
Szervre lokalizált vesedaganatok műtéti technikájának fejlesztése és prognózisa

Doktori (PhD) értekezés tézisei

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

Bevezetés

A klinikumban vesedaganat alatt a legtágabb értelemben a vese szolid, vagy atípusos cisztikus térfoglaló folyamatát értik, amit rendszerint egy képalkotó vizsgálat során észlelnek. Kisméretű szolid térfoglaló folyamatnak (small renal mass, SRM) nevezik, ha a tumor legnagyobb átmérője nem haladja meg a 4 cm-t. A kisméretű folyamatok legalább háromnegyede, a nagyobbaknak még ennél is magasabb 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 szubtípus. A vesesejtes karcinóma mindkét nemben a tíz leggyakoribb szolid rosszindulatú daganat közé tartozik és incidenciája növekszik. 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.

A szonográfia (UH) és a komputer tomográfia (CT) megjelenésével és elterjedésével gyakori diagnózis lett a vesetérfoglalás. A veserák megváltozott klinikai prezentációja változásokat követelt a sebészi megközelítésben. A tumoros vese radikális eltávolításának az 1960-as évekből származó **ROBSON**-i elvei szükségesek voltak a jó lokális daganatkontroll eléréséhez az akkori- ban jellemző nagyméretű, környezetüket beszűrő veserákok műtétei során, de létjogosultságuk megkérdőjelezhető a manapság incidentálisan felismert néhány centiméteres léziók esetében.

Az EORTC 30904 tanulmány kapcsán bebizonyosodott, hogy az 5 cm-nél kisebb vesetérfoglaló folyamatok esetében a részleges veseeltávolítás onkológiai hatékonysága a lokális tumor kontroll vonatkozásában megegyezik a radikális nefrektómiáéval. Közben a 2000-es évek első dekádjában terjedt a minimál invazív sebészet és az egyik leggyakrabban végzett urológiai műtét a laparoszkópos radikális nefrektómia (LRN) lett.

A minimál invazív technika és a szervmegtartó vesetumor műtét kezdetben egymásnak ellentmondó kívánalomnak tűnt. A laparoszkópos radikális nefrektómia jól standardizálható eljárás, tapasztalt mentor mellett, tanulófázisa aránylag rövid. Ezzel szemben a laparoszkópos parciális nefrektómia (LPN) **GILL**-t idézve „száz különböző műtét”. A daganat mérete, elhelyezkedése, mélységi terjedése, érvariációk, elhízás 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 eszköz pozícióban. A kihívásokkal dacolva **WINFIELD**, **JANETSCHEK**, **GILL** és más kiválóságok kidolgozták a laparoszkópos parciális nefrektómia biztonságos műtéttechnikáját. Magyarországon **FLASKÓ** és **BAGHERI** végezték az első laparoszkópos parciális nefrektómiákat. A külföldön tanult műteti eljárást a hazai lehetőségekhez adaptálva fejlesztettük ki a „pécsi módszer”-t, melynek alkalmazásával 15 év során több mint hétszáz tumort távolítottunk el.

Célkitűzések

A disszertációban összefoglalt kutatómunka főbb célkitűzései a következők voltak:

- A vesetumoros beteganyag statisztikai jellemzőinek és egyes epidemiológiai paramétereinek vizsgálata, azzal a céllal, hogy beteganyagunkat összevethessük az irodalomban közölt kohorszokkal.
- A laparoszkópos radikális nefrektómia (LRN) és a laparoszkópos parciális nefrektómia (LPN) bevezetésében és fejlesztésében alkalmazott módszerek, újítások bemutatása és értékelése.
- Megvizsgálni, hogy a radikális nefrektómiával összevetve, elektív indikáció esetén jelent-e előnyt a beteg számára a szervmegtartó daganat eltávolítás?
- A tumor anatómiai jellemzőit értékelő rendszerek PADUA, RENAL, C-index, stb. bevezetése és validálása.

- Bizonyítani, hogy az új sebészi eljárás, a laparoszko­pos parciális nefrektómia (LPN) kivitelezhető és legalább olyan biztonságos, mint a standard módszer, a nyitott parciális nefrektómia (OPN).
- Igazolni, hogy az intakt vesekeringés mellett végzett laparoszko­pos parciális nefrektómia („zéró iszkémia” LPN) kivitelezhető és előnyös.
- Biomarker kutatás, szorosabb értelemben a betegség kiújulását, progresszióját megjósoló hisztopatológiai rizikófaktorok vizsgálata.

Klinikai vizsgálatok

Módszerek

A Regionális Kutatásetikai Bizottság engedélyével, a hatályos adatvédelmi törvényeket (GDPR) és a Pécsi Tudományegyetem (PTE) vonatkozó rendeleteit betartva a PTE Urológiai Klinikáján vesedaganat miatt operált betegek kórle­folyásának és kórjós­latának elemzésére kutatási adatbázist alakítottunk ki. Az adatgyűjtés 2004. január 1-től 2019-ig, egyes esetekben ennél korábbi időszakra terjedt ki. A kutatómunkához az elektronikus és papír alapú betegdokumentációs rendszereket, a betegek különböző helyeken készült képalkotó vizsgálatainak DICOM formátumú anyagát, továbbá a műtétekről készített videófelvételeket használtuk fel. Az adatgyűjtés kiterjedt a betegek demográfiai és élettani paramétereire (életkor, nem, testmagasság, testtömeg, vércsoport), egészségi állapotukra, a fontosabb kísérő betegségekre (pl. cukor­baj, magas vérnyomás, egyéb daganatos betegség, szív­betegség, vesebaj), a tumor jellemzőre és a műtéti adatokra. Rögzítettük a betegek általános állapotát jellemző paramétere­ket (ECOG, ASA) és laboreredményeket, különös tekintettel a hemoglobin, hematokrit, kreatinin és CRP értékekre. A műtéti adatok többek közt tartalmazták a műtéti időt, a vese iszkémia hosszát, a műtéti vérvesztéséget, és az esetleges nemkívánatos eseményeket. A vesefunkciót a CKD-EPI képlettel számított eGFR értékkel, a tumorok komplexitását a

PADUA rendszer szerinti pontozással jellemeztük. A perioperatív komplikációkat a **CLAVIEN-DINDO** rendszer szerint osztályoztuk. A betegek ellenőrzése az érvényes irányelveknek megfelelően történt és magában foglalta a rendszeres képalkotó vizsgálatokat a betegség kiújulásának korai észlelésére és a laboratóriumi tesztekkel a vesefunkció követésére.

Az adatok tárolása a szerző által kifejezetten erre a célra fejlesztett Microsoft Access (MS Jet) adatbázis alkalmazással, az adatok kigyűjtése, előfeldolgozása és előzetes értékelése Microsoft Excel táblázatkezelő szoftverrel történt (mindkettő: Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA; verzió: 16.0). 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.

Az eset-kontroll tanulmányokban a vizsgálati csoportok kialakításához a beválasztási elfogultság kiküszöbölésére a „propensity score matching” (PSM) módszert alkalmaztuk. A statisztikai hipotézisek vizsgálata során a szokásos $\alpha = 0,05$ és $\beta = 0,20$ értékeket alkalmaztuk.

Eredmények

A vesedaganatok méretének változása

A tumor méret a klinikai T stádium besorolás, egyúttal a műtéti módszer megválasztásának lényeges meghatározója. A T stádiumot befolyásoló egyéb faktorok (pl. sinus zsír, perirenalis zsír infiltráció, kisebb érinvázio) képalkotó vizsgálatokkal rosszul megítélhetők, azokra rendszerint csak a szövettani feldolgozás során derül fény. Több mint 2100 vesedaganat méretének elemzésével megállapítottuk, hogy a tumor méret 78% valószínűséggel kisebb, mint 70 mm és 43% az esélye annak, hogy a daganat T_{1a} mérettartományú (<4 cm). A medián tumor méret 45 mm, az IQR 31-67 mm, és a 19-120 mm méret tartományba esik az esetek 90%-a.

A 2004-2018 közötti 15 éves periódust három egyenlő időszakra bontva a T₁ tumorok átlagos mérete és szórása rendre 42,1 ± 14,9 mm, 40,0 ± 14,0 mm és 38,3 ± 14,9 mm volt. Az utolsó két ötéves periódus között a különbség szignifikáns (p = 0,047).

A vesetumor miatt operált betegek halálzásának elemzése

A 2004 és 2009 közötti öt évben vesedaganat miatt operált betegek (n=544) utánkövetési és túlélési adatai alapján **KAPLAN-MEIER** analízist végeztünk. Eredményeink azt mutatja, hogy a teljes túlélés és a tumor specifikus túlélés egyáltalán nem különbözik a metasztatikus esetekben és 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. Ez a tény arra hívja fel a figyelmet, hogy a T₁ vesedaganat gyógyítása során nem elegendő az onkológiai hatékonyságra összpontosítani, hanem ki kell küszöbölni a kezelés minden olyan lehetséges mellékhatását, ami a teljes túlélésre (OS) kihatással lehet, ilyen például az idült vesebetegség (CKD).

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	

Vesefunkció radikális és parciális nefrektómiát követően

A vizsgálati csoportot a 7 cm-nél kisebb átmérőjű vese térfoglalás 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 (csoport átlagok: 84,6 illetve 84,9; p=0,87).

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.

„Zéró iszkémia” laparoskopos parciális nefrektómia

A szervmegtartó daganat eltávolítás szokásos technikáját a hilus izolálása, az artéria 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. 2011-ben **GILL** és **mtsai** közölték az intakt vesekeringés mellett végzett „zéró iszkémia” laparoskopos parciális nefrektómiát és ezt a módszert mi is adaptáltuk.

A zéró iszkémia (ZI) esetekhez a PSM módszerrel választottunk kontroll eseteket az iszkémiában műtött betegek közül. Az így képzett eset-kontroll csoportok nem különböztek szignifikánsan a betegek életkora, nemi megoszlása, testalkata és komorbiditásai, továbbá a tumor jellemzők (méret, PADUA pontszám, elhelyezkedés) tekintetében.

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	-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 sebészi szél	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

A preoperatív eGFR-átlagok sem különböztek szignifikánsan a ZI és kontroll (nem ZI) csoportban (83,6 vs. 86,3 ml/perc; $t = -1,26$, $p = 0,208$). A műtét után egy évvel 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.

Bevezetés

A látszólag szervre lokalizált vesedaganatos betegek egy részében klinikailag nem kimutatható, mikroszkópikus nagyságú áttét van a műtét időpontjában, ami a későbbiekben a daganat kiújulásának forrása. A prognosztikai modellek többségét klinikailag előrehaladott vesedaganatokra dolgozták ki és a jelen értekezés témáját jelentő T₁N₀M₀ tumorok a várható 85%-95%-os ötéves tumorspecifikus túléléssel a „jó prognosztikai csoport”-ba tartoznak. Azonban az 5-15% kiújulás is jelentős betegpopulációt érint, mivel az újonnan felismert vesedaganatos betegek legalább kétharmada ebbe a stádiumba tartozik. A progresszió 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. A korai észlelés érdekében a műtét után a klinikailag 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, másrésztől késői felismerés álnegatív eredmény miatt)
- az intenzív követés mellett észlelt recidíva sem gyógyítható minden esetben
- nem határozható meg a szükséges követés időtartama

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.

Módszerek

A gén expressziós vizsgálatok a heidelbergi Ruprecht-Karls Egyetem Molekuláris Biológiai Laboratóriumában történtek. A szövettani vizsgálat és genetikai jellemzői alapján egyértelműen konvencionális veserákokból származó, reprezentatív daganat mintákat használtak fel, melyek közül 12 már a műtét idején áttétet adott és rövid időn belül a beteg halálát okozta, 12 pedig nem progresszív 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 DNS szekvencia azonosítására alkalmas. 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>). Az expressziós térképen olyan géneket kerestünk, amelyek kifejeződése jelentősen eltérő volt az agresszív és indolens viselkedésű konvencionális vesesejtes rákok esetében. A továbbiakban a progresszív tumorokban azonosított gének fehérje termékét vizsgáltuk immunhisztokémiai módszerrel a PTE Urológiai Klinika vesetumoros betegeinek szövettani blokkjaiból készült tissue multi array (TMA) metszeteken. 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 elsődleges antitesttel szobahőmérsékleten egy órán keresztül inkubáltuk. Ismételt rövid öblítés után az Envision FLEX/HRP (torma peroxidázzal konjugált) másodlagos antitesttel inkubáltuk. További 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 elhelyezkedését.

Eredmények

Transzmembrán protein 27 (TMEM27)

A vizsgálathoz 486 vesedaganatos beteg paraffinos blokkjaiból kiemelt és TMA-ba integrált szövethengert használtunk fel. 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 kifejeződés hiánya a tumor progresszió független rizikófaktora. 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; $p < 0,001$).

Lipopoliszacharid kötő fehérje (LBP)

Az Affymetrix array a gyulladáshoz kapcsolódó lipopoliszacharid kötő fehérje (lipopolysaccharide binding protein, LBP) fokozott expresszióját kizárólag a progressziót mutató konvencionális vesetumorsejtekben jelezte. Az immunhisztológiai vizsgálat során az LBP protein kifejeződését a főtubulus és felnőtt vese proximális tubulus sejteiben észleltük. Nem kaptunk pozitív reakciót az LBP antitesttel 588 (85%) konvencionális veserákban, míg 103 (15%) tumorban különböző erősségű LBP pozitív reakció volt megfigyelhető. A log-rank teszt alkalmazásával végzett **KAPLAN-**

MEIER analízis az LBP antitesttel pozitívan festődő tumorok esetén lényegesen rövidebb daganatspecifikus túlélést mutatott ki. Az egyváltozós analízis során mind a T-stádium, tumor grádus, tumor stádium és a tumor mérete is szignifikáns összefüggést mutatott az LBP immunreakció pozitivitással (mind $p < 0,001$). Többváltozós analízis során az LBP expresszió – a nukleáris grádus mellett – független prognosztikai faktornak bizonyult (RR = -2,37; 95% CI -1,50 – -3,73; $p < 0,001$).

β -catenin

A vizsgálati csoportban már a műtét idején áttétet mutató esetek is voltak, de a 427 metasztázis nélküli beteget külön is értékeltük. 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 pozitívitas 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 β -catenin kiváló biomarker lehet azon vesetumoros betegek azonosítására, akiknél magas a posztoperatív tumor progresszió és a tumoros halálozás kockázata.

M2 makrofág kitináz (CHI3L2)

Az Affymetrix array analízis alapján a CHI3L2 fokozott expressziója csak progresszív tumorokban fordult elő. Ennek igazolására egy 634 nem metasztatikus konvencionális veserákból álló csoporton elvégeztük a CHI3L2 vizsgálatát immunhisztokémiai módszerrel. Az erős, membránhoz kötött, vagy citoplazmatikus jelölődést 132 tumor (20,8%) legalább egy mintájában figyeltünk meg.

Összesen száz beteg esetében (15,8%) jelentkezett áttét, vagy halt meg a vesetumor miatt az utánkövetési periódus során. 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).

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
	Progrediált	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		

A CHI3L2 kifejeződés valamint a klinikai és patológiai jellemzők összefüggése
634 konvencionális vesedaganatban

Megbeszélés

A kutatómunkám során kialakított adatbázis feldolgozásával fontos ismereteket szereztünk a vesedaganatos betegcsoportról és ez az értékes információforrás további kutatómunka bázisát jelentheti. A tumorméret elemzésével kimutattuk, hogy az újonnan felismert vesedaganatos betegek 78 százaléka 7 cm-nél kisebb lézióval jelentkezik, így szervmegtartó műtetre potenciálisan alkalmas. Saját vizsgálatunk is megerősítette azt a mások által is közölt megfigyelést, hogy a pT₁N₀M₀ stádiumú vesedaganatos betegek tíz éven belüli halálozásának kis részét okozza csak a rák kiújulása, többségük más okok miatt hal meg, tehát a gyógyítás során nem elegendő az onkológiai hatékonyságra koncentrálni. Az életkilátásokat befolyásoló egyik fontos tényező, amit a műtét típusának megválasztásával és a műtéti technikával befolyásolni tudunk, az idült veseelégtelenség kialakulása. Mások eredményeit alátámasztva bizonyítottuk, hogy a T₁ tumorok szervmegtartó műtétjét követően lényegesen kisebb a vesefunkció-csökkenés, mint radikális nefrektómia után. A haladó nemzetközi trendeket követve, a „zéró iszkémia” alkalmazásával sikerült tovább javítani a laparoszkópos parciális nefrektómia funkcionális kimenetelét a pozitív sebészi szél, az operatív kockázat és a transzfúziós arány növekedése nélkül.

A biomarker kutatás során olyan hisztopatológiai rizikófaktorokat kerestünk, melyek összefüggést mutatnak a vesedaganat progressziójával. Egy korábbi genetikai analízis eredményeiből kiindulva munkacsoportunk több, immunhisztokémiai módszerekkel kimutatható anyagot azonosított, melyek összefüggést mutattak a veserák progressziójával. Munkám során a kitináz-szerű fehérjék közé tartozó, korábban a stimulált makrofágokban észlelt M2 makrofág kitinázt (CHI3L2) vizsgáltuk. Igazoltuk, hogy a CHI3L2 expressziója a konvencionális veserákban több mint háromszoros kockázatot jelent a későbbi progresszió szempontjából. A CHI3L2 immunhisztokémiai festés – elsősorban más biomarkerekkel, klinikopatológiai jellemzőkkel kombinálva – értékes eszköz lehet a műtét idején szervre lokalizált, de később progrediáló vesedaganatok azonosításában.

Az újszerű 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 információtechnológiai eszközöket biztosít a retrospektív és prospektív klinikai vizsgálatokhoz.
2. A laparoszkópos vesereszekció műtétechnikáját folyamatosan fejlesztettem és a külföldön megismert módszereket adaptáltam a hazai lehetőségekhez. Eljárásunkat bemutató műtétek, kurzusok, publikációk útján ismertettem és vendég operatorként 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 vezetem be anatómiai alapú vesetumor komplexitást értékelő rendszert. Felhívtam a figyelmet arra, hogy a PADUA pontozás alkalmazása elfogulatlanabbá teszi a szervmegtartás, vagy a szerveltávolítás közötti döntést és objektívebbé a műtéti eredmények összehasonlítását.
5. Bevezettem és népszerűsítettem a zero 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.

Rövidítések

ACM	bármely okból bekövetkező halálozás (all cause mortality)
AEC	3-amino-9-etilkarbazol: kromogén anyag immunhisztokémiai festéshez
ASA	itt: American Society of Anesthesiologists rizikó besorolás rövidítése
CHI3L2	chitinase 3-like-2
CKD	idült vesebetegség (chronic kidney disease)
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration
CRP	C-reaktív protein
CSM	daganatspecifikus halálozás (cancer specific mortality)
CT	komputer tomográfia
DICOM	egészségügyi képparchiválási ipari szabvány (Digital Imaging and Communications in Medicine)
ECOG	az Egyesült Államok keleti régiója onkológiai centrumainak elsősorban kutatási célú társulása (Eastern Cooperative Oncology Group)
EORTC	európai rákkutató szervezet (European Organisation for Research and Treatment of Cancer)
eGFR	számítással becsült glomeruláris filtrációs ráta (estimated GFR)
GDPR	európai adatvédelmi rendelet (General Data Protection Regulation)
HR	itt: hazard ratio (statisztikai fogalom)
IQR	a minta „középső” 50 százaléka, 25-75 percentilis (interquartile range)
LBP	lipopolysaccharide binding protein
LPN / LRN	laparoszópos parciális nefrektómia / laparoszópos radikális nefrektómia
OR	valószínűségi arány (odds ratio: $O1=pos1/neg1$; $O2=pos2/neg2$; $OR=O1/O2$)
PADUA	a vesetumороk anatómiai és műtéttechnikai bonyolultságát kifejező pontozási rendszer (Preoperative Aspects and Dimensions Used for an Anatomical classification of renal tumors)
PFS	progressziómentes túlélés (progression-free survival)
PN	részleges veseeltávolítás, vesereszekció (partial nephrectomy)
PSM	elfogultság csökkentésére irányuló statisztikai eljárás (propensity score matching)
RCC	vesesejtes karcinóma (renal cell cancer)
RENAL	vesetumороk műtéttechnikai komplexitását kifejező pontozási rendszer
RN	teljes veseeltávolítás (radical nephrectomy)
RR	kockázati arány (Risk Ratio: $R1=pos1/(pos1+neg1)$; $R2=pos2/(pos2+neg2)$; $RR=R1/R2$)
SD	onkológiában: nem változó betegség; statisztikában: standard deviáció
SM+, R1	(tumorosan) érintett sebészi szél
SRM	kisméretű vese térfoglaló folyamat (Small Renal Mass)
TMA	kutatásokhoz használt szövet-blokk mátrix (Tissue Micro Array)
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)

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 laparoszkópos radikális nephrectomia során.* Magyar Urológia 2008; **20**(2): 64-68,
2. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D., Benkő T., Farkas L.M. *Laparoszkópos 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 laparoszkópos 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. *Laparoszkópia 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. *Laparoszkópos 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” laparoszkópos 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.* World J Urol 2016; **34**(12): 1629-1634. IF: 2,743
8. Pusztai Cs., Yussenko 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/anticancer.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., 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. 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., Jávornázy 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., Jávornázy A., Farkas L. *Endophyticus vesedaganatok laparoszkópos reszekciója.* Magyar Urológia 2010; **22**(3): 133.
20. Pusztai Cs., Bányai D., Jávornázy A., Bagheri F., Farkas L. *Vesefunkció-változás nyitott és laparoszkópos vesereszekciót követően.* Magyar Urológia 2011; **23**(3): 136. .
21. Pusztai Cs., Bányai D., Jávornázy 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., Jávornázy 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. Jávornázy 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 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., Jávornázy 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 lymphadenectomia 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 lymphadenectomia – 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. Pusztai Cs. *Érfejlődési variációk és érsérülések a retroperitoneum laparoszkópos műtétei során.* Magyar Urológia 2011; **23**(3): 141.
40. Pusztai Cs., Jávornágy A., Bányai D., Farkas L.: *Urológiai laparoszkópos beavatkozások során fellépő szövődmények ellátása.* Magy. Seb. 2013; **66**(5): 292.
41. Pusztai Cs., Bagheri F., Bányai D. *Laparoszkópos pyelon plasztika – műtéti technika és eredmények.* Magyar Urológia 2009; **21**(3): 130.
42. Bányai D., Pusztai Cs., Koppán M., Farkas L.: *Mélyen infiltráló endometriosis Urétert és/vagy hólyagot infiltráló endometriózis laparoszkópos kezelési lehetőségei.* Magy. Seb. 2013; **66**(5): 293.
43. Jávornágy A., Pusztai Cs., Bányai D., Farkas L.: *Laparoszkópos ureterocutaneostomia.* Magy. Seb. 2013; **66**(5): 286.
44. Balló A., Pusztai Cs., Bányai D., Farkas L.: *Laparoszkópos nephropexia – módszer és eredmények.* Magy. Seb. 2013; **66**(5): 289.
45. 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
46. 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
47. 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
48. 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
49. 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
50. 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
51. 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
52. 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
53. 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

Nyomtatásban megjelent, idézhető absztraktok

54. 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
55. 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

56. 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
57. 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.
58. 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

Könyvrészletek

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

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

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

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, tapasztalataival, biztatásával, segítőkész munkájával támogatott 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 minden dolgozója részt vett, így valamilyen szinten jelen munkának is részesei. Külön említést érdemel Nagyné Szentai Viktória, aki a vesedaganatos betegek gondozása és utánkövetése 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, Mártnak szeretetét, türelmét és támogatását.

A disszertációt Szüleimnek és Gyermekeimnek ajánlom.