredményeken. Ilyen például a reszekciós és rekonstrukciós eljárás. Bebizonyosodott, hogy onkológiai szempontból minimális ép határ elegendő és az ékreszekciós technikát felváltotta az enukleáció, amikor szorosán a daganat pseudotokja mentén haladva a lehető legtöbb nefront lehet megőrizni.⁵² A vérzéscsillapító öltések, a vesehiány rekonstrukciója során is törekedni kell a lehető legkevésbé ép veseszövet felhasználására.

Hiába őrzünk meg azonban sok veseparenchymát, ha az a műtét következtében működésképtelenné válik. A (globális) funkció károsodás elsősorban az iszkémia-reperfúzió károsodás rovására írható. Állatkísérletes modellekben kimutatták néhány vegyület (allopurinol,

verapamil, mannit, stb.) protektív hatását az iszkémia-reperfúziós károsodással szemben, humán klinikai vizsgálatokkal azonban nem sikerült ezeket az eredményeket egyértelműen megerősíteni. A szervtranszplantáció során használt konzerváló oldatok hatékonyak, alkalmazásuk azonban körülményesnek számít a szervmegtartó veseműtétek során. A „work bench” operációk során azonban feltétlenül javasolt a használatuk.⁶⁶ Mindent számbavéve megállapítható, hogy a sebész által leginkább befolyásolható faktor az iszkémia.²³

1.3.3 Laparoszópos vesetumor sebészet a PTE Urológiai Klinikán

Laparoszópos veseműtéteket 2001-től végzünk a PTE Urológiai Klinikán. A módszert külföldi kurzusokon, tanulmányutakon sajátítottuk el és sok támogatást kaptunk dr. **HOLMAN** Endre főorvos úrtól (Kiskunhalas), aki először végzett Magyarországon ilyen eljárást.³⁰ Kezdetben csak egyszerűbb beavatkozásokra vállalkoztunk (pl. zsugorvесе miatti nefrektómia), majd a technikai háttér és a sebészi jártasság fokozatos fejlődése lehetővé tette, hogy 2004. július 26-án elvégezzük az első tumor miatti laparoszópos radikális nefrektómiát.

Jelentős lökést adott a pécsi urológiai laparoszóphia fejlődésének Prof. Günter **JANETSCHKE** (Linz, Ausztria) és Prof. Gerald **ANDRIOLE** (Washington Egyetem, St. Luis, USA) vendégprofesszori látogatása, bemutató műtétei 2005-ben. Ettől az eseménytől keltezhető olyan „komolyabb” műtétek végzése, mint a laparoszópos retroperitoneális limfadenektómia és parciális nefrektómia.

A minimál invazív technika és szervmegtartás kezdetben egymásnak ellentmondó kívánalomnak tűnt. A laparoszópos radikális nefrektómia jól standardizálható eljárás, tapasztalt mentor mellett, tanulófázisa aránylag rövid. Ezzel szemben a laparoszópos parciális nefrektómia **GILL**-t idézve „száz különböző műtét”. A daganat mérete, elhelyezkedése, mélységi terjedése, érváriációk, obezitás és egyéb tényezők függvényében a műtét igen eltérő lehet. A módszert nehéz egységesíteni és olyan képességeket igényel, mint gyors és biztonságos

varrás, csomózás időkénszerben, gyakran a tájékozódást zavaró vérzés mellett és nem mindig a legkedvezőbb eszközpozícióban. Ráadásul szervmegtartó műtét esetén a RN-hoz képest több posztoperatív szövődmény várható.

	'2012	'2013	'2014	'2015	'2016	Összesen	%
Rákregiszter C64	2354	2407	2433	2519	2712	12425	
Összes műtét:	1615	1800	1875	1895	1996	9181	
– ebből PN	398	519	521	616	691	2745	29,9
– ebből laparoszkópos	400	521	596	730	795	3042	33,1
Nyitott RN	931	946	956	809	844	4486	48,9
Nyitott PN	284	333	323	356	357	1653	18,0
Laparoszkópos RN	286	335	398	470	461	1950	21,2
Laparoszkópos PN	114	186	198	260	334	1092	11,9

4. táblázat: A Nemzeti Rákregiszterben szereplő vesedaganatos betegek száma és a vesedaganat miatt végzett műtétek száma műtéti típusonként 2012 és 2016 között Magyarországon^{7, 8, 58}

A 4. táblázat a magyarországi urológiai osztályokon 2012 és 2016 között vesedaganat miatt végzett műtétek számát tartalmazza műtéti típusok szerinti bontásban. Látható, hogy még mindig a nyitott radikális nefrektómia a leggyakrabban végzett eljárás. Gyakran merült fel a dilemma egy-egy eset kapcsán: szervmegtartás vagy minimál invazív műtét? Sajnos, sok helyen még ma is inkább a laparoszkópos nefrektómiát választják, bár az irányelvek egyértelműen a szervmegtartást részesítik előnyben.

2 Kérdésfelvetések, célkitűzések

A disszertációban összefoglalt kutatómunka fontosabb célkitűzései a következők voltak:

- A vesetumoros beteganyagunk statisztikai jellemzőinek és egyes epidemiológiai paramétereinek vizsgálata és értékelése.
- A laparoszkópos radikális nefrektómia és a laparoszkópos parciális nefrektómia bevezetésében és fejlesztésében alkalmazott módszerek, újítások bemutatása és értékelése.
- Igazolni, hogy az új sebészi eljárás, a laparoszkópos parciális nefrektómia (LPN) kivitelezhető és legalább olyan biztonságos, mint az alternatív referencia módszer a nyitott parciális nefrektómia (OPN).⁶⁵
- A szervre lokalizált vesedaganat miatt operált betegek hosszútávú túlélésének elemzése, a halálokok vizsgálata.
- Megvizsgálni, hogy a radikális nefrektómiával összevetve, elektív indikáció esetén jelent-e előnyt a beteg számára a szervmegtartó daganateltávolítás?
- A tumor anatómiai jellemzőit értékelő rendszerek PADUA, RENAL, C-index, stb. bevezetése és validálása.⁶⁴
- Igazolni, hogy az intakt vesekeringés mellett végzett laparoszkópos parciális nefrektómia („zéro iszkémia” LPN) kivitelezhető és előnyös.⁶⁷
- Biomarker kutatás, szorosabb értelemben a betegség kiújulását, progresszióját megjósoló hisztopatológiai rizikófaktorok vizsgálata.⁶⁹

3 Klinikai vizsgálatok

3.1 Betegek és módszerek

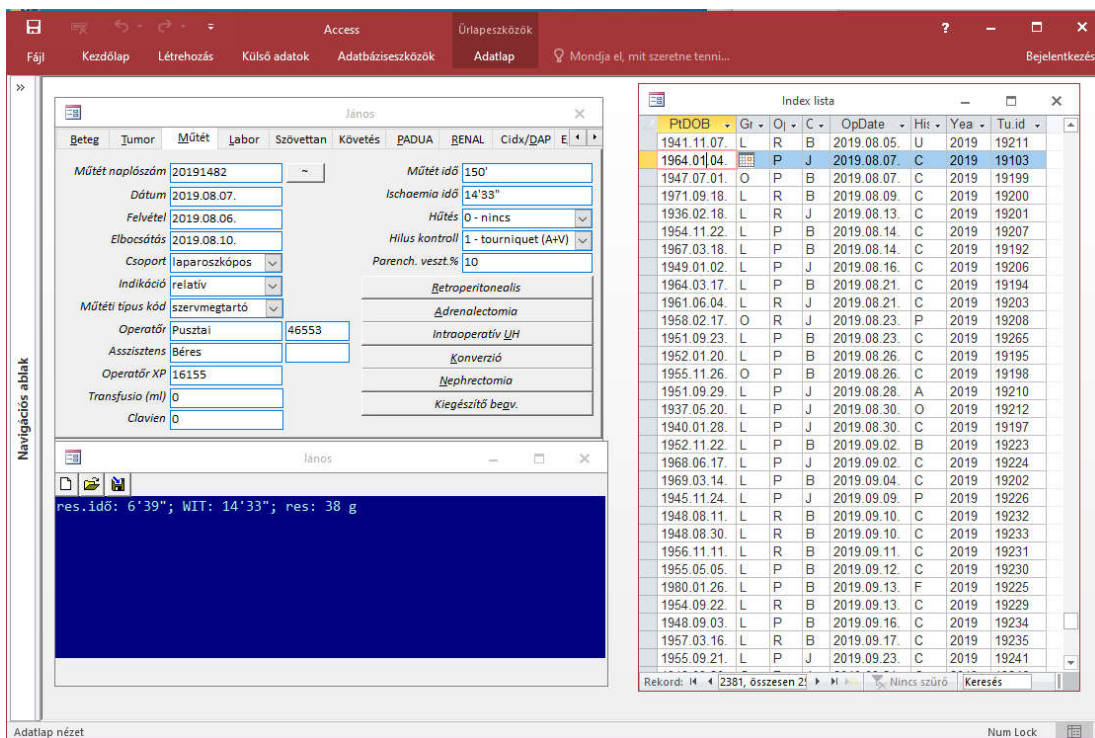
3.1.1 Vesetumor regiszter létrehozása

A Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével, a hatályos adatvédelmi törvények (GDPR) és a Pécsi Tudományegyetem vonatkozó rendeleteit betartva a vesedaganat miatt operált betegek kórlefolysának és kórjóslatának elemzésére kutatási adatbázist alakítottunk ki, melyben a Pécsi Tudományegyetem Urológiai Klinikáján vesedaganat miatt operált betegek adatait tároltuk. Az adatgyűjtés visszamenőlegesen 2004. január 1-ig, egyes esetekben ennél korábbi idősokra terjedt ki.

A kutatómunkához az Urológiai Klinika elektronikus és papír alapú betegdokumentációs rendszereit, a betegek különböző helyeken készült képalkotó vizsgálatainak DICOM formátumú anyagát, továbbá a műtétekről készített videófelveleket használtuk fel. A betegek írásban hozzájárultak az egészségügyi adataiknak tudományos célú felhasználásához.

Az adatgyűjtés kiterjedt a betegek demográfiai és élettani paramétereire (életkor, nem, testmagasság, testtömeg, vércsoport), egészségi állapotukra, a fontosabb kísérő betegségekre (pl. cukorbetegség, magas vérnyomás, egyéb daganatos betegség, szívbetegség, vesebetegség), az általános állapotra, a tumor jellemzőire és a műtéti adatokra. Rögzítettük a beteg közvetlen preoperatív állapotát jellemző paramétereket (ECOG, ASA) és laboreredményeket, különös tekintettel a hemoglobint, hematokrit, kreatinint és CRP értékekre. A műtéti adatok többek között tartalmazták a műtéti időt (első sebészeti tevékenységtől az utolsóig), a vese iszkémia hosszát, a műtéti vérvesztés mértékét, és az esetleges nemkívánatos eseményeket. A perioperatív komplikációkat a **CLAVIEN-DINDO** rendszer szerint osztályoztuk (lásd 8. táblázat, 27. oldal).

A betegek ellenőrzése az érvényes irányelveknek megfelelően történt és magában foglalta a rendszeres képalkotó vizsgálatokat a betegség kiújulásának korai észlelésére és a laboratóriumi tesztek a vesefunkció követésére. Az utánkövetési időt a műtét napjától a legutolsó megjelenés dátumáig számítottuk. Daganatprogresszió esetén rögzítettük annak időpontját és formáját. Elhalálozott beteg esetében rögzítettük a halál időpontját és okát.



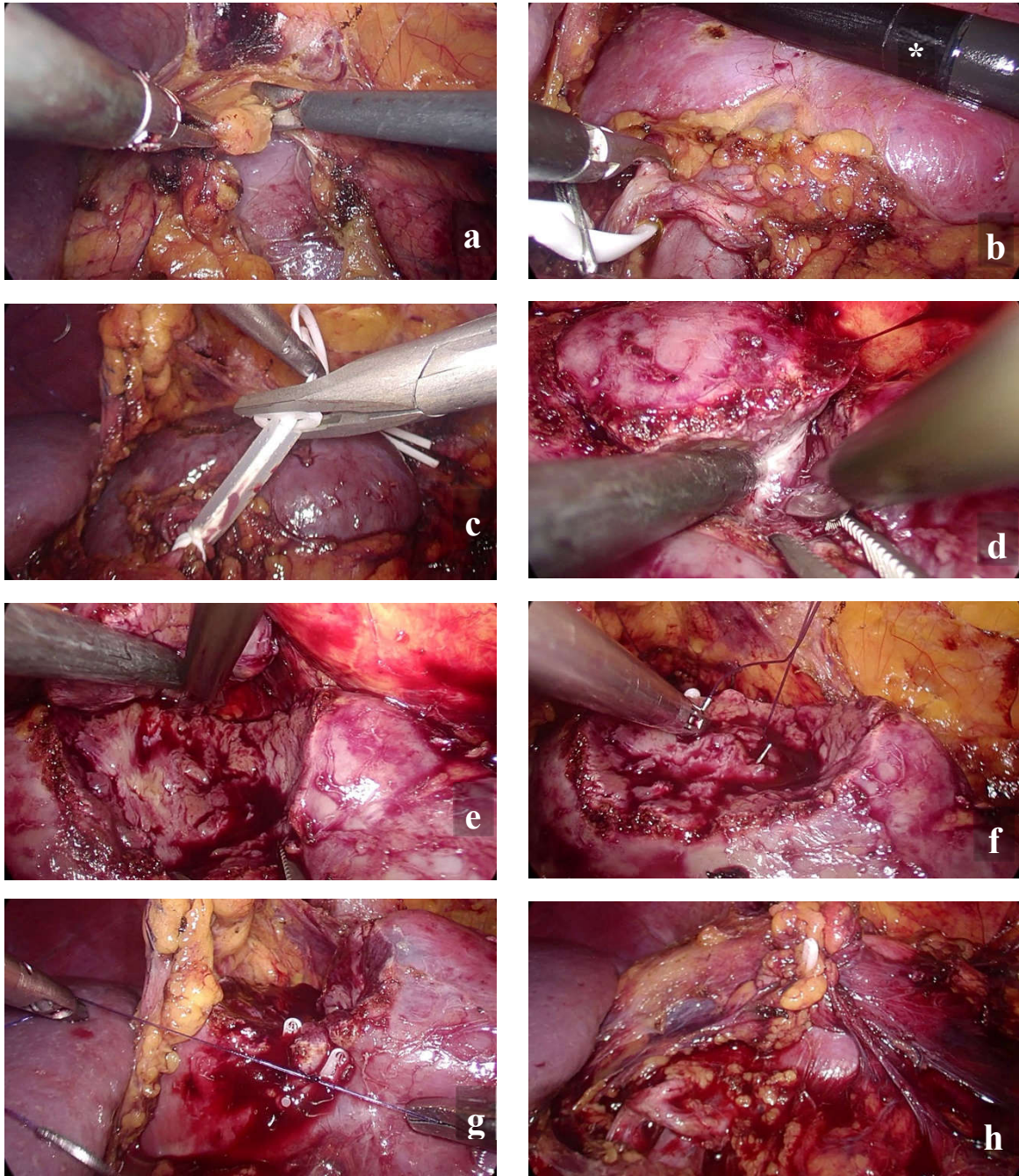
3. ábra: Az adatbázis alkalmazás kezelőfelülete

Az adatok tárolása a szerző által kifejezetten erre a célra fejlesztett Microsoft Access (MS Jet) adatbázis alkalmazással történt. Ez a keretrendszer lehetőséget biztosított nagy mennyiségű adat rendszerezett és biztonságos tárolásához (3. ábra). Az adatok kigyűjtése, előfeldolgozása és előzetes értékelése Microsoft Excel táblázatkezelő szoftverrel történt (mindkettő: Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA; verzió: 16.0).

3.1.2 Sebészi technika

A laparoszkópos parciális nefrektómia jelen munkában is alkalmazott sebészi technikáját szakfolyóiratban publikáltuk és élő műtéti közvetítések során, kurzusokon is bemutattuk.⁶¹ A műtétet **JANETSCHEK** professzor útmutatásai nyomán kezdtük el végezni.³ Az eljárás főbb lépései: (1) transzperitoneális behatolás; (2) a vesekocsány izolálása és egy erre a célra elkészített érhurok felhelyezése; (3) a daganat kimetszése veseiszkémiában laparoszkópos ol-lót és szívót használva; (4) a parenchyma hiány zárása két rétegben. A módszert folyamatosan fejlesztettük, ehhez ötleteket kölcsönöztünk külföldi szaklapokból, kongresszusokról, kurzusokról, műtéti bemutatókról. A megismert technikákat adaptáltuk a hazai lehetőségekhez, miközben költséghatékony és biztonságos megoldásokra törekedtünk. Folyamatosan monitoroztuk a posztoperatív szövődményeket és elemeztük azok lehetséges okait, gyakran újra megtekintve, kritikusan értékelve a műtétről készült videófelvételt.

A kimetszett daganatos veserészt mindig azonnal műanyag zsákba helyezzük elkerülendő a tumor és a hasi szervek kontaminációját. A mélyöltésekhez kezdetben félkörtűs sodrott USP 3/0 PGLA fonalat használtunk, amit 5/8-os tűs monofil USP 2/0 Monocryl varróanyagra módosítottuk. A varróanyag két szálával a sebalapot külön-külön elvarrjuk, majd a szálakat a vesén kívül vezetve, tehermentesítő klipp felett meghúzva egymáshoz csomózzuk. Megváltoztattuk a parenchymavarrat öltésvezetési technikáját, később egyre több alkalommal el is hagytuk a parenchyma réteget. Az utóbbi években – a nemzetközi trendeket követve – korai hilus felengedést („early unclamping”) alkalmaztunk, majd bevezettük, és több mint 150 esetben sikeresen alkalmaztuk a vesekocsány lefogás nélküli „zéró iszkémia” vesereszekciót.^{23, 67} Ezt kezdetben alacsony komplexitású, egyszerűen reszekálható tumorok esetében alkalmaztuk, majd az eljárást fokozatosan kiterjesztettük a technikailag nehezebb, hiláris elhelyezkedésű daganatokra is.⁶³



4. ábra: A laparoszkópos parciális nefrektómia főbb lépései:
 (a) A Gerota-fascia megnyitása, (b) a tumor azonosítása intraoperatív ultrahanggal (*),
 (c) a vesekocsány átmeneti leszorítása hurokkal, (d) daganatkimetszés megkezdése,
 (e) a tumoros veseresz eltávolítása, (f) a sebalap rekonstrukciós varrás kezdete,
 (g) szálak meghúzása a varrás végén, (h) vesetok helyreállítás.

A laparoskopos nefrektómiát is a legtöbb esetben transzperitonealis behatolásból végezzük. A vesekocsány gyors elérésére törekszünk és sokakkal ellentétben nem az alsó pólusnál kezdjük a preparálást. Bal oldalon, nagyméretű alsó pólusi daganat esetén meggyorsíthatja a vese artéria elérését és lezárását a transmesocolicus behatolás.⁶²

3.1.3 A tumor „bonyolultság” jellemzése

A szervre korlátozódó vesedaganatok műtétei során – amennyiben teljes veseeltávolítást végzünk – a daganat mérete és elhelyezkedése kevésbé befolyásolja a műtét kivitelezhetőségét, végrehajtásának módját és a várható szövődményeket. Szervmegtartó műtét esetén azonban számos anatómiai és patológiai jellemző lehet kihatással a végkimenetelre. Például, ha egy daganat szorosan hozzáfekszik az üregrendszerhez és a kimetszése során megnyílik a vizeletelvezető apparátus, sokkal nagyobb eséllyel fordul elő vizeletkilépés (urinoma), mint egy veséből kifelé növő (exofitikus) tumor esetében. A nefrometriás pontozási rendszerek célja az, hogy a műtét tervezésekor a daganat anatómia bonyolultsága számszerűsítve jellemezhető legyen.

3.1.3.1 A „RENAL” rendszer

A RENAL (Radius, Exophytic or endophytic, Nearness to collecting system, Anterior or posterior, Location relative to polar line) pontozási rendszert **KUTIKOV** és **UZZO** publikálta 2009-ben.⁴⁵ A rendszert kialakítását irodalomkutatás előzte meg, melynek során a MEDLINE-ban fellelhető publikációk elemzésével kiszűrték a reszekció kivitelezhetőségét befolyásoló legfontosabbnak ítélt öt jellemzőt. Valamennyi tulajdonság 1, 2 vagy 3 pontszámot kaphat; a magasabb pontszám bonyolultabb állapotot jelent. Ez a legelső és leginkább elterjedt pontozási rendszer.

	1 pont	2 pont	3 pont
(R)ádiusz – maximális tumor átmérő	< 4 cm	4-7 cm	> 7 cm
(E)xophyticus rész aránya	>50%	<50%	endofitikus
(N)earness – a tumor távolsága a sinus zsírtól, vagy az üregrendszerből	> 7 mm	4-7 mm	< 4 mm
(A)nterior/Posterior	nincs pont		
(L)okalizáció – helyzet a poláris síkokhoz képest	teljesen kívül a poláris síkokon	egyik poláris sík metszi a tumort	nagyobb részt a poláris síkok között

5. táblázat:

A vesetumorok komplexitásának leírását célzó RENAL pontozási rendszer

Az „A” jellemzőt nem pontozzák, hanem azt „a” (anterior), „p” (posterior) vagy „x” (nem meghatározható utótagot alkalmaznak). Ezen kívül használatos a „h” (hiláris) jelzés a vesekocsánnyal érintkező tumorok esetében. Például egy 4,5 cm-es centralisan, dorsalisán elhelyezkedő, nagyjából exofitikus, de a vesesinust elérő daganat esetében: 2+1+3+3 → 9ph. Az összesített RENAL pontszám 4-12 lehet: a 4-6 alacsony, a 7-9 közepes, a 10 feletti érték magas komplexitást jelez.⁹

3.1.3.2 A „PADUA” rendszer

Nem sokkal a RENAL rendszer megjelenése után **FICARRA** és **mtsai** publikálták a PADUA (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification) pontozási rendszert,¹⁹ ami főként Európában terjedt el. Ez a rendszer olyan jellemzőket használ, melyek egyértelműen beazonosíthatók a CT vagy MR képanyagon. Az összesített PADUA pontszám 6-14 lehet: a 6-7 alacsony, a 8-9 közepes, a 10 feletti érték magas komplexitást jelez.⁹

Jellemző megnevezése	Értékelési szempont	Pont
Craniocaudalis (poláris) lokalizáció	A tumor poláris lokalizációjú (>50% a sinus síkokon kívül)	1
	A tumor a középső harmadban helyezkedik el	2
Viszony a hilushoz	A tumor a perifériás részen helyezkedik el	1
	A tumor a mediális szegélyen (limbus) helyezkedik el	2
Vesésinus érintettsége	A tumor nem éri el a vesésinust	1
	A tumor eléri, vagy infiltrálja a vesésinust	2
Üregrendszer érintettsége	A tumor nem éri el a vese üregrendszerét	1
	A tumor eléri, vagy infiltrálja a vese üregrendszerét	2
Exofitikus jelleg	A tumor több, mint fele exophyticus	1
	A tumor kevesebb, mint a fele exophyticus	2
	A tumor teljesen endophyticus	3
Lézió mérete	A tumor legnagyobb átmérője kisebb, mint 4 cm	1
	A tumor legnagyobb átmérője 4-7 cm közötti	2
	A tumor legnagyobb átmérője nagyobb, mint 7 cm	3
Összesen	Jelölendő még, hogy a tumor a ventralis (a) vagy a dorsalis (p) felszínen helyezkedik el	6-14

6. táblázat: A PADUA értékelő rendszer a vesedaganatok műtétechnikai bonyolultságának jellemzésére

A PADUA rendszer szerinti értékelés hasznosnak bizonyult a szervmegtartó műtétek indikációjának objektívebb megállapításához.⁶⁴ Annak érdekében, hogy adatainkat másokéval összehasonlíthassuk sok beteg esetében a RENAL pontszámot is meghatároztuk. Ezen kívül egy vizsgálat 120 tumoros esetében teszteltük a C-indexet és a DAP rendszert is.³¹

3.1.4 Vesefunkció

A vesefunkció klinikai értékelésének elfogadott mérőszáma a glomeruláris filtrációs ráta (GFR). A GFR mérésnek hagyományos eszköze a clearance meghatározása egy olyan anyag esetében, mely tisztán glomeruláris filtrációval ürül. Ilyen speciális exogén anyagok pl. az inulin, EDTA, MAG3. Ez a vizsgálat azonban munka- és időigényes, továbbá a beteg számára is megterhelő, mivel többszöri vérvétel szükséges. A szérum kreatinin meghatározás

önmagában nem kellően szenzitív. Vesebetegeken végzett nagy klinikai tanulmányok alapján sikerült kidolgozni olyan formulákat (**COCKROFT-GAULT**, Mayo quadratic, MDRD), melyek a szérum kreatinin szint és a beteg bizonyos paramétereinek (pl. életkor, nem, népcsoport) figyelembevételével elfogadható pontossággal becsülik meg a GFR értéket. Az MDRD formulát elsősorban vesebetegeken tesztelték, így az nem ad megfelelő eredményt jó vesefunkciójú (60 feletti eGFR) alanyok esetén. A **LEVEY** és **mtsai** által 2009-ben publikált CKD-EPI formula (1) megalkotása során egészséges személyeket is bevontak, így ez a képlet kielégítően teljesít jó vesefunkciójú egyének esetében is.⁴⁸

$$[1] \quad eGFR = 141 \cdot \text{Min}\left(\frac{sCr}{k}, 1\right)^a \cdot \text{Max}\left(\frac{sCr}{k}, 1\right)^{-1,209} \cdot s \cdot 0,993^{\text{Age}} \cdot r$$

ahol:	eGFR	a becsült GFR (ml/perc/1,73 m ²)
	sCr	szérum kreatinin mg/ml egységben
	Age	a beteg életkora
	férfiak esetén:	a = -0,411; k = 0,9; s = 1,0
	nők esetén:	a = -0,329; k = 0,7; s = 1,018
	afroamerikai:	r = 1,159 (egyébként 1,0)

Egyesek úgy vélekednek, hogy a nem érintett vese kompenzáló hatása miatt, a műtét hatása csak funkcionális szoliter vese esetén értékelhető, illetve, ha meghatározzuk a szeparált vesefunkciót („split renal function”) pl. izotópos módszerrel. Több korábbi tanulmányunkban ezt az elvet követtük⁴. A beteg szempontjából azonban a „globális” vesefunkciónak van jelentősége, annak lehet kihatása életminőségére, egészségi állapotára. Ezen kívül a kutatás szempontjából előnyös, hogy az eGFR retrospektív adatokból is meghatározható.

Vizsgálatainkban a vesefunkciót a CKD-EPI képlet⁴⁸ (lásd 21. oldal) alkalmazásával meghatározott becsült glomeruláris filtrációs ráta (eGFR) alapján értékeltük. Rögzítettük a műtét

előtti, továbbá a műtétet követően három nappal, egy hónappal, három hónappal, hat hónappal és egy évvel meghatározott eGFR értéket. Sok beteget követtünk hosszabb távon is; az ő esetükben három éves, sőt azutáni eredmények is a rendelkezésre álltak.

A vesefunkció-változást az alábbi kontextusban értelmeztük:

- a csoport eGFR átlagának abszolút változása:
 $\text{Mean}(e\text{GFR}_{t_i}) - \text{Mean}(e\text{GFR}_{t_0})$
- az egyes betegek esetében mért abszolút eGFR változások átlaga:
 $\text{Sum}(e\text{GFR}_{t_i} - e\text{GFR}_{t_0})/n$
- az egyes betegek esetében mért relatív eGFR változások átlaga:
 $\text{Sum}((e\text{GFR}_{t_i} - e\text{GFR}_{t_0})/e\text{GFR}_{t_0})/n$

Statisztikai szempontból az első módszer tűnik a legadekvátabbnak. Azonban a preoperatív eGFR nagy varianciát mutat, azért a kis különbség kimutatásához nagy elemszám szükséges. A második esetben csak az abszolút változásokat vizsgáljuk. A probléma itt az, hogy elsikkad az a tény, hogy egységnyi eGFR változás klinikai jelentősége nagyobb alacsony kiindulási eGFR esetén. A harmadik módszerrel a kiindulási eGFR-hez arányosított relatív vesefunkció változást értékeljük.

3.1.5 Perioperatív vérveszteség

A legtöbb sebészeti témájú vizsgálatban a vérveszteség megállapítása becsléssel történik. A szívóban lévő vér mennyisége mérhető, de pl. a törlők, bucik és egyéb textíliák által felszívott vérmennyiség megítélése bizonytalan. A vérveszteséget legpontosabban a vörösvértestek izotóp (pl. ^{52}Cr) jelölésével lehet mérni.²² Egy másik módszer a műtét során használt sebészi törlők súlyának pontos lemérése, vagy kimosása és a mosófolyadék hemoglobin kon-

centráció meghatározása. Mindkettő nagyon körülményes a rutinszerű klinikai alkalmazáshoz. Továbbá a perioperatív vérveszteségnek a műtéti vérveszteség csak egy részét jelenti, ami nem tartalmazza pl. az utóvérzés vagy hemolízis kapcsán elvesztett vérmennyiséget.

Fenti megfontolások alapján vizsgálataink során a perioperatív vérveszteséget a hemoglobin híguláson alapuló módszerrel határoztuk meg. Az eljárás abból indul ki, hogy a vörösvértestek többsége az érpályában található és a vérrel együtt eltávozik a sebzésen. A keringést fenntartó homeosztatisz rendszer leggyorsabban a keringő vértér fogatot állítja helyre, ami azt jelenti, hogy szövetközi folyadék lép be az érpályába és a hematokrit csökken. A hígulás mértékéből a hiányzó vérmennyiség meghatározható.

A műtéti, helyesebben perioperatív vérveszteség meghatározásához feljegyeztük a műtét előtti és a 3-4. posztoperatív napon mért hemoglobin és hematokrit szintet. Rögzítettük az esetleges transzfúziót és annak mennyiségét. A nem transzfundált egyéneknél a perioperatív vérveszteséget **MEUNIER** képletét (2) használva, a hemoglobin dilúció alapján becsültük meg.⁵⁴ A vértér fogat meghatározásához a **NADLER** formulát (3) használtuk.⁵⁷

$$[2] \quad EBL = EBV \cdot \frac{Hb_i - Hb_e}{Hb_i}$$

ahol:	EBL	a becsült vérveszteség milliliterben
	EBV	a becsült vértér fogat a NADLER képlettel meghatározva
	Hb _i	a kezdeti (preoperatív) hemoglobin koncentráció
	Hb _e	a műtét utáni hemoglobin koncentráció

$$[3] \quad EBV = \begin{cases} \text{Férfi: } 604 + 366,8 \cdot bh^3 + 32,2 \cdot bw \\ \text{Nő: } 183 + 356,0 \cdot bh^3 + 33,0 \cdot bw \end{cases}$$

ahol: EBV a becsült vértérfogat milliliterben
 bw a testtömeg kilogrammban
 bh a testmagasság méterben kifejezve

3.1.6 Kísérő betegségek – Charlson-Romano index

A terápiás eljárások – így a műtétek – kimenetelét jelentősen befolyásolhatja a kezeltlen kívüli, életminőséget, életkilátásokat befolyásoló állapotok (komorbiditások) fennállása. A komorbiditások összegzése, hatásuk kvantifikálása nem könnyű feladat: ismert hiányosságai ellenére a **CHARLSON**-index (CCI) az egyik legelterjedtebben alkalmazott módszer.¹¹ Az indexet eredetileg a kórházból történő távozást követő egy éven belüli halálozás valószínűségének megállapítására állapították meg. Később a 10 éven belüli halálozás valószínűségének becslésére is kiterjesztették.

ROMANO és mtsai 1993-ban egy algoritmust dolgoztak ki a **CHARLSON**-index megállapítására az ICD-9 (BNO 9) kódokból.⁷³ Mivel a legtöbb egészségügyi adatbázis ezt a kódrendszert használta, lehetővé vált a CCI tesztelése nagy beteganyagon. **SUNDARARAJAN** és mtsai adaptálták és validálták az algoritmust a napjainkban használt ICD-10 (BNO 10) kódrendszerre.⁸² Munkánk során ezt az algoritmust használtuk a komorbiditás index kiszámításához. A program az index képzésekor:

- csak az adott időpontban fennálló diagnózisokat vesz figyelembe
- egy **CHARLSON** kategória csoport csak egyszer szerepel (pl. ha a betegnek egyszerre több rákos betegsége van az is csak 2)

- metasztatikus rák és egy másik nem áttétes daganat esetén az áttétes rák súlyszámát adja vissza (6)
- Súlyos és enyhe májbetegség, szövődményes és szövődmény nélküli cukorbeteg kódok együttes előfordulása esetén a súlyosabbat veszi csak figyelembe
- A visszaadott érték nem tartalmazza az életkor-pontszámot

A **CHARLSON** indexből számított várható 10 éves túlélés a következő:

$$[4] \quad \text{surv. 10y} = 0,983e^{0,9 \cdot (CCI + \text{Agescore})}$$

ahol: surv.10y a várható 10 éves túlélés valószínűsége
 e a természetes logaritmus alapja (2,718...)
 CCI Charlson komorbiditás pontszám
 Agescore az életkor pontszám (50 év felett minden dekád +1 pont)

Például egy 65 éves páciens (Agescore=2), akinek a Charlson komorbiditás indexe 2, a várható 10 éves túlélése 53 %.

Pont	Charlson betegség-kategória	BNO 10 kódok
1	Szívizom elhalás Pangásos szívbetegség Perifériás érbetegség (aorta aneurysma is) Cerebrovaszkuláris betegség Demencia Idült tüdőbetegség Kötőszöveti betegség Fekélybetegség Enyhe májbetegség Cukorbetegség, szövődmények nélkül	I21, I22, I252 I50 I71, I790, I739, R02, Z958, Z959 I60, I61, I62, I63, I65, I66, G450, G451, G452, G458, G459, G46 I64, G454, I670, I671, I672, I674, I675, I676, I677, I678, I679, I681, I682, I688, I69 F00, F01, F02, F051 J40, J41, J42, J44, J43, J45, J46, J47, J67, J44, J60, J61, J62, J63, J66, J64, J65 M32, M34, M332, M053, M058, M059, M060, M063, M069, M050, M052, M051, K25, K26, K27, K28 K702, K703, K73, K717, K740, K742, K746, K743, K744, K745 E109, E119, E139, E149, E101, E111, E131, E141, E105, E115, E135, E145
2	Hemiplegia, paraplegia Középsúlyos-súlyos idült vesebetegség (CKD) Cukorbetegség, szövődményekkel Rák, leukémia, limfóma	G81, G041, G820, G821, G822 N03, N052, N053, N054, N055, N056, N072, N073, N074, N01, N18, N19, N25 E102, E112, E132, E142, E103, E113, E133, E143, E104, E114, E134, E144 C0, C1, C2, C3, C40, C41, C43, C45, C46, C47, C48, C49, C5, C6, C70, C71, C72, C73, C74, C75, C76, C80, C81, C82, C83, C84, C85, C883, C887, C889, C900, C901, C91, C92, C93, C940, C941, C942, C943, C9451, C947,
3	Középsúlyos-súlyos májbetegség	K729, K766, K767, K721
6	Áttétes daganat AIDS	C77, C78, C79, C80 B20, B21, B22, B23, B24

7. táblázat

A Charlson-indexben szereplő betegségek, súlyszámok és azok BNO 10 megfelelői⁸²

3.1.7 Szövődmények Clavien-Dindo osztályozása

A perioperatív szövődményeket a **CLAVIEN-DINDO** rendszer alapján osztályoztuk.

Kategória	Meghatározás
I	Bármilyen eltérés a normális posztoperatív kórlefolyástól, ami nem igényel gyógyszeres, sebészi, endoszkópos vagy radiológiai intervenciót. Nem minősül szövődménynek az antiemeticum, antipyreticum, analgeticum, diureticum, elektrolitek és fizioterápia alkalmazása. Ide tartozik a minimális (ágyban kezelt) felületes sebfertőződés is
II	Gyógyszeres kezelést igénylő szövődmény, mely a fentebb felsorolt gyógyszereken kívül más gyógyszeres kezelést igényel. Ide tartozik a transzfúzió és a teljes parenterális táplálás is.
III	Sebészi, endoszkópos vagy radiológiai intervenciót igénylő komplikáció
III/A	Általános anesztéziát nem igénylő beavatkozás
III/B	Általános anesztéziát igénylő beavatkozás
IV	Életet veszélyeztető komplikáció (beleértve a központi idegrendszeri szövődményeket), ami intenzív osztályos ellátást tesz szükségessé
IV/A	Egyetlen szervrendszeri működészavar (pl. dialízis szükségessége)
IV/B	Sokszervi működészavar
V	Halál
'd' utótag	Jelzi, hogy a komplikáció következménye a beteg távozása után is fennáll (maradandó károsodás)

8. táblázat: Sebészi szövődmények súlyosságának Clavien-Dindo osztályozási rendszere¹³

A beavatkozással összefüggőnek tekintettünk minden 30 napon belül jelentkező eseményt illetve a 90 napon belül bekövetkező elhalálózást is, amennyiben nem volt bizonyítható az esemény valamely más, nyilvánvalóan a műtéttől független oka (pl. közlekedési baleset).

3.1.8 Statisztikai módszerek

A normális eloszlású, folytonos változók (pl. életkor, testtömeg) esetében egymintás és kétmintás t-tesztet alkalmaztunk. A normalitást QQ-ábrával és **KRUSKAL-WALLIS** teszttel ellen-

őriztük. Amennyiben nem teljesültek a normalitás kritériumai, akkor nem paraméteres próbát használtunk. A kategória típusú változók eloszlását elsősorban χ^2 teszttel értékeltük, amennyiben ennek feltételei nem teljesültek, úgy **FISHER** exact tesztet alkalmaztunk.

A bizonyos esemény bekövetkeztéig eltelt idő becslésére a **KAPLAN-MEIER** módszert alkalmaztuk. A csoportok közti különbséget a log-rank teszttel (**COX-MANTEL**) vizsgáltuk. Az egyes tényezők hatását a végpontra az egy és többváltozós **COX** regressziós modellel elemeztük.

A statisztikai hipotézisek vizsgálata során a szokásos $\alpha = 0,05$ és $\beta = 0,20$ értékeket alkalmaztuk. (másszóval a $p < 0,05$ szintet értelmeztük szignifikánsnak). A statisztikai tesztekhez, grafikus adatábrázoláshoz az SPSS szoftvercsomagot (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 25.0, Armonk, NY, USA) és az R környezetet (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>; verzió: 3.6.1) használtuk.

3.1.8.1 Propensity score matching

A klinikai kísérletekben a legjobban értékelhető eredményt, a legmagasabb evidenciát úgy érhetjük el, ha úgynevezett prospektív, randomizált, multicentrikus, kettős vak, placebo kontrollált tanulmányt végzünk. Sebészeti eljárások vizsgálata esetében ez az elv csaknem lehetetlen. Gondoljunk csak bele: a „placebo kontroll” itt egy ál-kezelést (sham) jelenthetne, pl. a hasi metszés megtörténik, de a műtét lényegi része nem. A „kettős vak” elv sem valószínűsíthető meg, hiszen a sebésznek tudnia kell, milyen beavatkozást végez. Gyakran etikai aggályok merülnek fel a randomizációval kapcsolatban is és a kevés randomizált vizsgálat is rendszerint terhelt a protokoll szegésekkel. A kutatási témámban csak néhány prospektív, randomizált tanulmány lelhető fel (EORTC 30904, CLOCK trial).

Fentiek miatt a sebészi eljárások értékelése leggyakrabban nem randomizáltan, hanem valamilyen eset-kontroll vizsgálat keretében történik. Sajnos ezek a vizsgálatok sokféle elfogultsággal (bias) terhesek lehetnek. Az egyik leggyakoribb hiba a beválasztási elfogultság (selection bias), ami azt jelenti, hogy aránytalanság van a vizsgálati és a kontroll csoport között pl. az életkor, komorbiditások, vagy a tumor nagysága tekintetében. Nagyon fontos ezért annak biztosítása, hogy a végpontot ismerten, vagy feltehetően befolyásoló változók eloszlása hasonló legyen a vizsgálati és a kontroll csoportban. Többféle módszert leírtak a beválasztási elfogultság csökkentésére, ezek közül az egyik leghatékonyabb és az utóbbi időben egyre gyakrabban használt módszer a „propensity score matching” (PSM).²⁹ A módszer lényege nagy vonalakban az, hogy a vizsgált terápiás eljárás választásának szempontjából lényeges változók felhasználásával egy modellt alakítunk ki (rendszerint bináris logaritmikus regresszió; BLR), ami a kovariánsok alapján egy valószínűségi értéket állít elő, ami nagyjából azt fejezi ki, hogy a modell alapján mekkora a valószínűsége annak, hogy egy adott beteg a vizsgált kezelést kapja. A modell alapján a nem vizsgálati kezelést kapott potenciális kontrollok esetében is meghatározható ez „hajlandósági” érték. A kontroll csoport kialakítása ezt követően valamilyen párosítási algoritmus, leggyakrabban a „legközelebbi szomszéd” elve alapján történhet.

3.2 Eredmények

3.2.1 Epidemiológiai jellemzők

A feldolgozott vesetumoros populáció nagysága (>2400 beteg) lehetővé teszi, hogy egyes epidemiológiai kérdésekben is következtetéseket vonjunk le. Az adatok értékelésekor figye-

lembe kell venni, hogy egyetemi klinikaként sok beteget kezeltünk ellátási területünkön kívülről. Emiatt adataink korlátozottan alkalmasak területre vagy lakosságra vonatkoztatott statisztikai számítások céljára (mint pl. vesetumor incidencia számolása).

Érdekes a házaspárok (6) várhatóanál sokkal gyakoribb előfordulása a vesedaganatos betegcsoportban. Ez a környezeti tényezők szerepére hívhatja fel a figyelmet. A házaspárok azonos kockázatnak kitetteknek tekinthetők a környezeti faktorok (lakáskörülmények, életmód, ivóvíz, levegő, étkezés, életviteli szokások, stb.) tekintetében, de genetikusan nagy valószínűséggel különbözőek. A genetikai rizikóval (öröklött vesetumor szindrómák, családi halmozódás) összevetve a házastársak gyakorisága hasonló. Ez arra utalhat, hogy a környezeti faktorok szerepe legalább olyan fontos, mint a genetikai predesztináció.

3.2.1.1 Életkor

A teljes betegcsoport átlagéletkora $61,7 \pm 11,5$ (SD) év volt és az eloszlás jó közelítéssel normális. A legfiatalabb beteg 17,1 éves, a legidősebb 88,4 éves volt a műtét idején. A medián és IQR értékek: 62,1 és 53,8-69,8.

3.2.1.2 Nemi megoszlás

A férfi : nő arány 1,40 : 1-nek adódott, másként kifejezve a betegek 58,4 százaléka volt férfi. Megállapítottuk, hogy a férfiak és nők ettől eltérő arányban kerülnek egy adott típusú műtetre. RN esetén a férfi : nő arány 1,63 : 1,0, míg a PN műtétek esetén 1,23 : 1,0, az eltérés statisztikailag szignifikáns (χ^2 teszt; $p < 0,001$; $\phi = 0,07$). Másrésről a PN/RN arány a férfiak esetében: 1,0, míg nők esetében 1,3 : 1,0. Tehát a nők nagyobb eséllyel kerültek PN beavatkozásra (RR = 1,14, 95% CI: 1,06 – 1,23; OR = 1,33, 95% CI: 1,12 – 1,57)

3.2.1.3 Testtömeg index

A beteg testalkatának jellemzésére a testtömeg indexet (BMI) használtuk, amit a (5) képlet alapján számítottuk ki.

$$[5] \quad BMI = \frac{bw}{bh^2}$$

ahol: bw a testtömeg kilogrammban,
 bh a testmagasság méterben kifejezve

Az elhízás a vesedaganat egyik elismert etiológiai rizikófaktora. A vizsgált beteganyag átlagos testtömeg indexe: 29,1 kg/m² volt, ami „túlsúlyosnak” számít („normál” testalkat esetén a BMI 25). Sajnos nem találtunk referenciaként szolgálható adatokat a magyar populáció BMI adatairól, így nem lehet arról nyilatkozni, hogy a fenti érték szignifikánsan eltér-e attól.

3.2.1.4 Örökletes vesetumorok

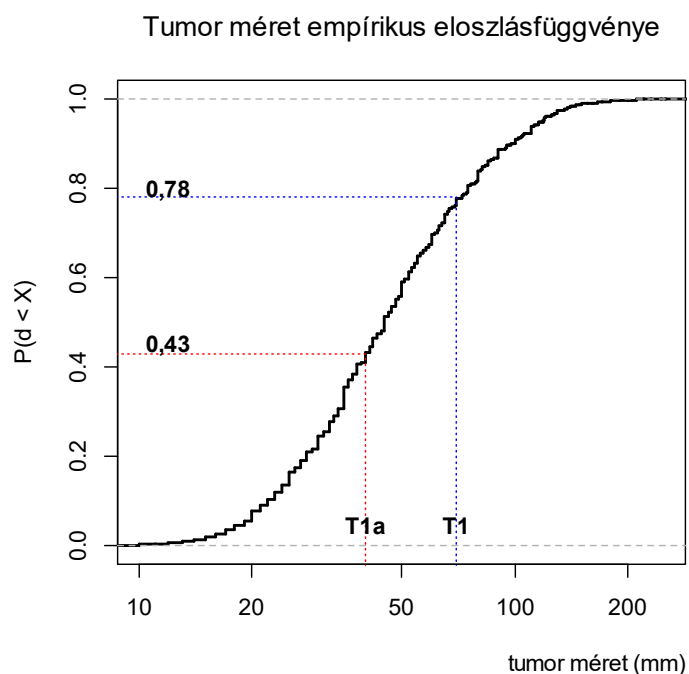
Beteganyagunkban két betegnél **VON HIPPEL-LINDAU** (VHL) szindrómát, egynél örökletes papilláris veserákot (HPRCC), egy másikonál familiáris leiomyomatosisal asszociált papilláris veserákot azonosítottunk. A leggyakoribb genetikai eltérés a sclerosis tuberosa (TSC) volt, bizonyítottan összesen hat betegnél. A TSC-s betegekkel rendszerint igen nagyméretű, bilaterális, multiplex vese angiomyolipomatosis képében talákoztunk.

3.2.1.5 Tumor oldaliság

A teljes mintában megközelítően azonos volt a jobb és baloldali daganatok előfordulása (49,3 % jobb oldali, 50,7 % bal oldali) és igaz ez a megállapítás a legtöbb szövettani típus szerinti kialakított alcsoportra (ccRCC, chRCC). Egyedül a papillaris típus mutatott némi baloldali dominanciát (56,5 %), de az eltérés nem szignifikáns.

3.2.1.6 Tumor méret

A klinikumban a vesedaganatok egyik csoportját a nagyméretű (általában 10 cm feletti) tumorok képezik, melyeket rendszerint lokálisan előrehaladott, vagy áttétes stádiumban diagnosztizálnak. A másik csoportot zömében incidentálisan felfedezett daganatok alkotják és a tumorok mérete jellemzően kisebb mint 7 cm. A mérethatárok megválasztása nem önkényesek, hanem az érvényben lévő TNM rendszeren alapul ($T_1: \leq 7$ cm; $T_{2b}: >10$ cm).⁵⁰

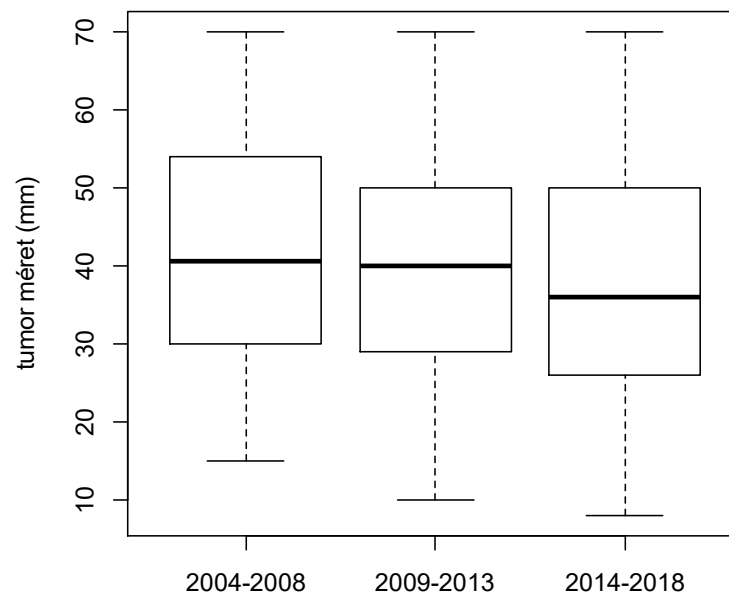


5. ábra

2131 vesetumor mérete alapján számított empirikus eloszlásfüggvény

A tumor méret a klinikai T stádium besorolás alapvető meghatározója. A T stádiumot befolyásoló egyéb faktorok (pl. sinus zsír, perirenalis zsír infiltráció) képalkotó vizsgálatokkal rosszul megítélhetőek, azokra rendszerint csak a szövettani feldolgozás során derül fény, a nagyvéna invázió pedig ritka.

Az 5. ábra a tumor méret empirikus eloszlásfüggvényét ($f(d) = P(d < X)$) mutatja ami 2131 egygócú, szférikus vesetumor legnagyobb átmérőjének felhasználásával, az R szoftver `ecdf()` függvényével készült. A tumor méret lognormális eloszlású, ennek megfelelően az X-tengely logaritmikus léptékű. A T_{1a} jelzés a 40 mm-es, a T_1 a 70 mm-es értéknél van és a megfelelő függvény értékek itt 0,43 illetve 0,78. Ez azt jelenti, hogy a tumor méret 78% eséllyel kisebb, mint 70 mm és 43% az esélye annak, hogy a daganat T_{1a} mérettartományú. A medián tumor méret 45 mm, az IQR 31-67 mm, és a 19-120 mm méret tartományba esik az esetek 90%-a.



6. ábra: A T_1 tumorok méretének változása 2004 és 2018 között

A 2004-2018 közötti 15 éves periódust három egyenlő időszakra bontva a T_1 tumorok átlagos mérete és szórása rendre $42,1 \pm 14,9$ mm, $40,0 \pm 14,0$ mm és $38,3 \pm 14,9$ mm volt (6. ábra). Az utolsó két ötéves periódus között a különbség szignifikáns ($p = 0,047$).

3.2.1.7 Tumor szövettan

Az eltávolított 7 cm-nél kisebb, klinikailag szervre lokalizált vesetérfoglalások szövettan szerinti megoszlását a 9. táblázat mutatja be. Mindösszesen a tumorok 85%-a volt malignus és csaknem pontosan ezt az arányt kaptuk a szolid daganatok esetében is (84,4%). A **BOSNIAK** III kategóriájú cisztózus térfoglalások 65,6%-a, a **BOSNIAK** IV kategóriájú elváltozások 91,8%-a bizonyult szövettanilag rosszindulatúnak.

	≤ 4 cm		4 – 7 cm	
	N	%	N	%
Konvencionális	620	67,7%	573	79,7%
Papilláris	79	8,6%	42	5,8%
Kromofób	32	3,5%	31	4,3%
Egyéb malignus	12	1,3%	7	1,0%
Onkocitóma	83	9,1%	35	4,9%
Angiomyolipoma	46	5,0%	17	2,4%
Egyéb benignus	44	4,8%	14	1,9%
	916	100%	719	100%

9. táblázat: A 4 cm-nél kisebb és a 4-7 cm közötti daganatok megoszlása a szövettani típusok szerint

Az alábbi százalékok az összes malignus tumorra vonatkoznak és zárójelben az európai referencia adatok⁵⁰ olvashatók: ccRCC: 83,4% (80-90%); pRCC: 10,7% (6-15%); chRCC: 4,3% (2-5%).

3.2.2 A vesesejtes rák és a vércsoport összefüggése

Az adatbázisban 1184 egyén esetében volt ismert az ABO vércsoport. Azt találtuk, hogy a vesesejtes rák (ccRCC, chRCC és pRCC) szövettanú betegek esetében (n = 965) a vércsoportok megoszlása szignifikánsan különbözött a magyar lakosságtól⁷¹ (χ^2 -teszt; $p < 0,05$).

A várhatónál kissé gyakoribb volt az „A” vércsoport (48,4% vs. 42,4%) és ritkább a „B” vércsoport (14,6% vs. 17,9%) előfordulása a RCC populációban. A 10. táblázat adatai alapján számított OR = 1,25 (95% CI: 1,04-1,49), ami azt jelenti, hogy összevetve a normál populációval, egy vesetumoros betegnek 25%-kal nagyobb az esélye arra, hogy „A” vércsoportú legyen, mint nem „A”.

Vércsoport	RCC	Referencia ⁷¹
„A” vércsoportú	461	409
Egyéb vércsoportú	504	557
Összesen	965	966
Relatív rizikó (RR)	0,91	0,73

10. táblázat: Az „A” vércsoport relatív gyakorisága a vesesejtes rák miatt operált betegek esetében összevetve a magyar populáció átlag alapján várható értékekkel

Az ABO vércsoport és a vesedaganat progresszió összefüggését ebben a tanulmányban nem vizsgáltuk, mivel munkánk a szervre lokalizált vesedaganatokra fókuszált és ebben a betegcsoportban a tumor progressziót elszenvedő betegek aránya túl alacsony ilyen kicsi eloszláskülönbség kimutatásához.

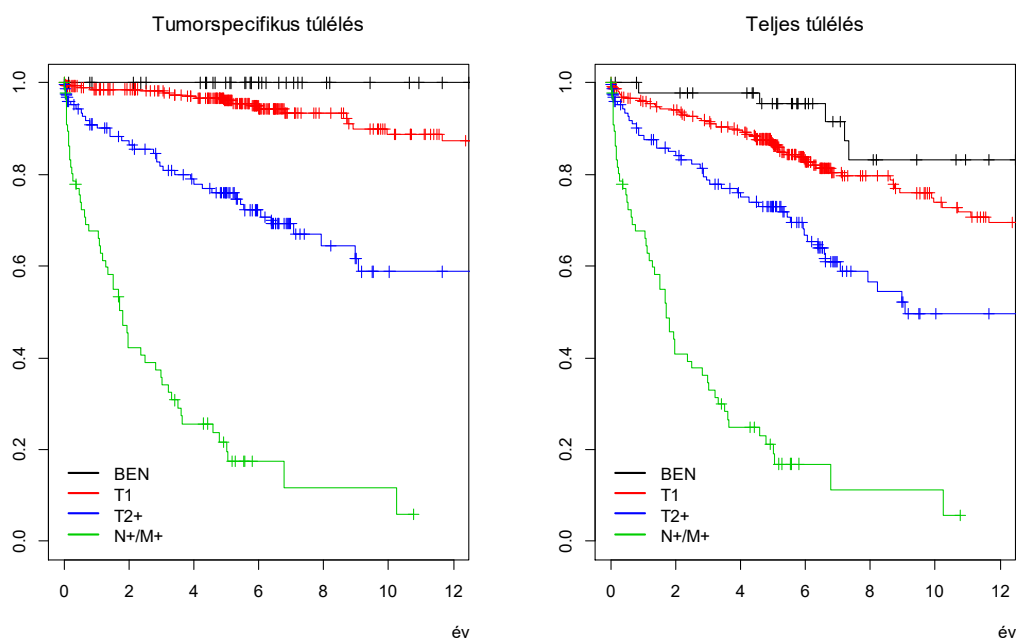
3.2.3 Teljes túlélés és daganatspecifikus túlélés

A PTE Urológiai Klinikán a 2004 és 2009 közötti öt évben vesedaganat miatt operált betegek (n=544) utánkövetési és túlélési adatai alapján **KAPLAN-MEIER** analízist végeztünk. A 11. táblázatban szerepeltettük a csoport esetszámokat, továbbá a daganatspecifikus (CSM: cancer specific mortality) és a teljes halálozást (ACM: all cause mortality) a vizsgált időszakban. A benignus szövettanú esetekben egyáltalán nem volt daganathoz köthető halálozás, míg a felismeréskor áttétes betegek haláloka csaknem minden esetben a vesetumor volt. A daganat okozta a lokálisan előrehaladott (T₂-T₄) tumoros esetek négyötödét. Ezzel szemben a szervre

lokalizált T₁ stádiumú betegek 10 éves tumorspecifikus túlélése 90% feletti és kétharmaduk végülis más okok miatt hal meg.

Csoport	Jelölés	Eset	CSM	ACM	CSM/ACM	Medián OS
Jóindulatú	BEN	49	0	8	0,00	n.a.
Szervre lokalizált T ₁	T1	297	22	64	0,34	n.a.
Lokálisan előrehaladott (T ₂₋₄ N ₀ M ₀)	T2+	129	40	49	0,82	108,9 hó
Áttétes (T _x N ₁₋₃ M _x vagy T _x N _x M ₁)	N+/M+	69	53	54	0,98	20,5 hó
Összesen		544	115	175	0,66	

11. táblázat: Daganatspecifikus és teljes halálozás különböző betegcsoportokban



7. ábra: A hosszútávú tumorspecifikus és teljes túlélés Kaplan-Meier analízise (jelölések a 11. táblázat szerint)

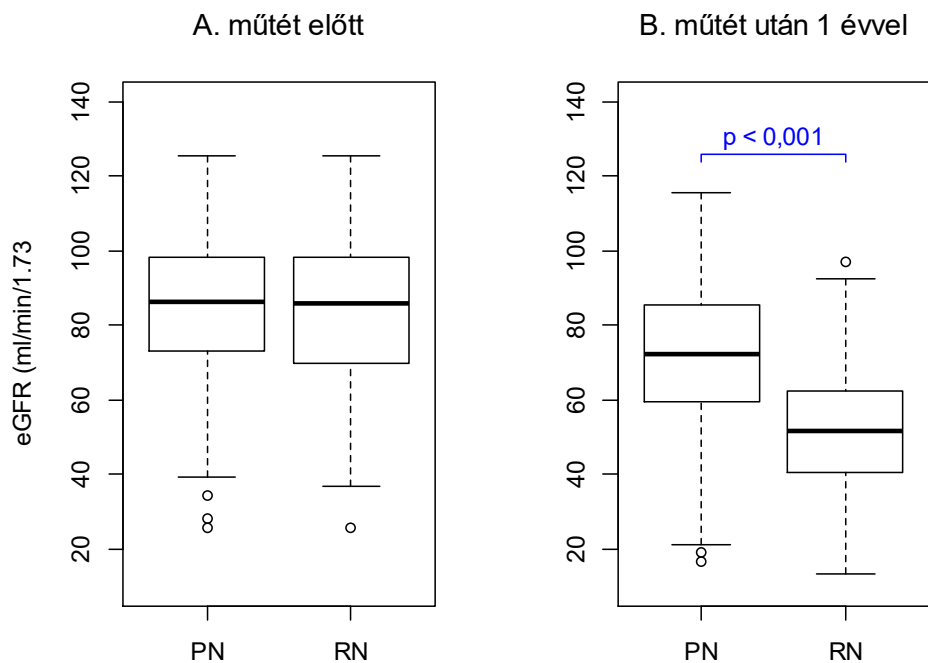
Az 7. ábra azt mutatja, hogy a teljes túlélés és a tumorspecifikus túlélés egyáltalán nem különbözik a metasztatikus esetekben (zöld), mert itt a tumor okozta halálozás volt a meghatározó. Nem jelentős a T₂ vagy magasabb T stádiumú (T₂+) tumorok esetében sem: itt is a CSM a meghatározó. Ezzel szemben a benignus és T₁ daganatok esetében az ACM jelentősen meghaladja a CSM-t.

Benignus tumor esetén a CSM praktikusán nulla, azaz nem befolyásolja az ACM-t. Emiatt a benignus szövettanú esetek alkalmasak a nem tumoros halálozás okainak vizsgálatára. A vizsgált időszakban összesen 49 beteg esetében (9,0%) a szövettani vizsgálat végülis jóindulatú folyamatot igazolt. 21 esetben PN, 28 esetben RN történt. A **KAPLAN-MEIER** analízis azt mutatta, hogy az OS rosszabb volt a RN műtéten átesettek betegek esetében. Ugyanezt az eredményt kaptuk, amikor a parciális és radikális nefrektómián átesett T₁N₀M₀ stádiumú betegek túlélését hasonlítottuk össze (mindekettő esetben: log-rank $p < 0,05$).

3.2.4 A radikális és parciális nefrektómia hatása a vesefunkcióra

A vizsgálat elsődleges célja annak megállapítása volt, hogy statisztikailag szignifikáns-e a PN során megőrzött vesefunkció az RN-hez képest és a funkció megőrzés klinikailag jelentős-e?⁶⁰

A vizsgálati csoportot a 7 cm-nél kisebb vesetérfoglalás miatt PN-n átesett betegek jelentették. Kontrollként az ugyanilyen okból RN-n átesettek szolgáltak. Csak azokat az eseteket analizáltuk, ahol mind a műtét előtti, mind a műtét után egy évvel vizsgált eGFR rendelkezésre állt. Így 367 parciális és 144 radikális nefrektómián átesett beteget tudtunk elemezni. Nem különbözött a preoperatív eGFR a két csoportban (átlagok: 84,6 illetve 84,9 ml/perc; $p = 0,87$).



8. ábra

Vesefunkció a vesetumor műtét előtt (A) és a műtét után egy évvel (B) radikális (RN) és parciális nefrektómiát (PN) követően

Egy évvel a műtét után az eGFR átlagok rendre 73,1 illetve 52,9 ml/perc, a különbség erősen szignifikáns ($p < 0,001$). Tehát T₁ daganat esetén az átlagos eGFR csökkenés 32 ml/perc a vese eltávolítását követően, míg részleges veseeltávolítás esetén 11 ml/perc.

Megfigyeltük, hogy az eGFR csökkenés összefügg a tumor komplexitásával és méretével. Az egész vesét elfoglaló, vagy nagyméretű centrális tumorok esetében a radikális nefrektómia gyakran nem jelent számottevő funkcióvesztést a műtét előtti állapothoz képest (feltehetően azért, mivel az érintett vese működését a tumor már irreverzibilisen károsította).

3.2.5 Vesevesztés benignus hisztológiájú térfoglaló folyamat miatt

Vizsgáltuk a benignus hisztológiájú (AML, onkocitóma, cisztikus nefróma pseudotumor) térfoglaló folyamat miatti vesevesztést (kidney loss: KL) egymást követő három ötéves időszakban. „Vesevesztésnek” értelmeztük a priméren nefrektómiára került, tervezett

parciális nefrektómia során vese eltávolításra konvertált és a szövődmény miatt később veséjüket elvesztő betegeket.

Időszak	Műtét szám	Összes BEN	KL BEN	KL BEN%
2004-2008	544	49	32	65,3
2009-2013	604	79	23	29,1
2014-2018	977	154	28	18,2

12. táblázat: Benignus tumor miatti vesevesztés három vizsgált időszakban (BEN: kórszövettanilag jóindulatú folyamat; KL: vese elvesztése)

3.2.6 Nefrektómia pT_{1a} tumor miatt

Vizsgáltuk, hogy három periódusban milyen gyakori volt a klinikailag szervre lokalizált, patológiai pT_{1a} tumorok miatti radikális nefrektómiák előfordulása.

Időszak	Összes pT _{1a}	pT _{1a} RN	RN%	PN%
2004-2008	162	91	56,2	43,8
2009-2013	197	63	32,0	68,0
2014-2018	391	46	11,8	88,2

13. táblázat: pT_{1a} tumor miatti radikális és parciális nefrektómiák megoszlása három vizsgált időszakban

3.2.7 Zéró iszkémia laparoskopos parciális nefrektómia

A szervmegtartó daganat kimetszés szokásos technikáját a hilus izolálása, az arteria renalis vagy az összes hilusi ér átmeneti leszorítása jelenti a daganat kimetszése és a rekonstrukció

idejére. Az eljárás hátránya, hogy az ép parenchyma is iszkémia-reperfúziós károsodást szenved el.^{12, 41} Bár a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem meggyőzőek a zéró iszkémia előnyét illetően a rövid (max. 25 perc) iszkémiával összevetve a vesefunkció megőrzése vonatkozásában, egyes elismert szakértők véleménye szerint „minden perc számít”.⁸³ Másrészt megfontolandó az a tény, hogy egy konkrét esetben a hilus idő előre nehezen megjósolható, azaz ha a vérellátást megszüntetik, nem lehet tudni előre, hogy milyen hosszú lesz a vértelenség. Az iszkémia-reperfúziós károsodás megelőzésének legbiztosabb módja a globális vese iszkémia kerülése.²³

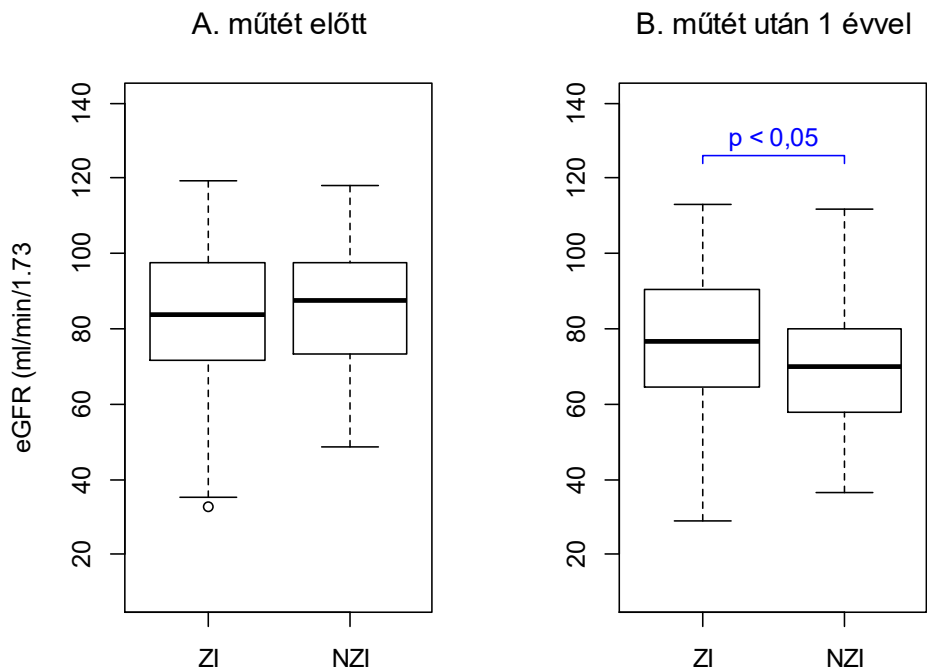
Változó	összes LPN [§] n = 731	ZI [§] n = 150	Kontroll (NZI) [§] n = 150	p
Életkor (év)	59,8 (12,2)	60,0 (11,8)	60,7 (10,6)	0,591
Nem: férfi (n; %)	404 (55,3%)	79 (52,7%)	74 (49,3%)	0,644
Testtömeg index (kg/m ²)	29,1 (5,3)	29,4 (5,1)	28,9 (4,3)	0,457
Charlson-index 0<	343 (46,9%)	67 (44,7%)	70 (46,7%)	0,889
Elektív indikáció (n; %)	235 (32,1%)	46 (30,7%)	50 (38,7%)	0,711
Abszolút indikáció (n; %)	24 (3,3%)	7 (4,7%)	1 (0,7%)	0,067
Tumor átmérő (mm)	33,6 (14,5)	29,7 (15,3)	29,5 (11,4)	0,882
Tumor oldal: jobb	52,5%	80 (53,3%)	74 (49,3%)	0,564
Tumor PADUA összpontszám	8,5 (6-13)	8,2 (6-12)	8,3 (6-11)	0,627
Műtét előtti eGFR *	83,6 (19,5)	83,6 (17,7)	86,3 (15,5)	0,206

[§] átlag, zárójelben a szórás, a relatív gyakoriság illetve a tartomány

* az eGFR számítása a CKD-EPI képlettel történt; mértékegysége: ml · min⁻¹ · 1,73 m⁻²

14. táblázat: A zéró iszkémia (ZI) és a kontroll (NZI) laparoszkópos parciális nefrektómia csoport adatai.

A zéró iszkémia laparoszkópos parciális nefrektómiával (ZI) kapcsolatos első eredményeinket 2018-ban publikáltuk.⁶⁷ Az eltelt időben az esetszám közel duplájára növekedett és több beteg esetében áll rendelkezésre hosszabb utánkövetés, egy éves eGFR eredmény. Itt a frissített eredményeket mutatjuk be.



9. ábra

Vesefunkció a műtét előtt (A) és a műtét után egy évvel (B) a zéró iszkémia (ZI) és a kontroll (NZI) csoportban

A ZI LPN esetekhez a PSM módszerrel választottunk kontrollokat az összes LPN közül (1:1 arányban). A párosítás eredményeként sikerült olyan kontrollcsoportot kialakítani, ami nem különbözött a beteg (életkor, nem, BMI, CCI, eGFR) és tumor paraméterek (méret, oldalság, PADUA) tekintetében. A ZI LPN csoportban magasabb volt az abszolút indikációval végzett beavatkozások aránya.

Elsődleges végpont az egyéves eGFR abszolút értéke és az eGFR változása volt. Másodlagos végpontok voltak sebészi szél (SM+), a műtéti vérveszteség, szövődmények és kórházi ápolási idő.

A preoperatív eGFR-átlagok (a 9. ábrán A jelzéssel) nem különböztek szignifikánsan a zéró iszkémia (ZI) és kontroll (NZI) csoportban (83,6 vs. 86,3 ml/perc; $t = -1,26$, $p = 0,208$). A műtét után egy évvel (B) azonban szignifikáns különbség volt a két csoport eGFR átlagában (77,2 vs. 70,1 ml/perc; $t = 2,10$, $p < 0,05$), és az eGFR abszolút és relatív változásában.

Változó	összes LPN [§] n = 731	ZI [§] n = 150	Kontroll [§] n = 150	p
Műtét hossza (perc)	164 (53)	127 (42)	171 (45)	< 0,001
Vese iszkémia hossza (perc)	19,5 (6,3)	0,0	19,6 (6,3)	< 0,001
Hemoglobin változás (g/l)	-24,2 (13,7)	-25,6 (12,3)	-24,4 (13,8)	0,488
Transzfúzió (n; %)	47 (6,4%)	10 (6,7%)	10 (6,7%)	1,000
Kórházi ápolás (nap)	4,3 (1,9)	4,1 (2,8)	4,4 (1,1)	0,383
Pozitív sebési szél (n; %)	47 (6,4 %)	9 (6,0 %)	9 (6,0 %)	1,000
Súlyos szövődmény (Clavien 3+)	40 (5,9 %)	3 (2,1 %)	7 (5,0 %)	0,335
Utánkövetés (hó)	29,6 (33,1)	20,3 (26,1)	34,5 (35,0)	< 0,001
eGFR a műtét után 1 évvel *	74,4 (19,0)	77,2 (18,4)	70,1 (17,8)	< 0,05
eGFR változás @ 1 év *	-9,7 (13,2)	-4,4 (14,5)	-13,7 (11,8)	< 0,001
Arányosított eGFR változás @ 1 év	-10,9 % (17,6)	-5,7 % (17,6)	-16,3 % (14,8)	< 0,001

[§] átlag, zárójelben a szórás, a relatív gyakoriság illetve a tartomány

* az eGFR számítása a CKD-EPI képlettel történt; mértékegysége: $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1,73 \text{ m}^{-2}$

15. táblázat: A zéró iszkémia (ZI) és a kontroll csoport műtéti eredményei

3.3 Megbeszélés

Kutatómunkám során adatbázist alakítottam ki a vesedaganatos betegek és a műtéti eredmények rendszerezett tárolására. Az adatbázisból származó információk feldolgozásával értékes ismereteket szereztünk a vesedaganatos betegcsoportról, amelyek a későbbiekben jól használhatók a betegség epidemiológiai jellemzésére, a gyógyításhoz alkalmazott erőforrások tervezéséhez és eredményesebb felhasználásához. Adatbázisunk, ami jelenleg mintegy 2500 vesedaganatos beteg adatait tartalmazza, további kutatómunka forrását jelentheti.

A betegek életkora (medián 62,1 év) és nemi megoszlása megfelelt a magyar átlagnak (Nemzeti Rákregiszter) és hasonló volt, mint más európai vizsgálatokban. Érdekes, hogy az Ázsiából származó publikációkban a vesedaganatos betegek átlagéletkora 55 év körüli vagy kevesebb,⁴⁶ míg az Egyesült Államokból, Svédországból származók esetében inkább a 65 évhez közelít.⁴⁰ A férfi : nő arány (1,4 : 1,0) a magyar átlaggal megegyezett, de alacsonyabb volt, mint a SEER adatbázisban (1,69 : 1,0).⁴⁰ Adataink szerint a nők nagyobb eséllyel kerültek szervmegtartó műtetre.

A magyar populációhoz képest az „A” vércsoport statisztikailag szignifikáns gyakoribb előfordulását észleltük a vesesejtes rák konvencionális, kromofób és papilláris típusai esetében. Az ABO vércsoportot meghatározó gén a 9-es kromoszóma hosszú karján helyezkedik el (9q34) és egy specifikus glikozil-transzferáz fehérjét kódol.²⁰ Az ABO antigének nemcsak a vörösvértesteken, hanem számos egyéb sejt membránján kifejeződnek, többek között a vese és az RCC sejteken is. Az ABO vércsoport-rendszer több daganat típusal mutat asszociációt, pl. hasnyálmirigyrák, nasopharyngealis carcinoma, emlőrák. Az urogenitális daganatok közül hólyagtumorban és veserák esetén vizsgálták prognosztikai szerepét.²⁰

A tumorméret elemzésével kimutattuk, hogy az újonnan felismert vesedaganatos betegek 78 százaléka 7 cm-nél kisebb lézióval jelentkezik, és ezek többsége klinikailag a vesére korlátozódik, tehát a jelenlegi irányelveket figyelembe véve szervmegtartó műtetre potenciálisan

alkalmas.⁵⁰ A daganatok méretének csökkenése anyagunkban is kimutatható: a T₁ vesetumorok mérete szignifikánsan, 9,5 százalékkal csökkent a 2004-2018 periódusban.

A tumorméret-változás trendje alapján a jövőben várhatóan tovább növekszik a szervmegtartó műtetre alkalmas esetek száma. Valamely nefrometriás pontozási rendszer alkalmazásával objektívebb lehet a döntés a parenchyma kímélő műtét és a vese eltávolítás között.^{19, 45}

Munkánk során elsősorban a PADUA pontozási rendszerrel szereztünk pozitív tapasztalatokat.⁶⁴ A műtéti technika fejlesztése és a körültekintőbb indikáció azt eredményezte, hogy sikerült elkerülni a vesevesztést sok benignus esetben és az utóbbi öt évben már a T_{1a} tumorok 90%-a szervmegtartó műtetre kerül.

544 konszekutívan operált és hosszú távon követett egyén túlélésének **KAPLAN-MEIER** analízise azt mutatta, hogy a pT₁N₀M₀ stádiumú vesedaganatos betegek tíz éven belüli halálozásának legfeljebb egyharmadát okozza a rák kiújulása, többségük más okok miatt hunyt el. Ez a tény arra hívja fel a figyelmet, hogy a T₁ vesedaganat gyógyítása során nem elegendő az onkológiai hatékonyságra koncentrálni, hanem ki kell küszöbölni a kezelés minden olyan potenciális mellékhatását, ami az OS-re kihatással lehet. Ilyen ismert faktor például az idült veseelégtelenség (CKD) is.²⁷ Erre utal, hogy szignifikáns különbséget találtunk a PN és RN műtéten átesett betegek hosszútávú túlélése között. Hasonló megfigyelésről mások is beszámoltak,³² ugyanakkor az EORTC 30940 tanulmány metaanalízise során ezt nem sikerült megerősíteni.⁷⁸ Eredményeink értékelésekor figyelembe kell venni, hogy nem kizárható az elfogultság a műtéti típus megválasztásakor. A vizsgálati időszakban a fiatalabb, kevesebb kísérő betegséggel rendelkező páciensek nagyobb valószínűséggel esetek át szervmegtartó beavatkozáson.

A kutatás további részében azt vizsgáltuk, hogy a változások a műtéti megközelítésben milyen eredményekkel jártak, elsősorban a vesefunkció tükrében. Igazoltuk, hogy a T₁ tumorok

esetében a szervmegtartó műtét jelentős, átlagosan 21 ml/perc GFR „megtakarítást” eredményezett a radikális nefrektómiához képest. A veseeltávolításon átesett betegek többségének CKD besorolása legalább egy kategóriával rosszabb lett, míg a parciális nefrektómián átesettek CKD besorolása nem változik.⁶⁰ Nem észleltünk jelentős különbséget az onkológiai hatékonyságban, bár az utánkövetési idő ehhez túl rövid. Jelentős eredménynek tartom, hogy a jóindulatú térfoglalás miatti vesevesztést sikerült jelentősen csökkenteni. Ez azt jelenti, hogy a korábbi időszak gyakorlatát alapul véve a 2014-2018 periódusban mintegy 72 vesét „spóroltunk” meg (65-18=47 százalékos csökkenéssel számolva 154 esetre). A kisméretű, szervre lokalizált (T_{1a}N₀M₀) vesedaganat miatt végzett műtétek során számottevően növekedett és a 90%-t megközelítette a szervmegtartó műtétek aránya.

Megállapítottuk, hogy a „zéro iszkémia” laparoszópos parciális nefrektómia kivitelezhető és előnyös a betegek számára. Bizonyítottuk, hogy alkalmazásával a műtét okozta vesefunkció-veszteség tovább csökkenthető a pozitív sebészi szél, az operatív kockázat és a transfúziós arány szignifikáns emelkedése nélkül.

3.4 Összefoglalás

- A vesedaganat incidenciája növekszik és a tumorok többségét tünetmentes állapotban, véletlenül fedezik fel. A megnövekedett betegszám kezelése jelentős kihívást jelent az ellátórendszer számára. Adatok vannak arra vonatkozóan, hogy a fejlett egészségügyel rendelkező országokban az incidencia-növekedés ellenére csökken a daganatspecifikus mortalitás.
- Csökken a tumorok mérete és stádiuma a felismeréskor, azaz növekszik a T_{1a}N₀M₀ tumorok aránya. Ez változást követel a sebészi megközelítés tekintetében.
- A szolid térfoglalások, a **BOSNIAK IV** ciszták többsége malignus és az AML-t kivéve nincs megbízható képalkotó kritérium a benignus és malignus térfoglalások elkülönítésére. Nem húzható biztonságos mérethatár a malignus és benignus tumorok között. A biopszia értéke – főként cisztózus folyamatok esetén – vitatott és ritkán eredményez terápiamódosítást.
- A szervre lokalizált vesedaganat leghatékonyabb kezelési módja a sebészi eltávolítás. A radikális veseeltávolítás a legtöbb esetben elkerülhető és felesleges nefronvesztéssel jár. A parciális nefrektómia alkalmazásával csökkenthető a vesefunkció veszteség.
- A laparoszkópos radikális nefrektómia elsőként választandó standard eljárássá vált a szervmegtartó műtétre nem alkalmas T₁ és T₂ tumorok esetében.⁵⁰
- A betegek életkora, komorbiditásai miatt a kezdeti vesefunkció is sok esetben beszűkült. A műtéti beavatkozás ezen tovább ront. A vesefunkció kihatással van az életkilátásokra, a kardiovaszkuláris komorbiditásokra, ezért annak megőrzése legalább olyan fontos, mint az onkológiai hatékonyság.

4 Biomarker kutatás

4.1 Bevezetés, célkitűzések

A klinikailag szervre lokalizált, korai stádiumú vesedaganatok esetében – amint az a korábbi részből kiderült – teljes gyógyulás érhető el sebészi kezeléssel. Sajnos e korai stádiumú betegek egy részében is klinikai vizsgálatokkal nem kimutatható, mikroszkópikus nagyságú áttét van a műtét időpontjában, ami a későbbiekben a daganat kiújulásának forrása. A prognosztikai modellek többségét előrehaladott vesedaganatokra dolgozták ki és a jelen értekezés témáját jelentő $T_1N_0M_0$ tumorok a várható 85%-95%-os ötéves tumorspecifikus túléléssel mind a „jó” prognosztikai csoportba tartoznak. Azonban az 5-15% kiújulás is jelentős betegpopulációt érint, mivel az újonnan felismert vesedaganatos betegek több mint kétharmada ebbe a stádiumba sorolódik. A recidíva leggyakrabban tüdőáttét, retroperitoneális nyirokcsomó áttét, vagy helyi (vese, veseág) kiújulás formájában jelentkezik és korai stádiumban nehéz felismerni. A kiújulás kezelése annál eredményesebb, minél korábban észlelik azt. Például egy szoliter tüdőgóc korai észlelése, vagy helyi kiújulás esetén lehetőség van a sebészi eltávolításra. A korai észlelés rendszerint alacsony „tumor terhet” jelent és a nem sebészi, palliatív kezelések esetében is jobb eredményekkel jár.

A korai észlelés érdekében a műtét után a klinikailag látszólag szervre lokalizált vesetumoros betegeket is rendszeresen ellenőrizni kell. A követés intenzitására vonatkozóan különféle ajánlások vannak, melyek közös jellemzője, hogy

- rendszeresen, jelentős erőforrásokat igényelnek (képi diagnosztika, humán erőforrások, páciensek munkaidő-kiesése)
- a rendelkezésre álló vizsgálatok nem kellően szenzitívek és specifikusak (sok álpozitív eset, másrésről késői felismerés álnegatív eredmény miatt)

- az intenzív követés mellett észlelt recidíva sem alkalmas minden esetben kuratív ellátásra
- nem határozható meg a szükséges követés időtartama

A gondozás és a recidívák kezelésének hatékonyság-növelése érdekében nagyon fontos lenne korán azonosítani azt a betegcsoportot, ahol a legnagyobb a kiújulás kockázata. Bár jelenleg nem ismeretes hatékony megelőző kezelés, amennyiben a jövőben rendelkezésre áll majd, ez a betegcsoport lehetne az adjuváns terápia célcsoportja is.

Munkacsoportunk Prof. dr. Kovács Gyula vezetésével jelentős erőfeszítéseket tett és tesz olyan biomarkerek kutatására, amelyek korán, már a műtét időpontjában alkalmasak lehetnek a kedvező és kedvezőtlen kórjóslatú vesetumoros esetek elkülönítésére.

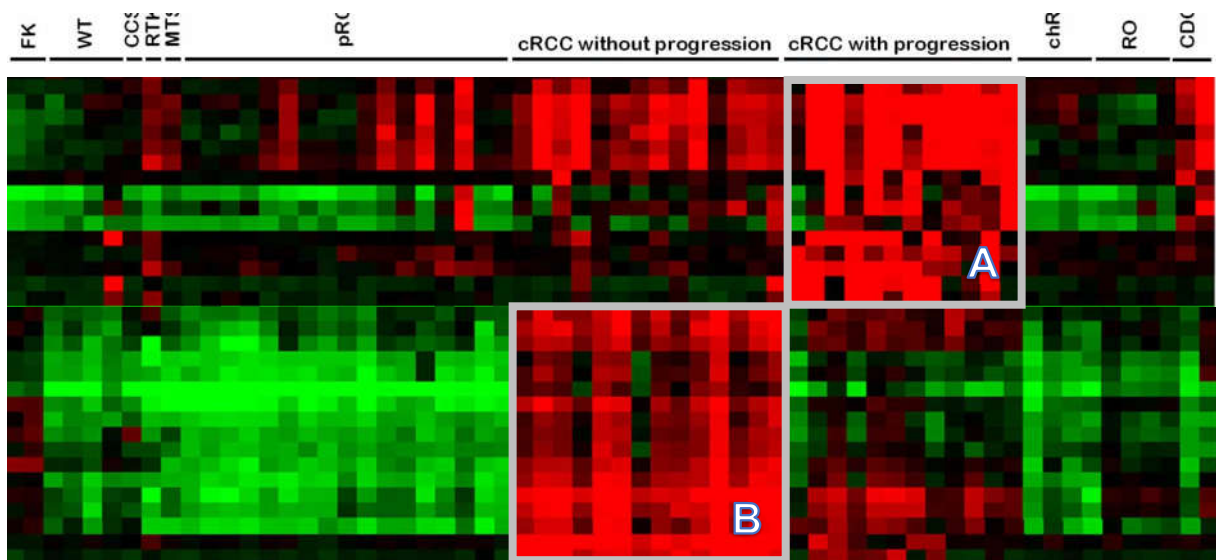
4.2 Anyagok és módszerek

4.2.1 Globális génexpresszió vizsgálata

A génexpressziós vizsgálatok a Heidelbergi Ruprecht-Karls Egyetem Molekuláris Biológiai Laboratóriumában történtek. A szövettani vizsgálat és genetikai jellemzői alapján egyértelműen konvencionális veserákokból származó, reprezentatív daganatmintákat használtak fel, melyek közül 12 már a műtét idején áttétet adott és rövid időn belül a beteg halálát okozta, 12 pedig nem progrediált a legalább nyolc év utánkövetés során sem. A szövetmintákból RNS-t izoláltak és a gén expresszió analízist Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 array felhasználásával végezték el, ami 54675 humán génszekvencia azonosítására alkalmas. A gén kifejeződési profilt az NCBI gén expressziós adatbázisában a GSE 1151 szám alatt regisztrálták. A gén-expresszió vizuális megjelenítése a szabadon hozzáférhető, JAVA alapú GSEA-P (Gene Set Enrichment Analysis) verzió 2.0 szoftver segítségével történt (<http://www.broad.mit.edu/GSEA>).⁸¹ Ez a szoftver a GSE analízis során a génkifejeződés

jellemzésére statisztikai tesztekkel kiszámított és normalizált értékeket logaritmusos skálára konvertálva színekkel jelölték és így jelenítik meg (10. ábra).

Az expressziós térképen olyan géneket kerestünk, amelyek kifejeződése jelentősen eltérő volt az agresszív és indolens viselkedésű konvencionális vesesejtes rákok esetében. Megfigyeltük, hogy a tumor progressziójával összefüggő gének expressziója a nem progresszív tumorok nagyobb részében is kifejeződtek. Az indolens tumorokra jellemző gének nagyobb része csak ebben a csoportban fejeződött ki, és csak néhány gén expresszióját láthatjuk a progresszív tumorokban is. Mivel a célunk a tumorok műtét utáni progressziójának megítélése volt, így a progresszív tumorokban azonosított gének fehérje termékét vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel a PTE Urológiai Klinika vesetumoros betegeinek szövettani blokkjaiból készült tissue multi array (TMA) metszeteken.



10. ábra. Részletek a konvencionális veserákok genetikai analizéséből. A GSEA szoftver a gén expresszió mértékét logaritmusos skálán a -3 és +3 közé sorolta. Az erősen kifejeződő gének piros a nem vagy gyengén expresszálódnak zöld színárnyalatot kaptak. Minden oszlop egy-egy tumort és minden sor egy-egy génszekvenciát jelöl. A, a progresszív tumorokra és B, az indolens tumorokra irányított vizsgálat.

4.2.2 Szövetteni minták és tissue micro array (TMA)

A vizsgálatokba a 2000 és 2013 között a PTE Urológiai Klinikán vesedaganat miatt radikális nefrektómián vagy tumor reszekción átesett, a műtét időpontjában klinikailag szervre lokalizált, a műtét után követett és ismert kórlefordulású betegeket vontuk be. Az érintettek tumorból származó, paraffinba ágyazott blokkokból, a megfelelő tumorrésztlet kiválasztása után a Manual Tissue Arrayer (MTA1, Beecher Instruments, Inc., Sun Prairie, USA) segítségével 0,6 mm átmérőjű biopsziákat vettünk, és azokat a fogadó TMA blokkokba integráltunk. Tumoronként legalább kettő, de legfeljebb öt különböző, reprezentatív területből vettünk biopsziát. Emellett minden TMA blokkba főtális és felnőtt veséből vett mintákat is elhelyeztünk a blokkok azonosítására és az antitest reakció ellenőrzésére. Egy-egy TMA blokk összesen 150 mintát tartalmazott és mintegy 50 metszet készítésére volt alkalmas.

4.2.3 Immunhisztokémia és értékelés

A TMA-ból 4 µm vastagságú metszetek készültek, amelyeket xilolban deparaffináltunk. Ezt követően a metszeteket leszálló alkohol sorban (100%, 96% és 70%) rehidráltuk és Envision FLEX wash pufferben (DAKO) öblítettük. Az antigén feltárás vagy 10 mM nátrium-citrát pufferben (pH 6,0), vagy magasabb pH-jú oldatban (Envision FLEX Target Retrieval Solution, DAKO) történt. Az endogén peroxidáz gátlására a metszeteket 10 percig az Envision FLEX Peroxidase Blocking Reagent-el (DAKO) kezeltük, majd rövid wash buffer öblítés után a metszeteket a REAL Antibody Diluent-hez (DAKO) megfelelő hígításban adott primer antitesttel szobahőmérsékleten 1 órán keresztül inkubáltuk. Ismételt rövid öblítés után az Envision FLEX/HRP (torma peroxidázzal konjugált) másodlagos antitesttel inkubáltuk. Ismételt öblítés után a metszeteket befedtük AEC (3-amino-9-etilkarbazol) szubsztrátummal (DAKO) és a reakciót mikroszkópos ellenőrzés után leállítottuk. A sejtmag és háttér festést Mayer's Hematoxylinnel (Lillie's modification) (DAKO) végeztük el és a metszeteket

Glycelgel Mounting Mediummal (DAKO) fedtük le. Pozitív kontrollként normál felnőtt vese metszeteket használtunk, negatív kontrollként elhagytuk az elsődleges antitesttel történő inkubációt.

A metszeteket Leitz Laborlux S mikroszkóppal értékeltük ki. Figyelembe vettük az immunreakció sejten belüli lokalizációját. Amennyiben ugyanazon tumor több biopsziájában eltérő volt a jelölődés, a pozitívat vettük figyelembe. A fotókat a Leitz DM RBE mikroszkópra helyezett ProgRes C14 kamerával készítettük

4.2.4 Statisztikai módszerek

A kategória típusú adatok összefüggését χ^2 -próbával vagy **FISHER** exact teszttel vizsgáltuk. A kumulatív túlélési adatokat a **KAPLAN-MEIER** módszerrel számítottuk és a csoportok közötti különbséget log-rank teszttel vizsgáltuk. A klinikai és patológiai adatok szignifikanciáját egy és többváltozós **COX** „proportional hazard regression” modellel elemeztük. A statisztikai tesztekhez, grafikus adatábrázoláshoz az SPSS szoftvercsomagot (IBM Corporation, Armonk, NY, USA; verzió: 25.0) használtuk. A $p < 0,05$ értéket tekintettük szignifikánsnak.

4.3 Eredmények

A következőkben összefoglalóan ismertetem azokat az eredményeket, amelyek elérésében részt vettem.

4.3.1 Transzmembrán protein 27 (TMEM27)

A vizsgálathoz 486 vesedaganatos beteg paraffinos blokkjaiból kiemelt és TMA-ba integrált szövethengert használtunk fel³⁸. Az immunhisztológiai vizsgálat során 356 tumorban észleltünk változó intenzitású, membránhoz kapcsolódó TMEM27 jelölést, míg 130 eset negatív volt. Összevetve a klinikai adatokkal, eredményeink azt mutatták, hogy a TMEM27 a konvencionális veserák esetében összefüggésben van a betegség kedvezőtlen kórlefolyásával,

mégpedig úgy, hogy a TMEM27 kifejeződés hiánya a tumor progresszió független rizikó-faktora. Vizsgálataink alapján azt találtuk, hogy TMEM27 negatív esetek progresszió kockázata közel háromszoros a pozitív esetekhez viszonyítva (HR: 2,95; 95% CI: 1,81-4,80; $p < 0,001$).

4.3.2 Lipopoliszacharid kötő fehérje (LBP)

Az Affymetrix array a gyulladáshoz kapcsolódó lipopoliszacharid kötő fehérje (lipopolysaccharide binding protein, LBP) fokozott expresszióját kizárólag a progressziót mutató konvencionális vesetumorokban jelezte.⁴⁴ Az immunhisztológiai vizsgálat során az LBP protein kifejeződését a főtálcis és felnőt看 vese proximális tubulus sejtjeiben észleltük. Nem kaptunk pozitív reakciót az LBP antitesttel 588 (85%) konvencionális veserákban, míg 103 (15%) tumorban különböző erősségű LBP pozitívitas volt megfigyelhető. A **KAPLAN-MEIER** analízis az LBP antitesttel pozitívan festődő tumorok esetén lényegesen rövidebb daganatspecifikus túlélést mutatott. Az egyváltozós analízis során mind a T-stádium, tumor grádus, tumor stádium és a tumor mérete is szignifikáns összefüggést mutatott az LBP immunreakció pozitívitasával (mind $p < 0,001$). Többváltozós analízis során az LBP expresszió – a nukleáris grádus mellett – független prognosztikai faktornak bizonyult daganatspecifikus túlélés tekintetében (RR = -2,37; 95% CI -1,50 – -3,73; $p < 0,001$).

4.3.3 β -catenin

Ebben a vizsgálati csoportban már a műtét idején áttétet mutató esetek is voltak, de a 427 metasztázis nélküli beteget külön is értékeltük.⁴³ Az egyváltozós analízis szerint az ismert progresszióhoz társult paraméterek, mint tumor grádus, helyi kiterjedés (T-stádium), betegség stádium, csakúgy, mint a β -catenin expressziója szignifikáns volt ($p < 0,001$). A 427

beteg adatainak többváltozós analízise után csak a T stádium ($p < 0,001$) és a β -catenin pozitivitás mutatott szignifikáns összefüggést a tumorok progressziójával. A β -catenin citoplazmatikus kifejeződése négyszeres rizikót jelentett a betegség progressziójára (RR = 4,017; 95% CI: 2,489-6,482; $p < 0,001$).

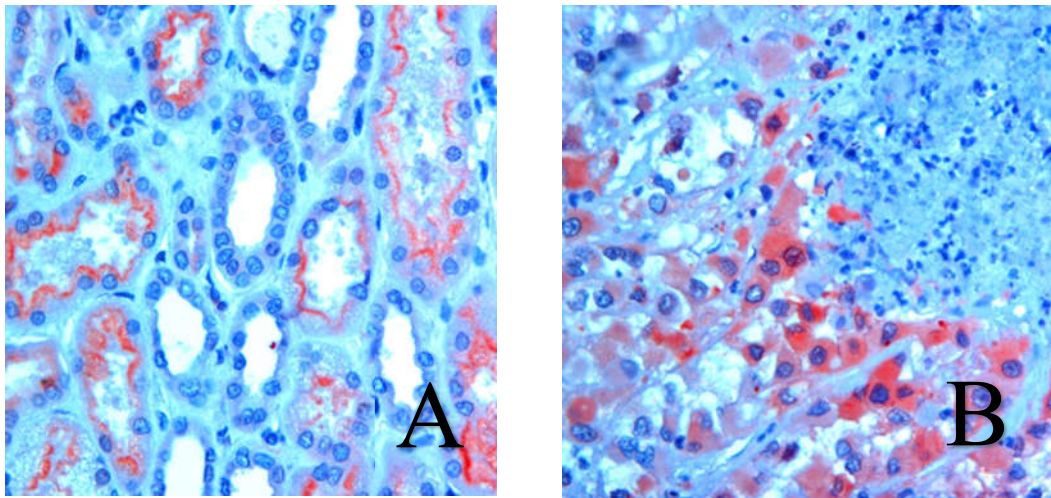
A sejtmembránhoz kötött és citoplazmában kifejezett β -cateninak különböző funkciója van. Része annak a fehérje komplexnek, amelyik a sejtek felszínén fejeződik ki és szabályozza a sejtek adhézióját. A citoplazmában kifejezett β -catenin a jelátvivő rendszeren keresztül a sejtek proliferációját irányítja.

Összefoglalva, a β -catenin citoplazmatikus expressziója rossz prognosztikai jelnek bizonyult a klinikailag szervre lokalizált esetekben. A β -catenin kiváló biomarker lehet azon vesetumoros betegek azonosítására, akiknél magas a posztoperatív tumor progresszió és a tumoros halálozás kockázata.

4.3.4 M2 makrofág kitináz (CHI3L2)

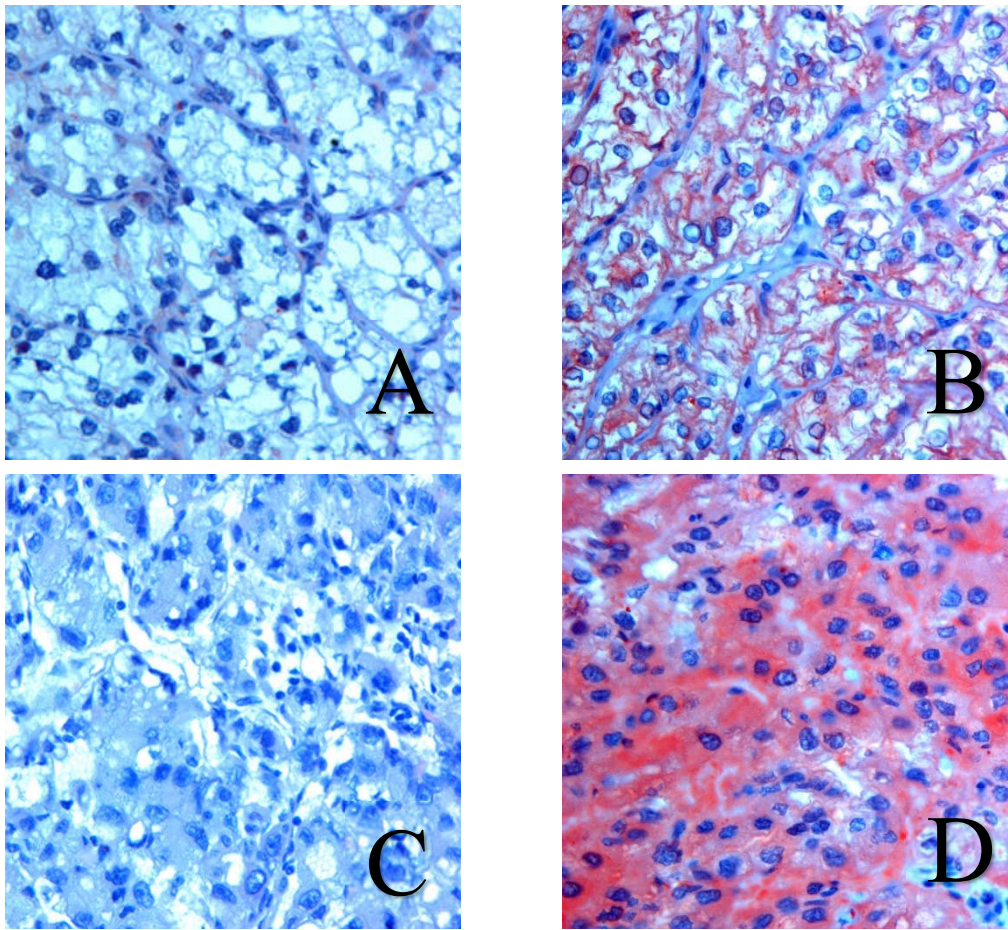
Az Affymetrix array analízis alapján a CHI3L2-t kódoló gén fokozott expressziója csak progresszív tumorokban fordult elő. Ennek igazolására egy 634 nem metasztatikus konvencionális veserákból álló csoporton elvégeztük a CHI3L2 vizsgálatát immunhisztokémiai módszerrel.⁶⁹ A csoport átlagéletkora $61,4 \pm 11,2$ (SD) év volt, a férfi/nő arány 1,41:1 volt. Száz beteg esetében (15,8%) jelentkezett áttét, vagy halt meg a vesetumor miatt az utánkövetési periódus során.

Normál vesében a CHI3L2 kizárólag a proximális tubulusok lumen felőli felszínén volt kimutatható (11. ábra A), míg citoplazmában csak gyenge festődés volt látható. A tumorok többségében (502/634) egyik mintában sem találtunk pozitív CHI3L2 immunreakciót.

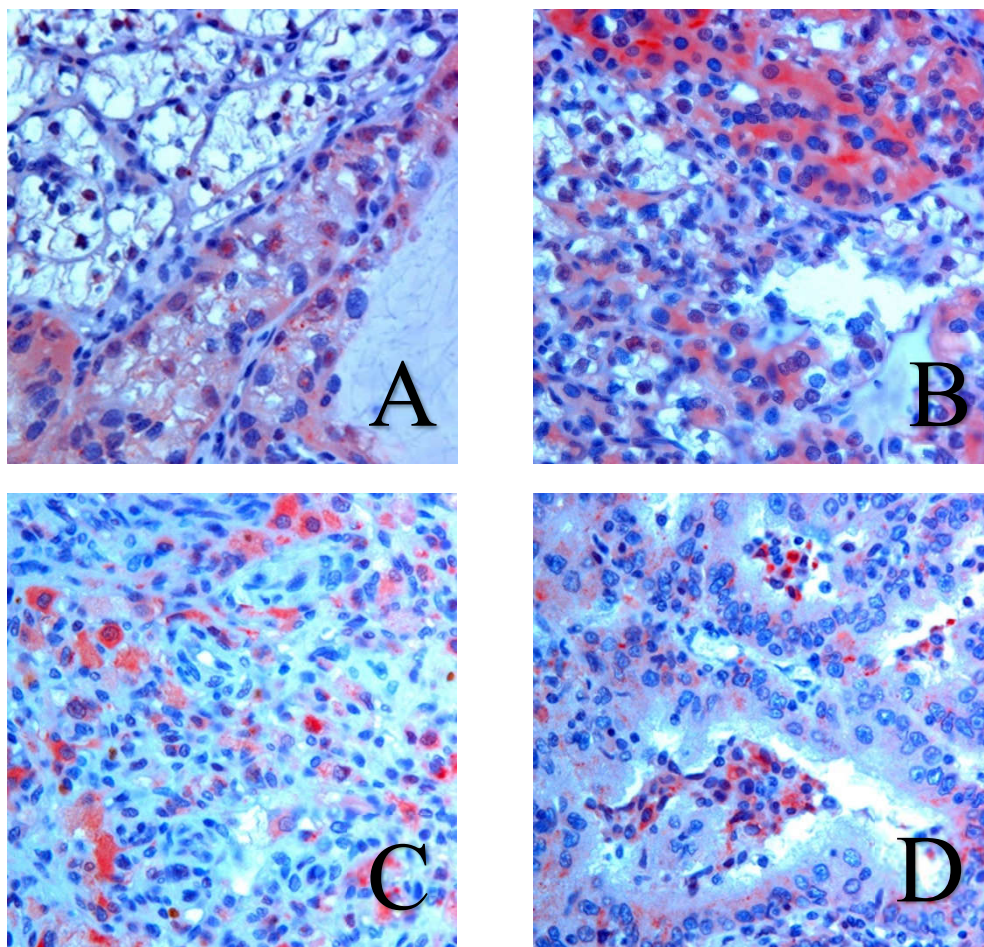


11. ábra. A. CHI3L2 felnőtt vesében csak a proximális tubulusokban fejeződik ki, a disztális tubulusok sejtjei nem mutatnak pozitív immunreakciót. B. a tumorokban előforduló körülírt nekrosis környezetében a tumorsejtek nagyfokú pozitivitást mutatnak

Mind a pozitív mind a negatív esetek közt megtalálható ún. világos sejtes tumor, ahol a citoplazmában felhalmozódott lipoproteinek a szövettani feldolgozás során kioldódtak és tumor sejtek granuláris vagy eozinofil sejtplazmával rendelkeznek (12. ábra A).



12. ábra. A, B: negatív és pozitív reakció a „világos” sejtes konvencionális veserákban
C, D: az ún. „granulársejtes” vagy „eozinofil” konvencionális veserákok között is előfordult
negatív és pozitív immunreakció.



13. ábra. Példák az intratumorális heterogenitásra és gyulladásos infiltrációra. A. Negatív és pozitív CHI3L2 reakció egy tumorok belül. B. Intenzív és kevésbé intenzív festődés ugyanazon tumor részletben. C. CHI3L2 pozitív makrofágok az intenzív gyulladásos reakciót mutató tumor strómában, D. Tubuláris szerkezetű konvencionális veserák, a CHI3L2 pozitív makrofágok elsősorban a tubulusok lumenében figyelhető meg.

Az erős, membránhoz kötött, vagy citoplazmatikus jelölődést 132 tumor (20,8%) legalább egy mintájában figyeltünk meg. Néhány esetben a kis, 0,6 mm átmérőjű biopszián belül is előfordult pozitív és negatív reakció (13. ábra „A”). A vizsgálat érdekessége, hogy a kis körülírt nekrozisok közvetlen szomszédságában a tumorsejtek rendkívül intenzív CHI3L2

immunreakciót mutattak (11. ábra „B”). A tumor-asszociált makrofágok erős jelölődést mutattak az agresszív növekedési mintázatú tumorok stromájában illetve a tubulárisan növdaganatok lumenében is (13. ábra „D”).

Paraméter	Csoport	Eset (634)	CHI3L2		Cramer V	p
			negatív (502)	pozitív (132)		
Nem	férfi	371	282	89	0,093	0,02
	nő	263	220	43		
Állapot	Tumor mentes	534	465	69	0,450	<0,001
	Progediált	100	37	63		
Tumor méret	< 4 cm	251	222	29	0,210	<0,001
	4-7 cm	251	193	58		
	> 7 cm	132	87	45		
T-stádium	pT ₁	477	405	72	0,294	<0,001
	pT ₂	87	64	23		
	pT ₃	70	33	37		
Grádus	G1	430	386	44	0,420	<0,001
	G2	158	101	57		
	G3	46	15	31		
Stádium	I	473	403	70	0,309	<0,001
	II	84	63	21		
	III*	77	36	41		

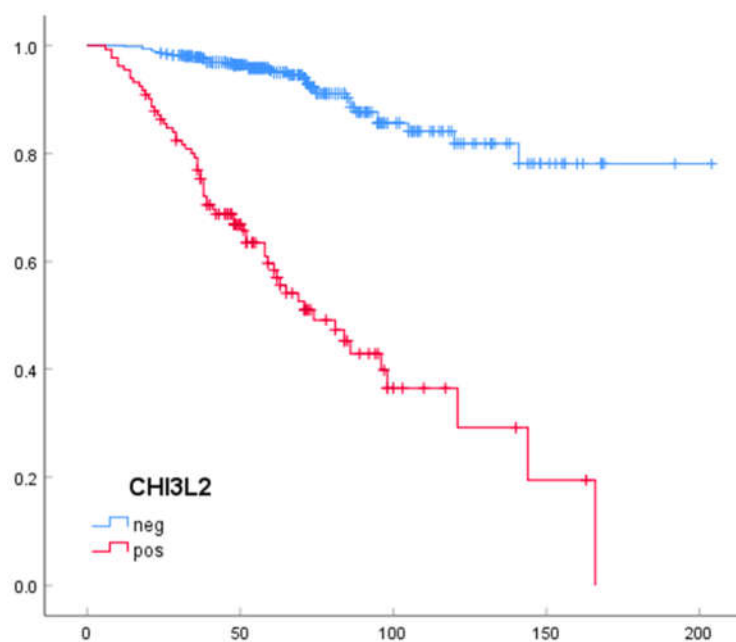
16. táblázat

A CHI3L2 kifejeződés valamint a klinikai és patológiai jellemzők összefüggése 634 konvencionális vesedaganatban. (csak *T₃N₀M₀)

A **KAPLAN-MEIER** analízis nem mutatott szignifikáns különbséget a membrán és citoplazma pozitív tumorok között. Ezért minden pozitivitást egy csoportba vettünk és a negatív esetekkel összehasonlítva vizsgáltunk.

Az immunhisztokémiai vizsgálatok és a klinikai-patológiai adatok összefüggését mutatja be a 16. táblázat. A CHI3L2 jelölődés szignifikáns összefüggést mutatott a tumor mérettel, a T-stádiummal, a tumor grádussal és a tumor progresszióval.

Jelentősen különbözött a CHI3L2 negatív és pozitív betegek progresszió mentes túlélése (PFS). Az ötéves PFS rendre 95,4% és 59,0%-nak adódott a CHI3L2 negatív és pozitív tumorok esetében (log-rank teszt: $p < 0,001$). Többváltozós analízisben a CHI3L2 pozitivitás szignifikáns összefüggést mutatott a G2 és G3 tumor grádussal. Továbbá a CHI3L2 pozitivitás a tumoros progresszió erős, független rizikófaktorának bizonyult (RR = -3,49; 95% CI: - 2,21 – -5,51).



14. ábra

A CHI3L2 negatív és pozitív betegek progressziómentes túlélésének Kaplan-Meier analízise

A **KAPLAN-MEIER** analízis igazolta a CHI3L2 expresszió prognosztikai értékét a megvizsgált 634 konvencionális vesesejtes karcinóma esetében (14. ábra). Szignifikánsan rosszabb volt

a CHI3L2 pozitív betegek öt éves progressziómentes túlélése (95,4% vs. 59,0%, $p < 0,001$; **COX-MANTEL** log-rank teszt)

4.4 Megbeszélés

A műtéttel gyógyított, szervre lokalizált veserákok egy részében a betegég recidívál helyi kiújulás vagy távoli áttétek formájában és ez gyakran a beteg halálát okozza.¹⁰ A kiújulás korai észlelése javítja a gyógyulás esélyét, de hosszú távú és intenzív ellenőrzést tesz szükségessé, mely jelentős erőforrásokat igényel.⁵⁰ Nem elhanyagolható a rendszeres képalkotó vizsgálatok sugárterhelése sem. Emiatt nagyon fontos lenne korán, már a műtét időpontjában elkülöníteni azokat a progresszió szempontjából magas kockázatú betegeket, akiknél intenzív követés szükséges azoktól, akiknél az ellenőrző vizsgálatok ritkíthatók, vagy akár el is hagyhatók. A pT₁N₀M₀ veserák esetében a jelenleg ismert klinikopatológiai rizikófaktorok nem kellően érzékenyek és specifikusak erre a feladatra.

A Pécsi Tudományegyetem Urológiai Klinikájának munkacsoportja a bemutatott kutatási módszerek alkalmazásával ígéretes eredményeket ért el a vesetumorok progressziójával összefüggő biomarkerek kutatása terén. Az ebben a munkában is megemlített TMEM27, LBP, és β -catenin jelentőségét korábban munkatársaim doktori értekezéseikben és közös közleményeinkben részletesen ismertették.^{38, 43, 44} Eredményeink alapján a CHI3L2 is értékes biomarker lehet a műtét idején szervre lokalizált, de a progresszió szempontjából magas kockázatú betegek korai azonosításában.

Annak ellenére, hogy az emlősökben nincs kitin (poli-N-glükózamid) szintézis, genomjuk több kitináz-szerű fehérje (CLP: chitinase like protein) homológot kódol. A CLP-k – így a CHI3L1 és CHI3L2 is – a glikozil-hidrolázok 18-as családjába tartoznak.⁷⁰ A CHI3L2 fehérjét, amelyet az 1-es kromoszóma rövid karján elhelyezkedő YKL-39 gén (1p13.2) kódol, elsősorban a makrofágok termelik. Két izoformája van: a domináló 50 kDa változat és a

csenkített 39 kDa. Utóbbi a C-terminálon képes kötődni a kitinhez és a kito-oligoszaharidokhoz, de azok hidolízisére már nem képes.⁶

Ismert, hogy, egyes CLP-k citokinként és növekedési faktorként viselkednek. A CHI3L1 emberi kötőszövetben erős induktora a MAPK és PI3K jelátviteli útnak. A CHI3L2 kimutatható az IL-4 és TGF- β stimulálta makrofágokban.²⁸ Egy nemrég megjelent tanulmányban humán embrionális vese (HEK293) és humán glioblasztóma (U87, U373) sejtvonalon demonstrálták, hogy a jelátvitel a MAPK útvonalon történik az extracelluláris szignál-regulált kinázok (ERK1/2) foszforilációja révén.¹ Egy emlőtumoros betegeken végzett vizsgálatban nemrégiben azt találták, hogy a CHI3L2 megnövekedett expressziója prediktív a távoli áttét és a neoadjuváns terápiára adott rossz válasz vonatkozásában.⁴⁹

Vizsgálatunkban kimutattuk, hogy a konvencionális vesesejtes rák immunhisztokémiai jelölődése a CHI3L2 antitesttel összefüggést mutat a betegség kimenetelével. Figyelemre méltó, hogy eredményeink alapján a CHI3L2 pozitív vesetumoros betegek esetében több mint háromszoros valószínűséggel lépett fel progresszió a betegség lefolyása során. A CHI3L2 immunhisztokémiai festés – elsősorban más biomarkerekkel, klinikai jellemzőkkel kombinálva – prospektív tesztelést követően, értékes eszköz lehet a műtét idején szervre lokalizált, de később progrediáló vesedaganatos betegek azonosításában.

5 Az elért eredmények összefoglalása

1. Tudományos célú adatgyűjtést végeztem a műtéttel kezelt vesedaganatos beteg kórlefo-lyásának és kórjóslatának vizsgálatához. Az adatkezelés és az adatfeldolgozás céljára kifejlesztett adatbázis alkalmazás a saját szellemi termékem és hatékony információtech-nológiai eszközöket biztosít a retrospektív és prospektív klinikai vizsgálatokhoz.
2. A laparoszkópos vesereszekció műtétechnikáját folyamatosan fejlesztettem és a külföl-dön megismert módszereket adaptáltam a hazai lehetőségekhez. Eljárásunkat bemutató műtétek, kurzusok, publikációk útján ismertettem és vendég operatórként segítettem az elsajátítását. A kidolgozott módszerünk eredményes, biztonságos és költséghatékony.
3. Bizonyítottam, hogy a klinikai T₁ daganatok esetében a veseeltávolítás szignifikánsan nagyobb vesefunkció csökkenést okoz, mint a szervmegtartó műtét. Kvantifikáltam az átlagosan elérhető eGFR nyereséget.
4. A hazai gyakorlatba elsőként vezettem be anatómiai alapú vesetumor komplexitást érté-kelő rendszert. Felhívtam a figyelmet arra, hogy a PADUA pontozás alkalmazása el-fogulatlanabbá teszi a szervmegtartás, vagy a szerv eltávolítás közötti döntést és objek-tívebbé a műtéti eredmények összehasonlítását.
5. Bevezettem és népszerűsítettem a zéró iszkémia laparoszkópos parciális nefrektómiát. Bizonyítottam, hogy a vértelenségben végzett műtéthez képest jelentősen kisebb a műtét okozta vesefunkció-veszteség.
6. Munkacsoportunk több ígéretes biomarkert azonosított, melyek összefüggést mutatnak a veserák rossz prognózisával. Munkatársaimmal igazoltam, hogy a CHI3L2 pozitivitás a konvencionális veserák progressziójának független rizikófaktora és értékes biomarker lehet a műtét idején szervre lokalizált, de a kiújulás szempontjából magas kockázatú betegek azonosításában.

Felhasznált és idézett irodalom

1. Areshkov P.O., Avdieiev S.S., Balynska O.V., LeRoith D., Kavsan V.M. *Two closely related human members of chitinase-like family, CHI3L1 and CHI3L2, activate ERK1/2 in 293 and U373 cells but have the different influence on cell proliferation.* Int. J. Biol.Sci. 2012; **8**(1):39-48.
2. Azhar R.A., Metcalfe C., Gill I.S.: *Anatomic partial nephrectomy: technique evolution.* Curr Opin Urol; 2015; **25**(2): 96-99.
3. Bagheri F. *Application of laparoscopy in upper urinary tract surgery.* PhD thesis, 2017, Pécs
4. Bagheri F., Pusztai Cs., Farkas L.M., Kallidonis P., Buzogány I., Szabó Zs., Lantos J., Imre M., Farkas N., Szántó Á. *Impact of parenchymal loss on renal function after laparoscopic partial nephrectomy under warm ischaemia.* Wold J Urol 2016; **34**(12): 1629-1634.
5. Bonverte, JV, Yang L. *Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury.* J Clin Invest. 2011; **121**(11): 4210–4221.
6. Boot R.G., Verhoek M., Donker-Koopman W.E., Strijland A. et al. *Identification of the non-lysosomal glucosylceramidase as beta-glucosidase 2.* J Biol Chem 2007; **282**: 1305-1312.
7. Böszörményi-Nagy G. *Beszámoló az urológiai fekvőbeteg-ellátásról a 2016-os adatok alapján.* Magy Urol 2017; **30**(1): 21-22.
8. Böszörményi-Nagy G. *Beszámoló az urológiai fekvőbeteg-ellátásról a 2017-es adatok alapján.* Magy Urol 2018; **31**(1): 18-22.
9. Bylund J.R., Gayheart D., Fleming T., Venkatesh R. et al. *Association of tumor size, location, RENAL, PADUA and Centraliti Index score with perioperative outcomes and postoperative renal function.* J. Urol. 2012; **188**: 1684-1689.
10. Capitano U., Montorsi F. *Renal cancer.* Lancet 2016; **387**: 894-906.
11. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chron Dis 1987; **40**(5): 373-383.
12. Chatauret N., Badet L., Barrou B. et al.: *Ischaemia-reperfusion: From cell biology to acute kidney injury.* Prog. Urol. 2014; **24**: S4-S12.
13. Clavien P.A., Barkun J., de Oliveira M.L. et al. *The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience.* Ann. Surg. 2009; 250: 187-196.
14. Clayman R.V., Kavoussi L.R., Soper N.J., Dierks S.M., Meretyk S., Darcy M.D., Roemer F.D., Pingleton E.D., Thomson P.G., Long S.R. *Laparoscopic nephrectomy: initial case report.* J. Urol. 1991; **146**: 278-282.
15. Daugherty M., Bratslavsky G. *Compared with radical nephrectomy, nephron-sparing surgery offers a long-term survival advantage in patients between the ages of 20 and 44 years with renal cell carcinomas (<4 cm): An analysis of the SEER database.* Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations 2014; **32**: 549–554.
16. Fegany A.F., Hafez K.S., Novick A.C. *Long-term results of nephron sparing surgery for localized renal cell carcinoma: 10-year followup.* J. Urol. 2000; **163**: 442-445.
17. Feng X., Zhang L., Tu W., Cang S. *Frequency, incidence and survival outcomes of clear cell renal cell carcinoma in the United States from 1973 to 2014 – A SEER-based analysis.* Medicine 2019; **98**:31 (e16684).

18. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T. et al. *Cancer incidence and mortality patterns in Europe for 40 countries and 25 major cancers*. Eur. J. Cancer. 2018; **103**: 356-387.
19. Ficarra V., Novarra G., Secco S. et al.: *Preoperative aspects and dimensions used for an anatomical (PADUA) classification of renal tumours in patients who are candidates for nephron-sparing surgery*. Eur. Urol. 2009; **56**: 786-793.
20. Franchini M., Liunbruno G.M., Lippi G. *The prognostic value of ABO blood group in cancer patients*. Blood Transfus. 2016; **14**: 434-40.
21. Gettman M.T., Blute M.L., Chow G.K., Neururer R., Bartsch G., Peschel R. *Robotic-assisted laparoscopic partial nephrectomy: technique and initial clinical experience with DaVinci robotic system*. Urology 2004; **64**: 914-918.
22. Gibon E., Courpied J.-P., Hamadouche M. *Total joint replacement and blood loss: what is the best equation?* International Orthopaedics (SICOT) 2013; **37**: 735-739.
23. Gill I.S., Eisenberg M.S., Aron M. et al. *“Zero Ischemia” Partial Nephrectomy: Novel Laparoscopic and Robotic Technique*. Eur. Urol. 2011; **59**: 128-134.
24. Gill I.S., Clayman R.V., McDougall E.M. *Advances in urological laparoscopy*. J. Urol. 1995; **154**: 1275-1294
25. Gill I.S., Desai M.M., Kaouk J.H., Meraney A.M., Murphy D.P., Sung G.T., Novick A.C. *Laparoscopic partial nephrectomy for renal tumor: duplicating open surgical techniques*. J. Urol. 2002; **167**: 469-476.
26. Gill I.S., Kavoussi L.R., Lane B.R., Blute M.L. et al. *Comparison of 1800 laparoscopic and open partial nephrectomies for single renal tumors*. J. Urol. 2007; **178**: 41-46.
27. Go A.S., Chertow G.M., Fan D., McCulloch C.E., Hsu C.-Y. *Chronic kidney disease and the risk of death, cardiovascular events, and hospitalization*. N Engl J Med 2004; **351**: 1296-1305.
28. Gratchev A., Kzhyshkowska J., Kannookadan S., Ochsenreiter M. et al. *Activation of a TGF- β -specific multistep gene expression program in mature macrophages requires glucocorticoid-mediated surface expression of TGF- β receptor II*. J Immunol 2008; **180**: 6553-6565.
29. Ho D., Imai K., King G., Stuart E. *Matching as Nonparametric Preprocessing for Reducing Model Dependence in Parametric Causal Inference*. Political Analysis 2007; **15**: 199-236.
30. Holman E., Maróti Cs., Vancsura J. *Kézzel asszisztált laparoscopos radikális nephrectomia két eset kapcsán*. Magy. Urol. 2000; **12**(2): 127-132.
31. Horváth A. Cs. *Nephrometriás score rendszerek prediktív értéke a parciális nephrectomiát követő vesefunkció-csökkenés vonatkozásában*. Szakdolgozat. Pécs, 2017.
32. Huang W.C., Levey A.S., Serio A.M., Snyder M. et al. *Chronic kidney disease after nephrectomy in patients with renal cortical tumours: a retrospective cohort study*. Lancet Oncol. 2006; **7**:735-740.
33. Hübler J., Korompay F., Mester L., Pusztai Cs., Pytel Á. *Jobb pitvarba nyúló tumor-thrombus eltávolításának szokatlan módja vesesejtes rákban*. Magy. Urol. 1997; **9**(3): 231-237.
34. Israel G.M., Bosniak M.A. *Follow-up CT of moderately complex cystic lesions of the kidney (Bosniak category IIF)* AJR 2003; **181**: 627-633.
35. Janetschek G. *Laparoscopic partial nephrectomy: how far have we gone?* Curr. Opin. Urol. 2007; **17**: 316-321
36. Janetschek G. *Nierenteilresektion – pro laparoskopisch*. Urologe 2012; **51**: 646-649.

37. Janetschek G., Daffner P., Peschel R., Bartsch G. *Laparoscopic nephron sparing surgery for small renal cell carcinoma*. J. Urol. 1998; **159**: 1152-1155
38. Jávornházy A., Farkas N., Beöthe T., Pusztai Cs., Szántó Á., Kovács Gy. *Lack of TMEM27 expression is associated with postoperative progression of clinically localized conventional renal cell carcinoma*. J Cancer Res Clin Oncol 2016; **142**(9): 1947-1953.
39. Kihira T., Shiraishi T., Yatani R., Roa I., Liu P.I. *Pathological features of renal cell carcinoma incidentally discovered at autopsy*. Acta Pathologica Japonica 1991; **41**(9): 680-684.
40. King S.C., Pollack L.A., Li J., King J.B., Master V.A. *Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high-grade disease: United States 2001 to 2010*. J Urol 2014; **191**: 1665-1670.
41. Klatte T, Ficarra V., Gratzke C. et al.: *A literature review of renal surgical anatomy and surgical strategies for partial nephrectomy*. Eur Urol 2015; **68**: 980-992.
42. Kovács Gy., Akhtar M., Beckwith B.J., Burgert P. et al. *The Heidelberg classification of renal cell tumours*. J. Pathol. 1997; **183**: 131-133.
43. Kovács Gy., Billfeldt N.K., Farkas N., Dergez T., Jávornházy A., Bányai D., Pusztai Cs., Szántó Á. *Cytoplasmic expression of β -catenin is an independent predictor of progression of conventional renal cell carcinoma: a simple immunostaining score*. Histopathology 2017; **70**(2): 273-280.
44. Kovács Gy., Péterfi L., Farkas N., Jávornházy A., Pusztai Cs., Szántó Á. *Expression of inflammatory lipopolysaccharide binding protein (LBP) predicts the progression of conventional renal cell carcinoma – a short report*. Cell Oncol 2017; **40**: 651-656.
45. Kutikov A., Uzzo R.G. *The R.E.N.A.L. nephrometry score: a comprehensive standardized system for quantitating renal tumor size, location and depth*. J. Urol. 2009; **182**: 844-853.
46. Lee H., Song B.D., Byun S.-S., Lee S.E., Hong S.K. *Impact of warm ischaemia time on postoperative renal function after partial nephrectomy for clinical T1 renal cell carcinoma: a propensity score-matched study*. BJU Int 2018; **121**: 46-52.
47. Lee J.-Y., Choi J.-W., Kim H. *Determinaton of body surface area and formulas to estimate body surface area using the alginate method*. J. Physiol. Anthropol. 2008; **27**(2): 71-82.
48. Levey A.S., Stevens L.A., Schmid C.H., Zhang Y. et al. *A new equation to estimate glomerular filtration rate*. Ann Intern Med 2009; **150**(9): 604-612.
49. Litviakov N., Tsyganov M., Larionova I., Ibragimova M., Deryusheva I., Kazantseva P., Slonimskaya E., Frolova I., Choinzonov E., Cherdyntseva N., Kzhyshkowska J. *Expression of M2 macrophage markers YKL-39 and CCL18 in breast cancer associated with the effect of neoadjuvant chemotherapy*. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 2018; **82**: 99-109.
50. Ljungberg B., Albiges L., Bensalah K., Bex A. et al. *EAU Guidelines on renal cell carcinoma (2019 March update)*. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. <https://uroweb.org/guideline/renal-cell-carcinoma/> (hozzáférés: 2019.10.01)
51. Ljungberg B., Campbell S.C., Cho H.Y., Jacqmin D., Lee J.E., Weikert S. Kiemeney L.A. *The epidemiology of renal cell cancer*. Eur Urol 2011; **60**: 615-621.
52. Longo N., Minervini A., Antonelli A., Bianchi G. et al. *Simple enucleation versus standard partial nephrectomy for clinical T1 renal masses: Perioperative outcomes based on a matched-pair comparison of 396 patients (RECORD project)*. EJSO 2014; **40**: 762-768.
53. Marconi L., Desai M.M., Ficarra V., Porpiglia F., Van Poppel H. *Renal Preservation and Partial Nephrectomy: Patient and Surgical Factors*. Eur Urol Focus. 2016; **2**(6):589-600.

54. Meunier A., Petersson A., Good L., Berlin G. *Validation of a hemoglobin dilution method for estimation of blood loss.* Vox Sanguinis 2008; **95**: 120-124.
55. Mindrup S.R., Pierre J.S., Dahmouh L., Konety B.R. *The prevalence of renal cell carcinoma diagnosed at autopsy.* BJU Int. 2005; **95**: 31-33.
56. Mottrie A., Cestari A., Buffi N., Guazzonni G., Irwin B.H., Aron M., Gill I.S. *The Motion: A robot is necessary for laparoscopic enucleation of renal masses.* Eur. Urol. 2009; **55**: 229-1232.
57. Nadler S.B., Hidalgo J.H., Bloch T. *Prediction of blood volume in normal adults.* Surgery 1962; **51**(2): 224-232.
58. Nemzeti Rákregiszter (<http://stat.nrr.hu/>; hozzáférés: 2019.10.21)
59. Novick A.C. *Nephron sparing surgery for renal cell carcinoma.* Annu. Rev. Med. 2002; **53**: 393-407.
60. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D., Benkő T., Farkas L. *Vesefunkció változás radicalis nephrectomiát illetve parenchyma kímélő műtétet követően.* Magyar Urológia 2010; **22**(3): 148.
61. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D., Benkő T., Farkas L.M. *Laparoszkópos parciális nephrectomia – A pécsi módszer* Magyar Urológia 2013; **25**(1): 12-19.
62. Pusztai Cs., Bagheri F., Jávornágy A., Bányai D., Farkas L. M. *Korai hilus ellátás bal oldali laparoszkópos radikális nephrectomia során.* Magyar Urológia 2008; **20**(2): 64-68.
63. Pusztai Cs., Bányai D., Jávornágy A., Kenyeres B., Sarlós D.P., Szántó Á. *Laparoszkópos parciális nephrectomia a technikailag komplex vesetumороk sebészi ellátásában.* Magyar Urológia 2015; **27**(4): 148-153.
64. Pusztai Cs., Benkő T., Bagheri F., Bányai D., Jávornágy A., Farkas L. M. *Possible role of the PADUA score in selecting patients with small renal mass for laparoscopic or open partial nephrectomy.* Eur Urol Suppl 2012; **11**(4): 113.
65. Pusztai Cs., Farkas L.M., Bagheri F., Pytel Á., Szántó Á. *Vesetumor miatt végzett laparoszkópos és nyitott parciális nephrectomiák összehasonlító vizsgálata* Magyar Urológia 2013; **25**(2): 49-54.
66. Pusztai Cs., Kalmár-Nagy K., Trautmann T., Farkas L. *Challenging the limits of nephron sparing surgery.* 8th European Kidney Cancer Symposium, Budapest, 2013; doi: [10.13140/RG.2.1.5114.8882](https://doi.org/10.13140/RG.2.1.5114.8882)
67. Pusztai Cs., Sarlós D.P., Horváth A.Cs., Szántó Á. *„Zéró iszkémia” laparoszkópos parciális nefrektómia.* Magyar Urológia, 2018; **30**(2): 60-64.
68. Pusztai Cs., Semjén D., Bányai D., Sarlós D.P., Farkas L.M., Szántó Á. *Laparoszkópia szerepe a vese angiomyolipomák sebészi kezelésében.* Magyar Urológia 2015; **27**(1): 2-6.
69. Pusztai Cs., Yusenkov M.V., Bányai D., Szántó Á., Kovács Gy. *M2 Macrophage Marker Chitinase 3-Like 2 (CHI3L2) associates with progression of conventional renal cell carcinoma.* Anticanc Res 2019; **39**(12): 6939-6943. doi: 10.21873/anticancerres.13915
70. Renkema G.H., Boot R.G., Au F.L., Donker-Koopman W.E. et al. *Chitotriosidase, achitinase, and the 39-kDa human cartilage glycoprotein, a chitinbinding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages.* Eur. J. Biochem 1998; **251**: 504-509.
71. Rex-Kiss B., Szabó R. *Az ABO és RH vércsoportok megoszlása Magyarország lakosságában.* Demográfia 1978; **21**(1): 109-142.
72. Robson C.J., Churchill B.M., Anderson W. *The results of radical nephrectomy for renal cell carcinoma.* J. Urol. 1969; **101**: 297-301.

73. Romano P.S., Roos L.L., Jollis J.G. *Adapting a clinical comorbidity index for use with ICD-9-CM administrative data: differing perspectives.* J Clin Epidemiol 1993; **46**(10): 1075-1079.
74. Rüdiger K.D., Güther H., Wöckel W. *Tumour frequency in autopsy cases. IV. The malignant tumours of the kidney.* Zentralbl Allg Pathol. 1975; **119**(6): 527-32.
75. Rzepecka-Woźniak E., Trzepla A., Okoń K. *Renal tumors in unselected forensic post-mortem material.* Pol. J. Pathol. 2014; **65**(3): 218-222.
76. Saad A.M., Gad M.M., Al-Husseini M.J., Ruhban I.A., Sonbol M.B., Ho T.H. *Trends in Renal-Cell Carcinoma Incidence and Mortality in the United States in the Last 2 Decades: A SEER-Based Study.* Clinical Genitourinary Cancer, 2019; **17**(1): 46-57.
77. Sarlós DP, Czétány P. *Új laparoskopos vesetumor-reszekció gyakorló modell kifejlesztése.* Magyar Urológia 2018; **30**: 8-11.
78. Scosyrev E., Messing E.M., Sylvester R., Campbell S., van Poppel H. *Renal function after nephron-sparing surgery versus radical nephrectomy: results from randomized trial EORTC 30940.* Eur. Urol. 2014; **65**: 371-377.
79. Shao N., Wang H.-K., Zhu Y., Ye D.-W. *Modification of American Joint Committee on cancer prognostic groups for renal cell carcinoma.* Cancer Medicine 2018; **7**: 5431-5438.
80. Simone G., Gill I.S., Mottrie A. et al.: *Indications, Techniques, Outcomes, and Limitations for Minimally Ischemic and Off-clamp Partial Nephrectomy: A Systematic Review of the Literature.* Eur. Urol. 2015; **68**: 632-640.
81. Subramanian A., Kuehn H., Gould J., Tamayo P., Mesirov J.P. *GSEA-P: a desktop application for Gene Set Enrichment Analysis.* Bioinformatics 2007; **23**: 3251-3253
82. Sundararajan V.S., Henderson T., Perry C., Muggivan A., Quan H., Ghali W. *New ICD-10 version of the Charlson Comorbidity Index predicted in-hospital mortality.* J Clin Epidemiol 2004, **57**: 1288-1294.
83. Thompson RH, Lane B.R., Lohse C.M. et al.: *Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy.* Eur. Urol. 2010; **58**: 340-345.
84. Thorstenson A., Harmenberg U., Lindblad P., Holmström B, Lundstam S., Ljungberg B. *Cancer characteristics and current treatments of patients with renal cell carcinoma in Sweden.* BioMed Research Int. 2015;
85. Tobert C.M., Riedinger C.B., Lane B.R. *Do we know (or just believe) that partial nephrectomy leads to better survival than radical nephrectomy for renal cancer?* World J. Urol. 2014; **32**: 573-579.
86. Van Poppel H., Da Pozzo L., Albrecht W. et al. *A Prospective Randomised EORTC Intergroup Phase 3 Study Comparing the Oncologic Outcome of Elective Nephron-Sparing Surgery and Radical Nephrectomy for Low-Stage Renal Cell Carcinoma.* Eur. Urol. 2011; **59**: 543-552.
87. Winfield H.N., Donovan J.F., Lund G.O., Kreder K.J., Stanley K.E., Brown B. P., Loening S.E., Clayman R.V. *Laparoscopic partial nephrectomy: initial experience and comparison to the open surgical approach.* J. Urol. 1995; **153**: 1409-1414.
88. Wunderlich H., Schumann S., Jantitzky V., Moravek P., Podhola M., Kosmehl H., Shubert J. *Increase of renal cell carcinoma incidence in Central Europe.* Eur Urol 1998; **33**: 538-541.

Publikációs lista

Az értekezés alapjául szolgáló, szakfolyóiratban megjelent közlemények

1. Pusztai Cs., Bagheri F., Jávornágy A., Bányai D., Farkas L. M. *Korai hilus ellátás bal oldali laparoszópos radikális nephrectomia során.* Magyar Urológia 2008; **20**(2): 64-68,
2. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D., Benkő T., Farkas L.M. *Laparoszópos parciális nephrectomia – A pécsi módszer* Magyar Urológia 2013; **25**(1):12-19.
3. Pusztai Cs., Farkas L.M., Bagheri F., Pytel Á., Szántó Á. *Vesetumor miatt végzett laparoszópos és nyitott parciális nephrectomiák összehasonlító vizsgálata* Magyar Urológia 2013; **25**(2): 49-54.
4. Pusztai Cs., Semjén D., Bányai D., Sarlós D.P., Farkas L.M., Szántó Á. *Laparoszópia szerepe a vese angiomyolipomák sebészi kezelésében* Magyar Urológia 2015; **27**(1): 2-6.
5. Pusztai Cs., Bányai D., Jávornágy A., Kenyeres B., Sarlós D.P., Szántó Á. *Laparoszópos parciális nephrectomia a technikailag komplex vesetumorok sebészi ellátásában* Magyar Urológia 2015; **27**(4): 148-153.
6. Pusztai Cs., Sarlós D.P., Horváth A.Cs., Szántó Á. *„Zéró iszkémia” laparoszópos parciális nefrektómia.* Magyar Urológia 2018; **30**(2): 60-64.
7. Bagheri F., Pusztai Cs., Farkas L.M., Kallidonis P., Buzogány I., Szabó Zs., Lantos J., Imre M., Farkas N., Szántó Á. *Impact of parenchymal loss on renal function after laparoscopic partial nephrectomy under warm ischaemia.* Wold J Urol 2016; **34**(12): 1629-1634. IF: 2,743
8. Pusztai Cs., Yusenkov M.V., Bányai D., Szántó Á., Kovács Gy. *M2 Macrophage Marker Chitinase 3-Like 2 (CHI3L2) associates with progression of conventional renal cell carcinoma.* Anticanc Res 2019; **39**(12): 6939-6943. doi: 10.21873/anticancerres.13915 IF: 1,935
9. Jávornágy A., Farkas N., Beöthe T., Pusztai Cs., Szántó Á., Kovács Gy. *Lack of TMEM27 expression is associated with postoperative progression of clinically localized conventional renal cell carcinoma.* J Cancer Res Clin Oncol 2016; **142**(9): 1947-1953. IF: 3,503
10. Kovács Gy., Billfeldt N.K., Farkas N., Dergez T., Jávornágy A., Bányai D., Pusztai Cs., Szántó Á. *Cytoplasmic expression of β -catenin is an independent predictor of progression of conventional renal cell carcinoma: a simple immunostaining score.* Histopathology 2017; **70**(2): 273-280 IF: 3,267
11. Kovács Gy., Péterfi L., Farkas N., Jávornágy A., Pusztai Cs., Szántó Á. *Expression of inflammatory lipopolysaccharide binding protein (LBP) predicts the progression of conventional renal cell carcinoma – a short report.* Cell Oncol 2017; **40**: 651-656. IF: 4,761
12. Hübler J., Korompay F., Mester L., Pusztai Cs., Pytel Á. *Jobb pitvarba nyúló tumor-thrombus eltávolításának szokatlan módja vesesejtes rákban.* Magyar Urológia 1997; **9**(3): 231-237.

Az értekezés témájában megjelent idézhető absztraktok

13. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D., Jávornágy A., Farkas L.M. *Early renal pedicle control in left sided laparoscopic radical nephrectomy.* European Urology Meetings 2008; **3**(10): 106. .
EAU 8th Central European Meeting, 24-25 October, 2008, Warsaw, Poland; Abstract No.: 106

14. Pusztai Cs., Benkő T., Bagheri F., Bányai D., Jávornházy A., Farkas L. M. *Possible role of the PADUA score in selecting patients with small renal mass for laparoscopic or open partial nephrectomy.* Eur Urol Suppl. 2012; **11**(4): 113. IF: 2,162
15. Pusztai Cs., Hübler J., Pytel Á., Korompay F. *Vesesejtes rák következményeként kialakult jobb pitvarba nyúló tumorthrombus eltávolításának kevésbé invazív módja.* Magyar Urológusok Társasága, X. kongresszusa, Debrecen 1997.okt. 16-18, Abstract No. E73
16. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L., Szántó Á., Jávornházy A. *Laparoszkóppal asszisztált nephro-ureterectomia.* Magyar Urológia 2006; **18**(3): 150.
17. Pusztai Cs., Bagheri F., Somogyi L., Székely J., Sülecz I., Farkas L. *Transmesocolicus hilus ellátás bal oldali laparoszkópos radikális nephrectomia során.* Határterületi Mikroinvazív Beavatkozások V. Konferenciája, Tihany, 2007.04.26-28. Program és absztrakt kötet p. 25.
18. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D., Benkő T., Farkas L. *Vesefunkció változás radicalis nephrectomiát illetve parenchyma kímélő műtétet követően.* Magyar Urológia 2010; **22**(3): 148.
19. Pusztai Cs., Bányai D., Bagheri F., Jávornházy A., Farkas L. *Endophyticus vesedaganatok laparoszkópos reszekciója.* Magyar Urológia 2010; **22**(3): 133.
20. Pusztai Cs., Bányai D., Jávornházy A., Bagheri F., Farkas L. *Vesefunkció-változás nyitott és laparoszkópos vesereszekciót követően.* Magyar Urológia 2011; **23**(3): 136. .
21. Pusztai Cs., Bányai D., Jávornházy A., Farkas L.: *Laparoszkópos parciális nephrectomia: az optimális módszer kisméretű vesedaganatok megoldására.* Magy. Seb. 2013; **66**(5): 288.
22. Benkő T., Pusztai Cs., Bányai D., Farkas L. *A PADUA-pontszám értéke vesetumor reszekciók tervezése során.* Magyar Urológia 2010; **22**(3): 151.
23. Bányai D., Pusztai Cs., Bagheri F., Semjén D., Farkas L. *A kórszövettani vizsgálatkor „kritikusnak” vagy „pozitívnak” véleményezett sebészi szél klinikai relevanciája parciális nephrectomiák kapcsán.* Magyar Urológia 2010; **22**(3): 151.
24. Bagheri F., Pusztai Cs., Székely J., Szabó Zs., Buzogány I., Farkas L. *Laparoscopic partial nephrectomy: Impact of resected volume on renal function outcome.* J. Endourol. 2009; **23** (Suppl. 1): A283. IF: 1,754
25. Bagheri F., Pusztai Cs., Domján Zs., Buzogány I., Farkas L. M. *Laparoscopic partial nephrectomy in warm ischaemia: Impact of parenchymal volume reduction on renal function outcome.* Eur. Urol. Suppl. 2011; **10**(2): 83. IF: 1,827
26. Bagheri F., Pusztai Cs., Szántó Á., Fábos Z., Beöthe T., Jávornházy A., Bányai D., Farkas L. *Laparoscopic nephron sparing surgery: impact of resected volume on renal function.* European Urology Meetings 2008; **3**(10): 103.
27. Pusztai Cs., Kalmár-Nagy K., Trautmann T., Farkas L. *Challenging the limits of nephron sparing surgery.* 8th European Kidney Cancer Symposium, Budapest, 2013.05.03-04.
28. Bagheri F., Pusztai Cs., Farkas L. *Laparoscopic partial nephrectomy – ischemic renal damage in relation to time evaluated by split renal function in 15 patients.* Eur. Urol. Suppl. **7**(3): 258, 2008. IF: 1,711
29. Jávornházy A., Farkas N., Beöthe T., Pusztai Cs., Szántó A., Kovács Gy. *TMEM27 expresszió: új prognosztikai faktor szerve lokalizált konvencionális típusú veserákban.* Magy. Urol. 2016;

Egyéb, folyóiratban megjelent közlemények

30. Farkas L., Baki M., Pusztai Cs. *Therapy of Gonadal Stromal Cell Testicular Tumours*. Int. Urol. Nephrol. 1995; **27**(5): 597-601.
31. Pusztai Cs. *Egy ritka kórkép diagnózisának buktatói*. Magyar Urológia 2000; **12**(3): 261-264.
32. Farkas L.M., Székely J.G., Pusztai Cs., Baki M. *High frequency of metastatic Leydig-cell testicular tumours*. Oncology 2000; **59**(2): 118-121. IF: 2,584
33. Villányi K. K., Székely J. G., Farkas L.M., Jávör É., Pusztai Cs. *Short-term changes in renal function after extracorporeal shock wave lithotripsy*. J. Urol. 2001; **166**(1): 222-224. IF: 3,19
34. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L.: *Laparoszkópos retroperitonealis lymphadenektomia klinikai I. stádiumú nem-seminoma típusú csírasejtes heredaganat esetén: egy év tapasztalatai*. Magyar Urológia 2007; **19**(2): 30-40.
35. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L. *Laparoszkópos retroperitonealis lymphadenektomia – korai tapasztalatok*. Magyar Urológia 2008; **20**(2): 69-75.
36. Pusztai Cs., Farkas L.M. *A heredaganatos betegek ellátása*. Magyar Urológia 2009; **21**:. (Irányelvek)
37. Bagheri F., Pusztai Cs., Szántó Á., Holman E., Beöthe T., Bányai D., Farkas L. M. *Laparoscopic repair of circumcaval ureter: one-year follow-up of three patients and literature review*. Urology 2009; **74**:148-153. IF: 2,365
38. Semjén D., Farkas A., Kálmán E., Kaszás B., Kovács Á., Pusztai Cs., Szuhay K., Tornóczky T. *More cases of benign testicular teratomas are detected in adults than in children. A clinicopathological study of 543 testicular germ cell tumor cases*. Pathol. Oncol. Res. 2017; **23**(3): 513-517. IF: 1,935
39. Villányi K., Farkas L., Pusztai Cs., Székely J. *Long-Term Effects of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Pediatric Population*. J. Endourol. 2009; **23** (Suppl. 1): A33. IF: 1,754

Egyéb, nyomtatásban megjelent, idézhető absztraktok

40. Pusztai Cs., Villányi K., Farkas L., Székely J. *In situ ultrasound guided SWL of ureteral stones: impact of stone size on the efficacy*. J. Endourol. 1999; **13** (Suppl. 1), A51. IF: 1,02
41. Pusztai Cs., Villányi K., Farkas L., Buzogány I. *In situ ultrasound guided SWL of ureteral stones: impact of stone position on the efficacy*. J. Endourol. 1999; **13** (Suppl. 1), A52. IF: 1,02
42. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L. *Management of Clinical Stage I NSGCT based on Pathological Stage – Role of Laparoscopic Retroperitoneal Lymph Node Dissection*. Urology 2008; **72**(Suppl. 5A): S101.. IF: 2,242
43. Pusztai Cs., Bagheri F., Farkas L. *Laparoscopic retroperitoneal lymph node dissection in the management of clinical stage I NSGCT*. Eur. Urol. Meetings 2006; **1**: 59.
44. Pusztai Cs., Buzogány I., Székely J., Götz F. *Az ureterkövek „in situ” ultrahang célzású ESWL kezelésével szerzett tapasztalataink*. Magyar Urológusok Társasága, IX. kongresszusa, Budapest 1994. október 13-15. Absztrakt No.: 167 oldal: 104
45. Pusztai Cs. *Érfejlődési variációk és érsérülések a retroperitoneum laparoszkópos műtétei során*. Magyar Urológia 2011; **23**(3): 141.

46. Pusztai Cs., Jávornázy A., Bányai D., Farkas L.: *Urológiai laparoszópos beavatkozások során fellépő szövődmények ellátása*. *Magy. Seb.* 2013; **66**(5): 292.
47. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D. *Laparoszópos pyelon plasztika – műtéti technika és eredmények*. *Magyar Urológia* 2009; **21**(3): 130.
48. Bagheri F., Domján Zs, Buzogány I, Pusztai Cs., Farkas L. *Laparoscopic dismembered pyeloplasty: tips and tricks*. *Eur. Urol. Suppl.* 2011; **10**(2): 348. IF: 1,827
49. Pytel Á., Pusztai Cs., Schmidt E., Zámbo K., Farkas L. *Isotope guided dynamic sentinel node biopsy (DSNB) in low and medium risk penile cancer*. *Eur. Urol. Suppl.* 2008; **7**(3): 111. IF: 1,711
50. Székely J.G., Farkas L.M., Villányi K.K., Pusztai Cs., Beöthe T.Zs. *Possibilities to improve the effectivity of endopyelotomy*. *J Endourol* 1998; **12** (Suppl.): 132. IF: 0,998
51. Bagheri F., Holman E., Szántó Á., Pusztai Cs., Farkas L. *Laparoscopic repair of retrocaval ureter: our experience and literature review*. *J Endourol.* 2007; **21** (Suppl. 1), A178-A179. IF: 1,536
52. Székely J., Bagheri F., Villányi K., Pusztai Cs., Szántó Á., Beöthe T., Farkas L. *Percutaneous nephropexy with U-tube nephrostomy: long-term follow up of an alternative technique for treatment of symptomatic nephroptosis*. *Urology* 2006; **68** (Suppl. 5A): 227. IF: 2.7
53. Bagheri F., Szántó Á., Pusztai Cs., Holman E., Farkas L. *Laparoscopic treatment of retrocaval ureter: our experience and literature review*. *Urology* 2006. **68** (Suppl. 5A): 210. IF: 2.7
54. Villányi K., Pusztai Cs., Székely J., Farkas L. *Combined treatment of uric acid containing upper tract urinary stones*. *J. Endourol.* 2000; **14** (Suppl. 1), A82. IF: 1,112
55. Villányi K.K., Pusztai Cs., Székely J.G., Farkas L.M. *SWL in children: efficacy and long-term follow-up*. *J. Endourol.* 2005; **19** (Suppl. 1), A104. IF: 1,552
56. Bányai D., Pusztai Cs., Koppán M., Farkas L.: *Mélyen infiltráló endometriosis Urétert és/vagy hólyagot infiltráló endometriózis laparoszópos kezelési lehetőségei*. *Magy. Seb.* 2013; **66**(5): 293.
57. Jávornázy A., Pusztai Cs., Bányai D., Farkas L.: *Laparoszópos ureterocutaneostomia*. *Magy. Seb.* 2013; **66**(5): 286.
58. Balló A., Pusztai Cs., Bányai D., Farkas L.: *Laparoszópos nephropexia – módszer és eredmények*. *Magy. Seb.* 2013; **66**(5): 289.

Szakdolgozat

Horváth A. Cs. *Nephrometriás score rendszerek prediktív értéke a parciális nephrectomiát követő vesefunkció-csökkenés vonatkozásában*. Szakdolgozat. Pécs, 2017. (OTDK I. helyezett)

Könyvrészletek

Pusztai Cs. Az antibiotikum kezelés elvei és jellegzetességei az urológiai gyakorlatban. in Hübler J. (szerk.) Családorvosi Vademecum – Urológia. Pécsi Tudományegyetem Továbbképző Központ, 1994; ISSN 1418-0847; ISBN 963 7178 12 0 pp. 91-118.

Géczi L., Pusztai Cs., Semjén D., Riesz P., Szántó Á. Heredaganatok. in Nyirády P. (szerk.) Urológia, Semmelweis kiadó, Budapest, 2019. pp. 296-309. ISBN 978-963-331-490-6

Szűcs M., Pusztai Cs., Szántó Á. Testicular tumours. in Nyirády P. (ed.) Textbook of Urology, Semmelweis kiadó, Budapest, 2016. pp. 101-105. ISBN 978-963-331-388-6

Impakt faktorok

A disszertáció témájához kapcsolódó, első szerzős publikációk impakt faktora absztraktok nélkül:	1,935
A disszertáció témájához kapcsolódó, folyóiratban megjelent közlemények összesített impakt faktora:	16,209
Első szerzős impakt faktor, absztraktokkal:	8,379
Összes impakt faktor, absztraktok nélkül	26,283
Összes impakt faktor, absztraktokkal	53,909

Köszönetnyilvánítás

Mindenekelőtt hálával tartozom Farkas László professzor úrnak, aki a tudományos pályámon elindított, támogatott és lehetőséget biztosított számomra a laparoszkópia megtanulására.

Köszönöm Kovács Gyula professzor úrnak, hogy megismertetett a molekuláris patológiai kutatás szépségeivel, és értékes útmutatásaival, tapasztalatával, biztatásával, segítőkész munkájával támogatott a kitűzött céljaim elérésében.

Szántó Árpád docens úr, az Urológiai Klinika igazgatója lehetővé tette számomra a megkezdett munka folytatását és kiteljesedését. Villányi Kinga főorvosnő értékes segítséget nyújtott a tudományos publikációk elkészítésében és kritikus lektorálásával, tanácsaival segített a helyes irány megtalálásában.

A munkában szereplő betegcsoport gyógyításában az Urológiai Klinika számos dolgozója részt vett, így valamilyen szinten jelen munkának is részesei. Külön említést érdemel Nagyné Szentai Viktória, aki a vesedaganatos betegek gondozása és utánkötése és Hargitainé Óbert Erzsébet, aki a műtétek során végzett áldozatos segítségével járult hozzá a kutatómunkámhoz.

A jelen disszertációban is ismertetett biomarker kutatás nem jöhetett volna létre a Heidelbergi Egyetem Molekuláris Onkológiai Labor munkatársainak előzetes munkája és a Pécsi Tudományegyetem Patológiai Intézete dolgozóinak közreműködése nélkül.

Végül köszönöm páromnak, Mártinak szeretetét, türelmét és támogatását.

Az értekezést Szüleimnek és Gyermekeimnek ajánlom.

M2 Macrophage Marker Chitinase 3-Like 2 (CHI3L2) Associates With Progression of Conventional Renal Cell Carcinoma

CSABA PUSZTAI¹, MARIA V. YUSENKO¹, DANIEL BANYAI¹, ARPAD SZANTO¹ and GYULA KOVACS^{1,2}

¹Department of Urology, Medical School, University of Pecs, Pecs, Hungary;

²Department of Biochemistry, University of Muenster, Muenster, Germany;

³Medical Faculty, Ruprecht-Karls-University, Heidelberg, Germany

Abstract. *Background/Aim:* In spite of early detection, approximately 15% of the small renal cell carcinomas (RCC) will develop metastasis within 5 years follow-up. The aim of this study was to identify new biomarkers to estimate the postoperative relapse of the most common conventional RCC. *Patients and Methods:* Tissue multi arrays of conventional RCC without metastasis at the time of operation from a cohort of 634 patients were analysed by immunohistochemistry for expression of the chitinase 3-like protein 2 (CHI3L2). Cancer specific survival of patients was estimated with Kaplan–Meier analysis, univariate and multivariate Cox regression models. *Results:* Kaplan–Meier analysis estimated a shorter cancer-free survival for patients with CHI3L2 positive tumors. In multivariate analysis, the CHI3L2 positivity associated with a 3.5 times higher risk for tumor relapse ($p < 0.001$). *Conclusion:* Expression of CHI3L2 in tumor cells of conventional RCC define a group of patients at high risk for postoperative progression.

The widespread use of imaging techniques in routine diagnosis results in detection of a growing number of renal cell carcinomas (RCCs) confined to the kidney (1, 2). However, in spite of the early detection, approximately 10-15% of the small RCCs operated with curative intent will develop metastasis within 5 years follow-up. Therapies targeting VEGF and mTOR pathways or recently used biologic and immunomodulatory therapies can prolong the life of patients

Correspondence to: Gyula Kovacs, Department of Urology, Medical School, University of Pecs, Munkacsy M. u. 2, H-7621 Pecs, Hungary. Tel: +36 72507334, Fax: +36 72242374, e-mail: g.kovacs@gmx.de, gyula.kovacs@urz.uni-heidelberg.de
ORCID: 0000-0003-2890-3781

Key Words: Conventional renal cell carcinoma, tissue microarray, CHI3L2, immunohistochemistry, postoperative tumor relapse.

having metastatic disease. Therefore, there is a need for biomarkers to estimate postoperative tumor relapse. The close follow-up of these patients enhances the chance to detect metastasis as early as possible and start targeted therapy.

By applying global gene expression analysis using the Affymetrix array we have identified increased expression of several genes including chitinase 3-like protein 2 (CHI3L2), in most commonconventional RCCs with rapid progression leading to death of patients within 3 years after operation. The CHI3L2 expression was first demonstrated in chondrocytes and synoviocytes and CHI3L2 is recognized as a specific biomarker of progression of osteoarthritis (3, 4). There is a well documented correlation between expression of another chitinase (CHI3L1) and tumor progression (5-9). However, no data are available on the possible correlation between CHI3L2 expression and biological behaviour of conventional RCC.

The aim of this study was to analyse the expression of CHI3L2 in a cohort of conventional RCCs confined to the kidney at the time of operation and estimate the predictive value of its expression for postoperative tumor relapse. To achieve our goal, 634 clinically localized conventional RCCs at the time of operation were subjected to CHI3L2 immunohistochemistry.

Patients and Methods

Affymetrix array analysis. For gene expression analysis we used RNA isolated from 12 conventional RCCs leading to death of patients within 3 years of follow up and from another 12 tumours without progression during 8 years follow up. Gene expression analysis was carried out using the Affymetrix Human Genome U133 Plus 2.0 array as described earlier (10). Differentially expressed genes were identified by using the Gene Set Enrichment Analysis (11). Data of the expression profile have been deposited in the NCBI Gene Expression Omnibus under the accession number GSE11151.

Clinical data and tissue samples. A total of 634 patients who underwent radical or partial nephrectomy for conventional RCC between 2000 and 2013 at the Department of Urology, University

of Pecs, Hungary were enrolled in this study. None of the patients had detectable metastatic disease at the time of operation. Data on regular follow-up, tumor relapse and tumor specific death were obtained from the Renal Tumor Registry of the Department of Urology. Follow-up was defined as the time from operation until the last recorded examination or cancer specific death. Patients who died from disease other than RCC were excluded from this study. Preoperative clinical staging included abdominal and chest computed tomography scans (CT). Bone scans and brain CT scans were performed only when indicated by clinical signs. The presence of nodal involvement was confirmed by histology, whereas distant metastases by radiographic examination. Patients were followed up every 6 months during the postoperative period, by abdominal ultrasound and measurement of serum creatinine and eGFR, and yearly by CT.

The histological diagnosis and TNM classification were reevaluated by a genitourinary pathologist (GK) according to the Heidelberg and TNM classification systems by applying a 3 scaled tumor grading system (12, 13). The collection and use of all tissue samples for this study was approved by the Ethics Committee of the University Pecs, Hungary (No. 5343/2014)

Tissue microarray (TMA) and immunohistochemistry. Representative tumor areas were marked in H&E stained slides of conventional RCCs. Two to five biopsies were obtained from each tumor, corresponding to areas of different morphology and/or tumor grade. TMA was constructed by one of the authors (GK) using a Manual Tissue Arrayer (MTA1, Beecher Instruments, Inc., Sun Prairie, WI, USA) and 0.6 mm core biopsies.

Normal adult kidneys and TMAs containing conventional RCCs were used for immunohistochemistry. After dewaxing and rehydration, the 4-µm thick sections were subjected to heat-induced epitope retrieval in citrate buffer, pH 6.0 in 2100-Retriever (Pick-Cell Laboratories, Amsterdam, The Netherlands). We used the EnVision FLEX System (DAKO, Glostrup, Denmark) for immunohistochemistry. Endogenous peroxidase was blocked with the Peroxydase-Blocking Reagent (DAKO) for 10 min at room temperature. The slides were incubated for 1 hour at room temperature with polyclonal rabbit anti-CHI3L2 antibody raised against the amino acids 27-374 of the CHI3L2 protein (Cat. Number PA5-21548, ThermoFisher Scientific, Budapest, Hungary) at 1:200 dilution. HRP conjugated secondary antibody (DAKO) was applied for 20 min and color was developed using the AEC substrate (DAKO). Tissue sections were counterstained with Mayer's haematoxylin (DAKO). Normal adult kidney included in the TMA was used as positive control. For the negative control, the primary antibody was omitted. The result was scored as membranous, cytoplasmic or negative staining. As more than 90% of tumor cells were positive at least in one of the core biopsies, no counting of positive cells was necessary. In cases with different staining in multiple biopsies from the same tumor, the positive staining was taken into account.

Statistical analysis. Correlations between categorical variables were estimated with Fisher's exact test. Estimates of the cumulative survival distributions were calculated by the Kaplan–Meier method, and the differences between the groups were compared using the log-rank test. The significance of clinical-pathological variables was evaluated using the univariate and multivariate Cox proportional hazard regression model. Analysis was performed using IBM SPSS

Table I. Association of CHI3L2 expression with clinical and pathological parameters (n=634).

	Nr. of cases (634)	CHI3L2 expression		p-Value
		Negative (502)	Positive (132)	
Gender				0.020
Male	371	282	89	
Female	263	220	43	
Status				<0.001
AWOD	534	465	69	
PTP	100	37	63	
Tumor size				<0.001
< 4 cm	251	222	29	
4-7 cm	251	193	58	
> 7 cm	132	87	44	
T-Stage				<0.001
pT1	477	405	72	
pT2	87	64	23	
pT3	70	33	37	
Tumor grade				<0.001
G1	430	386	44	
G2	158	101	57	
G3	46	15	31	
Tumor stage				<0.001
I	473	403	70	
II	84	63	21	
III	77	36	41	

AWOD: Alive without disease; PTP: postoperative tumor progression.

Statistics v.25 for Windows (Inc. Chicago IL, USA). p-Value <0.05 was considered as the limit of statistical significance.

Results

Patients. A total of 634 patients diagnosed with conventional RCC confined to the kidney were included in the study. The mean age of patients was 61.4±11.2 and 371 (58%) of the patients were male and 263 (42%) female. The mean follow-up time of patients was 73.53±4.6 months. During the follow-up 100 (16%) patients developed metastasis or died due to metastatic cancer. The pertinent clinical and pathological parameters are shown in Table I.

Expression of CHI3L2 in conventional RCC. Global gene expression analysis revealed an upregulation of CHI3L2 RNA exclusively in conventional RCC with rapid progression (Figure 1A). Immunohistochemical analysis detected CHI3L2 expression exclusively in proximal tubular cells of normal adult kidney. A strong membrane attenuated expression of CHI3L2 was seen at the luminal surface of the tubular cells whereas cytoplasm displayed no or only weak expression

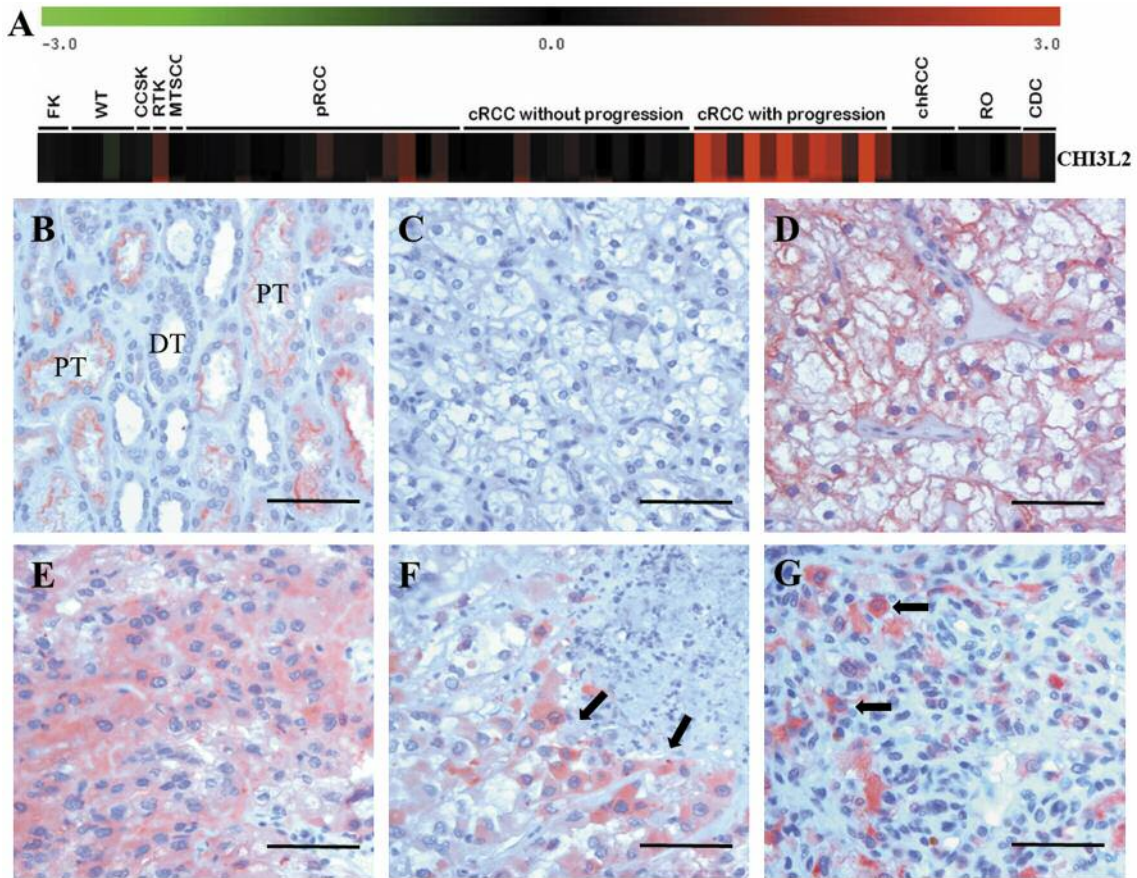


Figure 1. Expression of CHI3L2 protein in conventional RCC. A) Global gene expression analysis revealed a preferential expression of CHI3L2 in rapidly progressing conventional RCC. B) Expression of CHI3L2 at the luminal membrane of proximal tubular cells (PT-proximal tubules, DT-distal tubules). C) Negative reaction with CHI3L2 antibody. D) Strong membrane attenuated expression in “clear cell” conventional RCCs. E) Diffuse cytoplasmic expression of CHI3L2 protein. F) Strong CHI3L2 protein expression in tumor cells around a small necrotic area (arrows). G) CHI3L2 positive cells within a tumor stroma (arrows). Scale bar: 50 μ m.

(Figure 1B). The vast majority of conventional RCC (502 of 634) were negative for CHI3L2 immunoreaction in each core biopsy (Figure 1C). Among the negative tumors both “clear cell” as well as “granular cell” conventional RCC were observed. A strong membrane attenuated and submembranous expression or cytoplasmic expression of CHI3L2 protein was seen in at least one of the core biopsies of 132 tumors (Figure 1D and E). Of interest, we observed strong CHI3L2 immunoreaction in tumor cells surrounding small necrotic tumor areas (Figure 1F). Tumor associated macrophages displayed strong CHI3L2 staining in the inflammatory stroma of aggressive growing tumors (Figure 1G).

Expression of CHI3L2 correlates with progression of conventional RCC. First, we evaluated the results of immunohistochemistry by Kaplan–Meier analysis according to negative, membranous and cytoplasmic positive cases and

found no significant difference between membranous and cytoplasmic expression. Therefore, we analysed both cytoplasmic and membrane attenuated expression together as positive. The association between CHI3L2 protein expression and clinical and pathological parameters is summarized in Table I. Expression of CHI3L2 showed a significant correlation with tumor relapse, size, grade and T classification. The Kaplan–Meier survival analysis using the log-rank test indicated a short disease-free survival for patients with CHI3L2 positive tumors (Figure 2). The 5-year survival rate for the CHI3L2 positive and negative group was 59.0% and 95.4%, respectively. Univariate analysis showed a significant association between size, T-classification, grade, and stage of tumors with CHI3L2 expression. Multivariate analysis was also performed to assess the independent prognostic value of CHI3L2 expression in relation to known clinicopathological prognostic variables. Positive CHI3L2

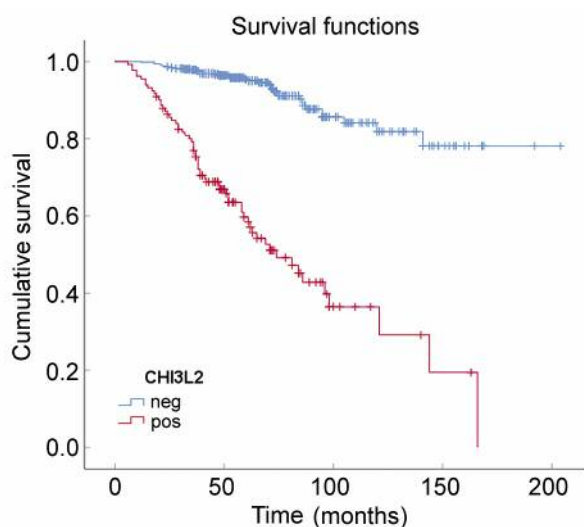


Figure 2. Kaplan–Meier estimates confirm the significant prognostic value of CHI3L2 expression in 634 patients with conventional RCC. The 5-year tumor-free survival rate for the CHI3L2 positive and negative group were 59.0% and 95.4%, respectively (Log rank (Mantel-Cox), $p < 0.001$).

expression showed a significant association with tumor grade (G2 and G3, $p = 0.004$, $p = 0.003$, respectively). The correlation between CHI3L2 positivity and postoperative relapse was statistically significant, marking a group of patients with more than 3 times higher risk for metastatic disease (RR = 3.49; 95% CI = 2.21–5.51; $p < 0.001$).

Discussion

In this study, detected cell membrane attenuated or cytoplasmic expression of CHI3L2 protein in 132 out of 634 conventional RCC confined to the kidney at the time of operation. Kaplan–Meier analysis and Cox proportional regression model revealed a significant correlation between CHI3L2 expression in tumor cells and postoperative tumor relapse. Multivariate analysis indicated that the expression of CHI3L2 by tumor cells was a significant independent factor of conventional RCC progression. Therefore, CHI3L2 is a valuable biomarker to stratify patients with conventional RCC into low- and high-risk categories.

The chitinase-like proteins belong to the glycoside hydrolase 18 family and exist in two isoforms, a major 50 kDa and a truncated 39 kDa isoform (14). The C-terminal domain of the truncated 39 kDa isoform has the capacity to bind to chitin, whereas the 50 kDa form is secreted by macrophages (15). The CHI3L2 binds to chytooligo-sacharides but it has lost the ability to hydrolyse them (16). CHI3L2 mRNA has been detected in lung, heart, and glioblastoma, but not in brain, spleen, or pancreas (3, 17). CHI3L2 is also expressed in macrophages stimulated by IL-4 and TGF β (18).

A recent study on human embryonic kidney cells (HEK293) and human glioblastoma (U87 MG) cells has shown that CHI3L2 signal transduction was regulated through the phosphorylation of ERK1/ERK2 kinases (19). CHI3L2 has been reported to enhance cell proliferation, colony formation and type II collagen expression at least in mouse chondrogenic ATDC5 cells (20). Recently, CHI3L2 has been identified as a pro-angiogenic and monocyte recruiting factor, and its elevated expression has been shown to be predictive for increased risk of distant metastases and poor response to neoadjuvant therapy of breast cancer (21). CHI3L2 has the ability to induce the migration of monocytes (22). The absence of clinical response to the therapy is associated with the presence of the M2 positive macrophage phenotype (22). Macrophages secrete chitinase like proteins including CHI3L2 (9). Recruitment of monocytes into tumor stroma is a critical process in all steps of tumor progression and may modulate the response to therapy (23, 24). In our study, expression of CHI3L2 was detected not only in the tumor cells but also in macrophages recruited to the tumor stroma.

An elevated level of expression and secretion of another chitinase 3-like protein 1, CHI3L1 (YKL-40) has already been correlated with poor outcome and short disease free survival of glioblastoma, breast, colorectal, lung, prostate, bladder, stomach and endometrial cancers (5–9). We showed, in this study, that positive immunostaining with CHI3L2 antibody is significantly associated with conventional RCC progression. We suggest that CHI3L2 expression can be used to identify a subset of conventional RCC with high-risk of disease progression and to optimize active surveillance and timely adjuvant therapy.

Conflicts of Interest

Authors have no conflicts of interest to declare.

Authors' Contributions

CP and GK designed the research study, GK constructed the TMA, CP and DB performed the immunohistochemistry, CP and MVY analysed the data. CP and GK wrote the manuscript, AS reviewed the manuscript.

Acknowledgements

This work was supported by a grant of the Medical Faculty, University of Pecs, Hungary (PTE-AOK-KA-2018/16). The Authors would like to thank Ms. Zsuzsanna Halas and Ms. Barbara Kanyo for their excellent technical assistance.

References

- 1 Levi F, Ferlay J, Galeone C, Lucchini F, Negri E, Boyle P and La Vecchia C: The changing pattern of kidney cancer incidence and mortality in Europe. *BJU Int* 101: 949–958, 2008. PMID: 18241251. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2008.07451.x

- 2 Chow WH, Dong LM and Devesa SS: Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol* 7: 245-257, 2010. PMID: 20448658. DOI: 10.1038/nrurol.2010.46
- 3 Hu B, Trinh K, Figueira WF and Price PA: Isolation and sequence of a novel human chondrocyte protein related to mammalian members of the chitinase protein family *J Biol Chem* 271: 19415-19420, 1996. PMID: 8702629. DOI: 10.1074/jbc.271.32.19415
- 4 Steck E, Breit S, Breusch SJ, Axt M and Richter W: Enhanced expression of the human chitinase 3-like 2 gene (YKL-39) but not chitinase 3-like 1 gene (YKL-40) in osteoarthritic cartilage. *Biochem Biophys Res Commun* 299: 109-115, 2002. PMID: 12435396. DOI: 10.1016/s0006-291x(02)02585-8
- 5 Cintin C, Johansen JS, Christensen IJ, Price PA, Sørensen S and Nielsen HJ: High serum YKL-40 level after surgery for colorectal carcinoma is related to short survival. *Cancer* 95: 267-274, 2002. PMID: 12124825. DOI: 10.1002/cncr.10644
- 6 Johansen JS, Drivsholm L, Price PA and Christensen IJ: High serum YKL-40 level in patient with small cell lung cancer is related to early death. *Lung Cancer* 46: 333-340, 2004. PMID: 15541818. DOI: 10.1016/j.lungcan.2004.05.010
- 7 Thorn AP, Daugaard S, Christensen LH, Christensen IJ and Petersen MM: YKL-40 protein in osteosarcoma tumor tissue. *Apmis* 124: 453-461, 2016. PMID: 26988273. DOI: 10.1111/apm.12524
- 8 Bi J, Lau SH, Lv ZL, Xie D, Li W, Lai YR, Lai YR, Zhong JM, Wu HQ, Su Q, He YL, Zhan WH, Wen JM and Guan XY: Overexpression of YKL-40 is an independent prognostic marker in gastric cancer. *Hum Pathol* 40: 1790-1797, 2009. PMID: 19765801. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.07.005
- 9 Kzhyshkowska J, Yin S, Liu T, Riabov V and Mitrofanova I: Role of chitinase-like proteins in cancer. *Biol Chem* 397: 231-247, 2016. PMID: 26733160. DOI: 10.1515/hsz-2015-0269
- 10 Paret C, Schön Z, Szponar A and Kovacs G: Inflammatory protein serum amyloid A1 marks a subset of conventional renal cell carcinomas with fatal outcome. *Eur Urol* 57: 859-866, 2009. PMID: 19747761. DOI: 10.1016/j.eururo.2009.08.014
- 11 Subramanian A, Kuehn H, Gould J, Tarnayo P and Mesirov JP: GSEA-P: a desktop application for Gene Set Enrichment Analysis. *Bioinformatics* 23: 3251-3253, 2007. PMID: 17644558. DOI: 10.1093/bioinformatics/btm369
- 12 Kovacs G, Akhtar M, Beckwith BJ, Bugert P, Cooper CS, Delahunt B, Eble JN, Fleming S, Ljungberg B, Medeiros LJ, Moch H, Reuter V, Ritz E, Roos G, Schmidt D, Srigley JR, Störkel S, van den Berg E and Zbar B: The Heidelberg classification of renal cell tumours. *J Pathol* 183: 131-133, 1997. PMID: 9390023. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9896(199710)183:2<131::AID-PATH931>3.0.CO;2-G
- 13 Brierly J, Gospodarowicz MK and Wittekind C (eds.). *TNM Classification of Malignant tumours*. John Wiley and Sons, 2017.
- 14 Renkema GH, Boot RG, Au FL, Donker-Koopman WE, Strijland A, Muijsers AO, Hrebicek M and Aerts JM: Chitotriosidase, a chitinase, and the 39-kDa human cartilage glycoprotein, a chitin-binding lectin, are homologues of family 18 glycosyl hydrolases secreted by human macrophages. *Eur J Biochem* 251: 504-509, 1998. PMID: 9492324. DOI: 10.1046/j.1432-1327.1998.2510504.x
- 15 Boot RG, Verhoek M, Donker-Koopman WE, Strijland A, van Merle J, Overkleef HS, Wennekes T and Aerts JM: Identification of the non-lysosomal glucosylceramidase as beta-glucosidase 2. *J Biol Chem* 282: 1305-1312, 2007. PMID: 17105727. DOI: 10.1074/jbc.M610544200
- 16 Schimpl M, Rush CL, Betou M, Eggleston IM, Recklies AD and Van Alten DMF: Human YKL-39 is a pseudo-chitinase with retained chitooligosaccharide-binding properties. *Biochem J* 446: 149-157, 2012. PMID: 22742450. DOI: 10.1042/BJ20120377
- 17 Kavsan V, Dmitrenko V, Boyko O, Filonenko V, Avdeev S, Areshkov P, Marusyk A, Malisheva A, Rozumenko V and Zozuliya M: Overexpression of YKL-39 gene in glial brain tumors. *Sch Res Exch* 2008: 814849, 2008. DOI: 10.3814/2008/814849
- 18 Gratchev A, Kzhyshkowska J, Kannookadan S, Ochsenreiter M, Popova A, Yu X, Mamidi S, Stonehouse-Usselman E, Muller-Moliniet I and Gooi L: Activation of a TGF- β -specific multistep gene expression program in mature macrophages requires glucocorticoid-mediated surface expression of TGF- β receptor II. *J Immunol* 180: 6553-6565, 2008. PMID: 18453574. DOI: 10.4049/jimmunol.180.10.6553
- 19 Areshkov PA and Kavsan VM: Chitinase 3-like protein 2 (CHL3L2, YKL-39) activates phosphorylation of extracellular signal-regulated kinases ERK1/ERK2 in human embryonic kidney (HEK293) and human glioblastoma (U87 MG) cells. *Tsito Genet* 44: 3-9, 2010. PMID: 20201406.
- 20 Miyatake K, Tsuji K, Yamaga M, Yamada J, Matsukura Y, Abula K, Sekiya I and Muneta T: Human YKL-39 (chitinase 3-like protein 2), an osteoarthritis-associated gene, enhances proliferation and type II collagen expression in ATDC5 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 431: 52-57, 2013. PMID: 23291184. DOI: 10.1016/j.bbrc.2012.12.094
- 21 Liu T, Larionova I, Litviakov N, Riabov V, Zavyalova M, Tsyganov M, Buldakov M, Song B, Moganti K, Kazantseva P, Slonimskaya E, Kremmer E, Flatley A, Klüter H, Cherdyntseva N and Kzhyshkowska J: Tumor associated macrophages in human breast cancer produces new monocyte attracting and pro-angiogenic factor YKL-39 indicative for increased metastasis after neoadjuvant chemotherapy. *Oncoimmunology* 7: e1436922, 2018. PMID: 29872578. DOI: 10.1080/2162402X.2018.1436922
- 22 Litviakov N, Tsyganov M, Larionova I, Ibragimova M, Deryusheva I, Kazantseva P, Slonimskaya E, Frolova I, Choinzonov E, Cherdintseva N and Kzhyshkowska J: Expression of M2 macrophage markers YKL-39 and CCL18 in breast cancer is associated with the effect of neoadjuvant therapy. *Cancer Chemother Pharmacol* 82: 99-109, 2018. PMID: 29728799. DOI: 10.1007/s00280-018-3594-8
- 23 Balkwill F, Charles KA and Mantovani A: Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 7: 211-217, 2005. PMID: 15766659. DOI: 10.1016/j.ccr.2005.02.013
- 24 Larionova I, Cherdyntseva N, Liu T, Patysheva M and Rakina M: Interaction of tumor-associated macrophages and cancer chemotherapy. *Oncoimmunology* 8: e1596004, 2019. PMID: 31143517. DOI: 10.1080/2162402X.2019.1596004

Received October 16, 2019
 Revised October 31, 2019
 Accepted November 4, 2019

„Zéró iszkémia” laparoszópos parciális nephrectomia

Pusztai Csaba dr., Sarlós Donát Péter dr.,
Horváth Anna Csenge dr., Szántó Árpád dr.

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Urológiai Klinika, Pécs
(igazgató: Szántó Árpád dr.)

Levelezési cím:
Dr. Pusztai Csaba
Pécsi Tudományegyetem,
Klinikai Központ, Urológiai Klinika
7621 Pécs, Munkácsy M. u. 2.
Tel: +36 (72) 507-318
pusztai.csaba@pte.hu

ÖSSZEFOGLALÁS

Célkitűzés: A T1N0M0 stádiumú vesedaganatok standard sebészi ellátását a daganat szervmegtartó kimetszése jelenti. A vesefunkció megőrzése számos tényező függvénye, amelyek közül az iszkémia idő az egyetlen teljes mértékben sebészileg befolyásolható faktor. Ebben az értelemben a zéró iszkémia jelenti az elérhető legoptimálisabb abszolút határt.

Beteganyag és módszer: A laparoszópos parciális nephrectomián átesett betegek klinikai, műtéti és utánkövetési adatait prospektíven rögzítettük egy intézeti adatbázisban. A vizsgálati csoportot a hilus leszorítás nélkül operált betegek képezték. A vizsgálati csoport minden egyes eleméhez egy számítógépes algoritmussal a kritikus paraméterekben lehető legjobb egyező kontrolleret választottunk a nem zéró iszkémiában műtöttek közül (kontrollcsoport).

Eredmények: Nem volt szignifikáns különbség a két csoport között a transfúziós ráta, a kórházi ápolás hossza, a pozitív sebési szél és a szövődmények gyakorisága tekintetében. A zéró iszkémia csoportban szignifikánsan rövidebb volt a műtéti idő. A posztoperatív vesefunkció nem volt szignifikánsan jobb, mint a 20 perc átlagos meleg iszkémiájú kontrollcsoportban, de kisebb volt a jelentős vesefunkció-vesztéséget (>30%) elszenvedő betegek száma.

Következtetések: Vizsgálatunk szerint a zéró iszkémia alkalmazása biztonságosan kivitelezhető módszer a laparoszópos parciális nephrectomiák során. Rövidebb a műtéti idő és a kicsit nagyobb intraoperatív vérvesztéséget ellensúlyozza az utóvérzések szinte teljes kiküszöbölése. A technika alkalmazásával csökkenthető a súlyos vesefunkció veszteséget elszenvedő betegek aránya.

KULCSSZAVAK

VESETUMOR, PARCIÁLIS NEPHRECTOMIA, SZERVMEGTARTÓ MŰTÉT, ZÉRÓ ISZKÉMIA

„Zero ischaemia” laparoscopic partial nephrectomy

SUMMARY

Objectives: Partial nephrectomy has become the gold standard of surgical care for T1N0M0 stage renal tumours. Functional outcome of surgery depends on many factors, of which ischaemia time is the only fully modifiable factor. In this sense, zero ischemia represents the reachable technical optimum.

Materials and methods: Patient, tumour, operative and follow-up data related to laparoscopic partial nephrectomies were recorded prospectively in an institute database. The study group was formed by patients without hilar compression. For each case of the study group, a computer algorithm was used to select a control case from non-zero ischaemia surgeries that fitted as good as possible in the significant attributes (control group).

Results: There was no significant difference between the study and control groups in terms of transfusion rate, length of hospital stay, positive surgical margins, and frequency of complications. In the zero ischaemia group, the operative time was significantly shorter. Mean postoperative renal function loss was not significantly lower than in the control group, but there was a fewer number of patients with significant renal function deterioration (>30%).

Conclusion: Our study proved that zero ischemia is a feasible and safe method for laparoscopic partial nephrectomies. The operative time is shorter and a slightly more intraoperative blood loss is compensated by the low incidence of postoperative haemorrhage. Using this technique, the proportion of patients with surgically induced severe renal impairment can be reduced.

KEYWORDS

RENAL TUMOUR; PARTIAL NEPHRECTOMY; NEPHRON SPARING SURGERY; ZERO ISCHAEMIA

Bevezetés

A vesedaganat a legtöbb fejlett országban a tíz leggyakoribb daganattípus között szerepel és incidenciája emelkedik (12). A klinikai képpalkotó eljárások dinamikus fejlődésének és egyre szélesebb körű alkalmazásának köszönhetően növekszik a véletlenszerűen felismert vesedaganatok száma. Bár a kisméretű, szolid vesetérfglalások (small renal mass – SRM) többsége kórszövettanilag malignus, a kórlefolyásban azonban gyakran indolens viselkedés, lassú progresszió jellemző. Az SRM-ek kezelésének standard módszere a daganatos veserész eltávolítása, radikális nephrectomia csak akkor jöhet szóba, ha szervmegtartó daganatkimetszés nem kivitelezhető (12). Beavatkozás előtti mintavétel az érvényes irányelvek szerint csak abban az esetben szükséges, ha szoros követés, vagy termoabláció tervezett.

A szervmegtartó daganatkimetszés szokásos technikáját a hilus izolálása, az arteria renalis vagy az összes hilusi ér átmeneti leszorítása jelenti a daganat kimetszése és a rekonstrukció idejére. Az eljárás hátránya, hogy az ép parenchyma iszkémia-reperfúziós károsodást szenved el (9).

Bár a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem meggyőzőek a zéró iszkémia előnyét illetően a rövid (max. 25 perc) iszkémiával szemben a vesefunkció megőrzése vonatkozásában, egyes elismert szakértők véleménye szerint „minden perc számít” (20). Másrésztől megfontolandó az a tény, hogy egy konkrét esetben a hilusidő előre nehezen megjósolható, azaz ha a vérellátást megszüntetik, nem lehet tudni előre, hogy milyen hosszú lesz az iszkémia. Az iszkémia-reperfúziós károsodás megelőzésének legbiztosabb módja a globális veseiszkémia kerülése (6).

Betegek és módszer

Az intézményi kutatásaitikai bizottság engedélyével a PTE Urológiai Klinikán vesetumor miatt operált betegek demográfiai, komorbiditási és tumort jellemző adatait, a fontos műtéti és utánkötési információkat prospektíven rögzítettük egy erre a célra kialakított adatbázisban. A tanulmányhoz ebből az adatállományból választottuk ki azokat az eseteket, ahol a laparoszkópos tumorkimetszés és rekonstrukció a vese vérellátásának megszüntetése nélküli történt („zéró iszkémia csoport”: vizsgálati csoport: ZI). A vizsgálati csoport elemeihez a hiluslefogással végzett laparoszkópos parciális nephrectomiák közül egy számítógépes párosító algoritmus segítségével rendeltük hozzá kontrolloseteket úgy, hogy azok demográfiai, komorbiditási és tumoradatai minél inkább hasonlóak legyenek a vizsgálati csoporthoz (matched pair analysis). Fontos kiemelni, hogy a párosítási művelet, a kontrollcsoport kialakítása emberi beavatkozás nélkül történt és nem vette figyelembe a végpontban érintett változókat. Az alkalmazott műtéti technikát korábbi közleményünkben ismertettük (18). A hilus-leszorítással végzett műtétek 75%-át, a zéró iszkémia műtétek 90%-át ugyanaz a sebész végezte (PCs.). A tumorkimetszés idejére a hasúri nyomást 18 Hgmm-re emeltük fel. Jól működő, finoman szabályozható szívó elengedhetetlen technikai feltétel a reszekciós felszín vértől való meg-

1. TÁBLÁZAT: A VIZSGÁLATI CSOPORTOK ADATAI

Változó	ZI-csoport (n=86)	Kontroll (n=86)	p
Életkor	60,0±11,8 (32–84)	60,6±10,7 (32–87)	0,738
Testalkat (BMI)	29,1±5,6 (17,0–40,9)	28,6±4,2 (20,1–38,5)	0,612
Férfi	52,3%	57%	ns
ASA	2,1±0,6	2,1±0,5	0,774
Jobb oldal	52,3%	53,5%	ns
Tumor- átmérő	27,2±12,8 (9–70)	29,0±11,5 (12–60)	0,360
PADUA-score	7,9±1,5 (6–12)	8,0±,3 (6–11)	0,349
Preoperatív eGFR (ml/ min/1,73 m ²)	82,8±16,1 (50,7–114,5)	84,7±16,3 (30,2–115,3)	0,448
Utánkötési idő (hónap)	15,6±28,6 (1–133)	29,4±35,6 (1–145)	0,006

PADUA – Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification of renal tumours

tisztításához és folyamatos ellenőrzéséhez a tumor kimetszése során. Elkétek néhány kisméretű, perifériás (PADUA score 6–7) tumortól a hilust izoláltuk és köréje laza Rummel-tourniquet helyeztünk („on demand” hilar clamping). Gygekeztünk tompa preparálással réteget keresni a daganat és az ép parenchyma közt, és törekedtünk a tumort ellátó nagyobb artériák prospektív azonosítására és leklippelésére. Főként a mediális limbuson elhelyezkedő, hilaris tumorok esetében gyakran volt azonosítható a tumort tápláló artéria ág, amelyet klippel zártunk le (1–4. ábra).

A vesefunkciót jellemző glomeruláris filtrációs rátát (eGFR) a szérum kreatinin értékből, az életkor és nem figyelembevételével a CKD-EPI formulával állapítottuk meg. Kiszámítottuk a műtét előtti (pre-eGFR) és a legutolsó (műtétet követő legalább egy héttel levett) vérmintából meghatározott posztoperatív eGFR-t (post-eGFR). A műtét hatását a vesefunkcióra többféle módon értékeltük:

1. a csoportátlagok abszolút változásának elemzésével,
2. az egyes betegek relatív (százalékos) eGFR-változás átlagának csoportok közötti összehasonlításával, továbbá
3. relatív vesefunkció-csökkenés kategóriák kialakításával.

A vizsgálat elsődleges végpontjaként az átlagos eGFR-változást és a 30 százaléknál nagyobb mértékű vesefunkció-csökkenést (delta-eGFR30) elszervedő betegek arányát határoztuk meg. Másodlagos végpontok voltak a vérvesztés, a transzfúziós ráta, a súlyos (a Clavien–Dindo-rendszer szerinti legalább 3-as fokozatú) szövődmények előfordulása, a vese elvesztése, a pozitív sebési szél, a műtéti idő és a kórházi ápolás hossza.

Az adatelemzéshez és a statisztikai számításokhoz a Microsoft Office 2016 és az SPSS szoftvercsomag 20-as verzióját használtuk. A folytonos változókat kétmintás t-próbával, a kategória típusú változókat khi-négyzet próbával hasonlítottuk össze.

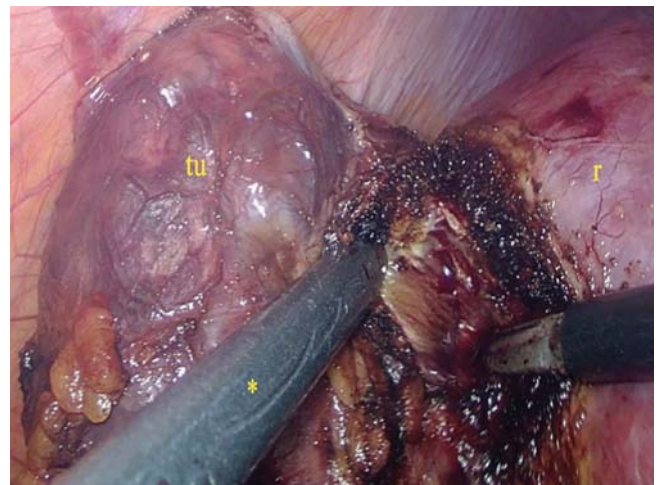


1. ÁBRA: JOBB OLDALI VESEDAGANAT CT-KÉPE. A TUMOR (TU) A VESE KÖZÉPSŐ HARMADÁBAN, A MEDIALIS LIMBUSZÉLEN HELYEZKEDIK EL, NAGYOBBRÉSZE ENDOPHYTICUS, ÁTMÉRŐJE 44 MM, A VESESINUST ELÉRI – PADUA ÖSSZPONTSZÁM: 11. (H—MÁJ, R—JOBB VESE)

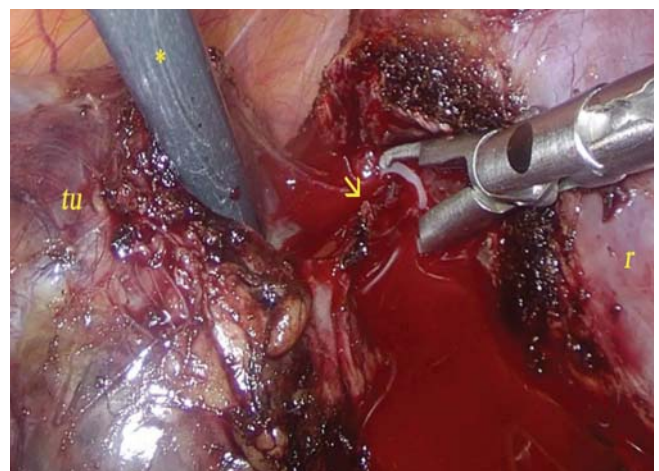
Eredmények

A vizsgálati („Zéró iszkémia”, ZI) és a kontroll („Kontroll”, NZI) csoport demográfia és tumor adatait az 1. táblázat tartalmazza. Nem különbözött a két csoport az életkor, a nemi megoszlás, a testalkat (testtömegindex), a műtét előtti vesefunkció (eGFR), a komorbiditás (ASA, Charlson-index) és a daganatot jellemző fontosabb paraméterek – átmérő, PADUA-pontszám – tekintetében. A kontrollcsoportban szignifikánsan hosszabb volt az utánkövetési idő (15,6 vs. 29,4 hónap), ami azzal magyarázható, hogy a „zéró iszkémia” technikát később kezdtük el nagyobb számban alkalmazni.

A vizsgálat eredményeit a 2. táblázat foglalja össze. A kontrollcsoportban az átlagos meleg iszkémia idő 20 perc volt. A műteti idő jelentősen rövidebb volt a ZI-csoport esetében (124 vs. 174 perc, $p < 0,01$). Nem különbözött szignifikánsan a hemoglobinszint változása és a transzfúziós ráta (7,0% vs. 4,7%). Egyetlen vesét sem kellett eltávolítani a ZI-csoportban, míg a kontrollcsoportban két esetben végül nephrectomiára kényszerültünk (egy esetben utóvérzés, egy esetben szepikus szövődés miatt).



2. ÁBRA: A TUMOR KIMETSZÉSE „ZÉRÓ ISZKÉMIÁ”-BAN. A HILUS KÖRÉ BIZTOSÍTÓ HUROK KERÜLT, DE AZ NINCS MEGSZORÍTVA. A DAGANAT (TU) ELVÁLASZTÁSA A NORMÁL VESÉTŐL (R) OLLÓ ÉS SZÍVÓ (*) HASZNÁLATÁVAL ÉLES ÉS TOMPA PREPARÁLÁS KOMBINÁCIÓJÁVAL TÖRTÉNIK

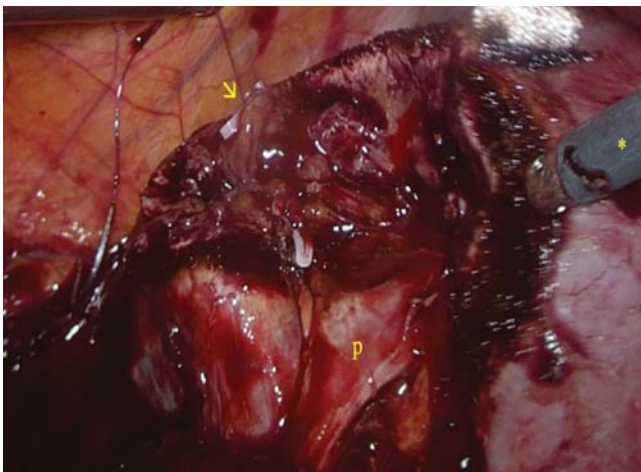


3. ÁBRA: A NAGYOBB TUMORT ELLÁTÓ EREKET (NYÍL) AZONOSÍTJUK ÉS KLIPPEL LEZÁRJUK

A kórszöveti vizsgálat során tumorosan „érintett”-nek ítélt sebési szél előfordulási gyakorisága alacsonyabb volt a ZI-csoportban (3,5, illetve 9,3 százalék). A hisztológia a két csoportban közel azonos arányban igazolt malignitást (83 vs. 81%). A posztoperatív relatív vesefunkció-változás (delta-eGFR%) rendre $-7,3\%$ és $-9,6\%$ volt a ZI- és a kontrollcsoportban, de a különbség statisztikailag nem szignifikáns. Szignifikánsan gyakrabban fordult elő súlyos (30%-nál nagyobb) vesefunkció-csökkenés a kontrollcsoportban.

Megbeszélés

A T1N0M0 stádiumú vesedaganatok standard sebési ellátása a szervmegtartó daganatkimetszés, ami ebben a stádiumban



4. ÁBRA: A DAGANAT KIMETSZÉSE ÉS A VÉRZÉSCSILLAPÍTÓ ÖLTÉSSOR (NYÍL) BEHELYEZÉSE UTÁNI ÁLLAPOT. A JÓ VÉRZÉSKONTROLLT KÖVETŐEN A RESZEKCIÓS ALAPON JÓL AZONOSÍTHATÓ A VESEMEDENCE (P)

onkológiai szempontból a radikális veseeltávolítással megegyező lokális daganatkontrollt jelent, de a megőrzött nephronok lényegesen jobb műtét utáni vesefunkciót eredményeznek (12). A vesedaganat-kimetszés és a tumorágy-ellátás szokásos műtéti technikájának része a vese vérellátásának átmeneti megszüntetése. Ez az eljárás azonban az egyébként egészséges vese parenchyma iszkémia-reperfüziós károsodásával jár, ami tovább növeli a műtét során elszenvedett nephron veszteséget (5). Továbbá – függetlenül az érlezárás módszerétől – a hilus leszorítása intima károsodást okozhat, ami az operált vese irreverzibilis pusztulásához vezethet.

A teljes regenerációval járó, még „biztonságosnak” ítélt iszkémia idő hossza vitatott, a legtöbben egyetértenek abban, hogy a 20 percnél rövidebb meleg iszkémia (warm ischaemia time – WIT) minimális funkciócsökkenést okoz. Mindazonáltal az iszkémia idő az egyetlen kizárólag sebészileg befolyásolható faktor (6), ami a vesefunkcióra kihatással van és egyes vizsgálatok szerint „minden perc számít” (19). Az eGFR-csökkenés tekintetében vizsgálatunk nem bizonyította a zéró iszkémia egyértelmű előnyét a kontrollcsoporttal szemben. Megjegyzendő azonban, hogy a funkcióvesztés mindkét csoportban alacsony volt, belül a szakirodalomban megadott 10%-os átlagon, ami tulajdonítható annak, hogy a kontrollcsoportban is rövid (20 perc) volt az iszkémia hossza. Összehasonlításként a T1 vesetumor miatt nephrectomián átesett betegek átlagos eGFR-csökkenése 40%.

Egy metaanalízis szerint a hilus lefogás nélkül végzett parciális nephrectomia mintegy másfélszeresére növeli a transfúzió valószínűségét, de kevesebb a műtét utáni komplikációk száma, rövidebb a műtéti idő és ritkább a pozitív sebészi szél előfordulása (11). Ezeket a megállapításokat vizsgálati eredményeink is megerősítették. A műtéti idő csökkenésének egyik oka, hogy kisméretű, exophyt, poláris daganatok esetén nem szükséges a vesehilus izolálása. Zéró iszkémia esetén a daganatos vese-rész kimetszése és a parenchyma rekonstrukciója folyamatos

2. TÁBLÁZAT: A VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI (A P<0,05 ÉRTÉKET TEKINTETTÜK SZIGNIFIKÁNSNAK; NS=NEM SZIGNIFIKÁNS)

Változó	ZI-csoport (n=86)	NZI-kontroll (n=86)	P
Műtéti idő (perc)	124±49 (60–260)	174±50 (58–319)	<0,001
Iszkémia idő (perc)	0	20,2±7,3 (10–59)	<0,001
Kórházi tartózkodás (nap)	4,3	4,3	0,976
Vér hemoglobin-csökkenés (g/L)	24±17,5	24,6±12,0	0,839
Transzfúzió	6 (7%)	4 (4,7%)	ns.
Reszekátum tömege (g)	17,7±19,4 (2–104)	22,4±20,7 (2–117)	0,239
Malignus szövettan	71 (83%)	70 (81%)	ns.
Pozitív sebészi szél	3 (3,5 %)	8 (9,3%)	ns.
Súlyos szövődmény (> Clavien 2)	3 (3,7%)	4 (5,3%)	ns.
Konverzió	2 (2,3%)	3 (3,5%)	ns.
A vese elvesztése	0	2 (2,3%)	ns.
Utolsó eGFR (ml/min/1,73 m ²)	75,8±20,0 (32,4–116,1)	75,9±21,6 (30,8–113,2)	0,965
Átlagos eGFR-változás (%)	-7,3%	-9,6%	0,428
Súlyos eGFR-csökkenés (>30%)	2 (2,3%)	8 (9,3%)	<0,05

vérzivárgás mellett történik, ami nyilvánvalóan nagyobb vérvesztéssel jár, mintha átmenetileg megszüntetik a keringést. Ezt az extra vérvesztéséget részben ellensúlyozza, hogy a vérzéscsillapítás célirányosabban, a vérző erek ellátásával történik, ez magyarázza a műtét utáni vérzések szövődmények gyakoriságának csökkenését. A ritkább pozitív sebészi szél előfordulása egyik magyarázata lehet a tumortok szorosabb követése (enucleatio) zéró iszkémia esetén (13).

Saját eredményeink közül talán az a tény a legfigyelemreméltóbb, hogy a zéró iszkémiában operált esetek között mindössze két esetben fordult elő 30%-ot meghaladó eGFR-csökkenés szemben a kontrollcsoport nyolc esetével. A hilusleszorítással operált betegek közelegyzedezte 30%-ot meghaladó eGFR-csökkenést szenvedett el, azaz funkcionális tekintetben keveset profitált a szervmegtartó műtétekből.

Következtetések, korlátok

Az operatőr készség szintjéhez illeszkedő betegszelekcióval a zéró iszkémia laparoszkópos vesetumor-reszekció sikeresen, biztonságosan kivitelezhető és előnyös a beteg számára. A módszer alkalmazásával kiküszöbölhető a „biztonságos iszkémia hossz” dilemma és a sebész biztos lehet abban, hogy mindent megtett az iszkémia-reperfúziós károsodás megelőzéséért. A műteti idő rövidebb és valamivel nagyobb intraoperatív vérvesztés mellett közel zéró szintre csökkenthető a jelentős posztoperatív vérzés előfordulása. A 20 percnél rövidebb átlagos iszkémiában operált betegek csoportátlagához képest

a vesefunkció-megőrzés rövidtávon statisztikailag ugyan nem szignifikáns, de a zéró iszkémia egyértelműen előnyös abban a vonatkozásban, hogy lényegesen ritkábban fordul elő jelentős (>30%) vesefunkció-vesztés.

Tanulmányunkban törekedtünk a vizsgálati és a kontrollcsoport lehető legmegfelelőbb kialakítására, mindazonáltal bizonyos fokú elfogultság nem zárható ki, amit az eredmények értékelésekor figyelembe kell venni. Az adatgyűjtés prospektív volt ugyan, de a vizsgálati csoportok kialakítása retrospektív módon történt. Bár a kontrollcsoport műteteit is tapasztalt, a tanulmányon túli gyakorlati rendelkező operatőr végezte, a „zéró iszkémia” műtétek során a sebész (és az egész team) még nagyobb jártassággal rendelkezett, aminek kihatása a végkimenetelre nem kizárható.

Irodalom

- Abreu ALC, Gill IS, Desai MM. Zero-ischemia robotic partial nephrectomy (RPN) for hilar tumours. *BJU International* 2011; 108: 948–954. doi:10.1111/j.1464-410X.2011.10552.x
- Azhar RA, Metcalfe C, Gill IS. Anatomic partial nephrectomy: technique evolution. *Curr Opin Urol* 2015; 25(2): 96–99. doi: 10.1097/MOU.000000000000140.
- Borofsky MS, Gill IS, Hemal AK, et al. Near-infrared fluorescence imaging to facilitate super-selective arterial clamping during zero-ischemia robotic partial nephrectomy. *BJU International* 2011; 111: 604–610. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.11490.x
- Browne C, Loergan PE, Bolton EM, et al. A single centre experience of zero-ischemia laparoscopic partial nephrectomy in Ireland. *Ir J Med Sci* doi: 10.1007/s11845-017-1562-7
- Chatauret N, Badet L, Barrou B, et al. Ischaemia-reperfusion: From cell biology to acute kidney injury. *Prog Urol* 2014; 24: 54–512. doi: 10.1016/S1166-7087(14)70057-0
- Gill IS, Eisenberg MS, Aron M, et al. “Zero Ischemia” Partial Nephrectomy: Novel Laparoscopic and Robotic Technique. *Eur Urol* 2011; 59: 128–134.
- Hou W, Ji Z. Achieving zero ischemia in minimally invasive partial nephrectomy surgery. *International Journal of Surgery* 2015; 18: 48e54; doi: 10.1016/j.ijsu.2015.04.046
- Kim SP, Thompson RH. Kidney function after partial nephrectomy: current thinking. *Curr Opin Urol* 2013; 23: 105–111. doi: 10.1007/s11845-017-1562-7
- Klatte T, Ficarra V, Gratzke C, et al. A Literature Review of Renal Surgical Anatomy and Surgical Strategies for Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2015; 68: 980–992. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.010
- Kreshover JE, Kavoussi LR, Richstone L. Hilar clamping versus off-clamp laparoscopic partial nephrectomy for T1b tumors. *Curr Opin Urol* 2013; 23: 399–402. doi: 10.1097/MOU.0b013e3283632115
- Liu W, Li Y, Chen M, et al. Off-clamp versus complete hilar control partial nephrectomy for renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Endourol* 2014; 28(5): 567–576. doi: 10.1089/end.2013.0562
- Ljungberg B, Bensalah K, Canfield S, et al. EAU guidelines on renal cell carcinoma: 2018 update.
- Mearini L, Nunzi E, Vianello A, et al. Margin and complication rates in clampless partial nephrectomy: a comparison of open, laparoscopic and robotic surgeries. *J Robotic Surg* 2016; 10:135–144. doi: 10.1007/s11701-016-0584-x
- Ng CK, Gill IS, Patil MB, et al. Anatomic Renal Artery Branch Microdissection to Facilitate Zero-Ischemia Partial Nephrectomy. *Eur Urol* 2012; 61: 67–74; doi: 10.1016/j.eururo.2011.08.040
- Patil MB, Gill IS. Zero-ischemia robotic and laparoscopic partial nephrectomy (PN). *BJU Int* 2011; 108: 780–792. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10564.x
- Pena JA, Oliveira M, Ochoa DC, et al. The Road to Real Zero Ischemia for Partial Nephrectomy. *J Endourol* 2013; 27(7): 936–942. doi: 10.1089/end.2012.0676
- Porpiglia F, Bertolo R, Amparore D, et al. Mini-Retroperitoneoscopic Clampless Partial Nephrectomy for “Low-complexity” Renal Tumours (PADUA Score =8). *Eur Urol* 2014; 66: 778–783; doi: 10.1016/j.eururo.2014.06.001
- Pusztai Cs, Bagheri F, Bányai D, et al. Laparoszkópos parciális nephrectomia – A pécsi módszer. *Magyar Urológia* 2013; 25 (1): 12–19.
- Simone G, Ferriero M, Papalia R, et al. Zero-ischemia minimally invasive partial nephrectomy. *Curr Urol Rep* 2013; 14:465-470; doi: 10.1007/s11934-013-0359-0
- Simone G, Gill IS, Mottrie A, et al. Indications, Techniques, Outcomes, and Limitations for Minimally Ischemic and Off-clamp Partial Nephrectomy: A Systematic Review of the Literature. *Eur Urol* 2015; 68: 632–640. doi: 10.1016/j.eururo.2015.04.020
- Thompson RH, Lane BR, Lohse CM, et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur Urol* 2010; 58: 340–345. doi: 10.1016/j.eururo.2010.05.04.