

Húgyhólyagdaganatok új diagnosztikus és prognosztikus markerei

Doktori (Ph.D.) tézisek

dr. Törzsök Péter

Semmelweis Egyetem
Patológiai Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Kiss András, Ph.D., egyetemi docens

**Hivatalos bírálók: Dr. Patócs Attila, Ph.D., tudományos főmunkatárs
Dr. Tóvári József, Ph.D., tudományos főmunkatárs**

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Keller Éva, Ph.D., intézetvezető egyetemi tanár

**Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Simon Károly, Ph.D., egyetemi tanár
Dr. Kopa Zsolt, Ph.D., egyetemi docens**

Budapest, 2012

Bevezetés

A daganatos betegségek, köztük a húgyhólyagdaganatok gyakorisága hazánkban egyre növekszik. Sajnálatos módon, a testfelszínen látható daganatokon és a jól szűrhető méhnyak és emlőrákon kívül a daganatok korai felismerése ma is probléma. Nincs olyan diagnosztikus teszt, amellyel a tumoros elváltozás korán, gyorsan, kevés költséggel és a beteg számára kis terheléssel kimutatható lenne, és ez a húgyúti tumorok esetében is igaz.

Hazánkban évente mintegy 2000 új húgyhólyagrákot diagnosztizálnak. A húgyhólyagdaganat gyanúját felvető leggyakoribb tünet a vérvizelés. Hajlamosító tényezők közül a dohányzás, valamint az aromás vegyületekkel való érintkezés emelhető ki.

A húgyhólyagtumorok diagnosztizálása, prognosztikája valamint a további terápia meghatározása hagyományosan a transzurethrális reszekció (TUR) során vett minta szövettani vizsgálatán alapszik. A terápiát a daganat szövettani tipizálásán túl lényegileg meghatározza a daganat mélységi terjedése: az izominvazív daganatok (az összes eset kb. 30%-a) sokkal rosszabb prognózissal rendelkeznek, s ezáltal radikálisabb terápiát igényelnek, szemben a felületes, nem izominvazív húgyhólyagrágokkal (az összes eset kb. 70%). Azonban annak ellenére, hogy az esetek nagy részében, mint felületes daganat jelentkeznek, e felületes tumorok 50-70%-a a kezelés ellenére recidíválni, 10-20%-a progrediálni fog. Kihívást jelent az is, hogy az azonos szövettani megjelenést mutató, akár alacsony, akár magas rizikójú húgyhólyag-tumorok közül is lesz ami ki fog újulni, s lesz ami progrediálni fog. Jelenleg nem rendelkezünk olyan önálló markerrel, ami önmagában előre jelezné a tumor várható biológiai viselkedését. Különböző kutatások számtalan molekuláris változást írtak le a hólyag illetve a felső húgyutak urothelsejtes carcinomájában; a normál hám tumoros átalakulásának pontos molekuláris útja még nincs kellőképpen feltérképezve.

A TUR-t kiegészítő nem invazív, a beteget nem megterhelő módszer, az 1945-óta használt vizeletcitológia, mely megfelelő érzékenységgel rendelkezik a rosszul differenciált tumorok esetében, azonban szenzitivitása a jól differenciált tumorok esetében korlátozza használhatóságát, valamint a negatív eredmény nem zárja ki a tumor lehetőségét. A vizeletcitológia specificitása és érzékenysége fokozható FISH

(fluoreszcens *in situ* hibridizáció) vizsgálat segítségével. Jelenleg, többek között, a Semmelweis Egyetem II.sz. Patológiai Intézetében is használt UroVysion Bladder Cancer Recurrence Kit van forgalomban, amelyet az amerikai FDA (Food and Drug Administration) is diagnosztikus eszközként ismer el. Ebben a 3-as, 7-es és 17-es kromoszómák peri-centromérikus régióit, továbbá a 9p21-es lókuszt detektáló próbák keveréke található meg. A módszer specificitása és érzékenysége megfelel a diagnosztikában elvártaknak, azonban magas költsége, specifikus szakmai háttérigénye korlátozza a rutin diagnosztikában való használatának szélesebb körű elterjedését.

A húgyhólyagdaganatokon belül lényeges az új WHO klasszifikáció (2004) alapján a papillómák, az alacsony malignus potenciállal rendelkező papilláris neoplasiák (PUNLMP-k), a low grade (LG) és a high grade (HG, #208) tumorok elkülönítése. Az egyes csoportok eltérő kiújulás mentes túléléssel valamint progressziós rátával rendelkeznek, s ezért személyre szabottan agresszívabb kezelésre, szorosabb utánkövetésre van szükség ezen tumorok esetében. Azonban, az új szövettani leírások sok esetben nem adnak egyértelmű segítséget az egyes entitások elkülönítéséhez: a tumorok 30%-a indokolatlanul kerül a HG csoportba, továbbá a vizsgálók közötti és az egyes vizsgáló leletein belüli eltérés is jelentős. Ezen adatok szintén alátámasztják a további markerek iránti szükségét, amelyek segíthetnek a húgyhólyagrákok pontosabb szövettani/prognosztikai besorolásában, hozzájárulva a megfelelő terápia kiválasztásához, növelve az életminőséget, s csökkentve a terápiás költségeket.

Az elmúlt években számos prognosztikai faktort, köztük sejtciklus szabályozókat (p53, pRb), proliferációs markereket (Ki-67, survivin), onkogéneket (EGFR, FGFR, VEGF) vizsgáltak, azonban jelenleg nem rendelkezünk olyan markerrel, ami önmagában felülmúlná a hagyományos szövettani analízis prognosztikai és prediktív értékét.

A húgyhólyag esetében is kiemelten fontos szerepe van a sejtkapcsoló struktúráknak. A húgyhólyag élettani szerepe a vizelet tárolásán, továbbításán túl, a vizelettel kiválasztásra kerülő anyagok szövetek közötti térbe, illetve a keringésbe történő visszajutásának megakadályozása. Ezen funkcióban központi szerepük van a tight junction-öknek, melyek vázát a négy transzmembrán domainnel rendelkező claudinok alkotják.

A claudinok prognosztikus és/vagy differenciáldiagnosztikus szerepét számos humán daganatban leírták. A húgyhólyakrák és normál urothelium esetében kevés irodalmi adattal rendelkezünk a claudin expresszióról, valamint annak esetleges prognosztikai/differenciál-diagnosztikai szerepe nem ismert. Felső húgyúti urotheliumban a claudin-1 a basalis/peribasalis, a claudin-3, -4 és -7 pedig a superfitialis rétegekben volt kimutatható. A claudin-3 expressziója szignifikánsan összefüggött felső-húgyúti tumorok növekedési mintázatával, a stádiummal és a differenciáltsággal, míg a claudin-1 és -4 expresszió a stádiummal. Boireau és mtsai a tumor körüli hámphoz viszonyítva nem találtak lényeges eltérést a húgyhólyagdaganatok claudin-1 és -7 expressziójában, míg a claudin-4 esetében a 39 vizsgált esetből 26 esetben találtak szignifikáns változást. Ebben a tanulmányban a jól differenciált daganatokban a környező hámphoz képest döntően fokozott claudin-4 expressziót a rosszul differenciált daganatokban döntően csökkent expresszió váltotta fel, mely szignifikánsan összefüggött az egy éves túlélésével. Mivel az egyes daganatokat csak a környező hámphoz képest vizsgálták, a jól és rosszul differenciált tumorok összevetésére ez a vizsgálat nem adott információt.

II. Célkitűzések

A bevezetésben összefoglalt irodalmi adatok tükrében célkitűzéseinket az alábbi pontokban fogalmazzuk meg:

- Célunk volt a claudin-1, -2, -3, -4, -5, -7, -10 mRNS és fehérje, valamint a Ki-67 fehérje expresszió vizsgálata független, nem tumoros mintákban és különböző stádiumú és differenciáltságú (low grade és high grade) húgyhólyagrákokban.
- Célunk volt a claudin-1, -2, -3, -4, -5, -7, CK-5/6, CK-20 és Ki-67 fehérje expresszió lokalizációjának és erősségének vizsgálata urothelialis papillomában (UP), invertált urothelialis papillomában (IUP), PUNLMP-ben és low grade urothelialis carcinomában (LG-UCC).
- Vizsgálni kívántuk az egyes fehérjék esetleges differenciál-diagnosztikai szerepét, valamint a fehérje expresszió és a kiújulás mentes és a teljes túlélés közötti összefüggéseket.
- Célunk volt a hólyagrák vizeletből történő kimutatására használatos FISH alapú in situ hibridizációs technika fajlagosságának, érzékenységének vizsgálata.

Anyag és módszer

Low grade/high grade és nem invazív húgyhólyagdaganatok vizsgálata:

Anyag:

- 103 sebészileg eltávolított, formalin-fixált, paraffinba ágyazott humán minta vizsgálata (86 UCC /27 low grade, 59 high grade/, 17 független, nem tumoros urothelium)
- 80 TUR-ral eltávolított szöveti minta vizsgálata (5 független /nem tumoros/ normál, 15 IUP, 20 UP, 20 PUNLMP és 20 LG-UCC)

Módszer:

- Ventana ES (claudin-1, -2, -3, -4, -5, -7, -10, Ki-67) és Benchmark XT (szöveti multiblokkon claudin-1, -2, -3, -4, -5, -7, CK-5/6, CK-20 és Ki-67) immunfestő-automata a fehérje expresszió detektálására (Ventana Medical System Inc., Tucson, AZ, USA)
- Fluoreszcens immunhisztokémia a claudin-4 és claudin-7 expresszió és ko-lokalizáció elemzésére
- Immunhisztokémia kiértékelése szemi-quantitatív (score x intenzitás) és kvantitatív (morfometria) módszerekkel
- Teljes RNS izolálást követő reverz transzkripció, majd RT-PCR reakció a claudin-1, -2, -3, -4, -5, -7 és -10 mRNS expresszió vizsgálatára (referencia gén: β -aktin)

Hólyagrák kimutatása vizeletből FISH módszerrel:

- 55 eset (43 szövettanilag igazolt UCC, 6 gyulladás, 2 hyperplasia, 2 papilloma, 2 eltérés nélkül) szövettani és vizeletmintájának vizsgálata
- Vizelet előkészítés (Vysis FISH Pretreatment Reagent Kit), FISH UroVysion Bladder Cancer Recurrence Kit (Vysis, Inc.), kiértékelés az előírásoknak megfelelően

Eredmények

Immunhisztokémia és RT-PCR vizsgálat nem tumoros urotheliumban: Az egyes claudinok hámon belüli expressziós mintázata és lokalizációja a vizsgált csoportok esetében hasonló volt az irodalomban korábban közölt adatokhoz. Claudin-1 membrán-pozitivitás főként az urothel basalis rétegeiben jelent meg. A claudin-2 perimembránószu-citoplazmatikus granulás reakciót adott a basalis/peribasalis rétegekben. Claudin-3 és -5 gyenge reakciót adott néhány mintában a hám felső rétegeiben. Claudin-4 és -7 membrán-pozitivitás a hám felső rétegeiben volt detektálható, jellemzően basalis irányban csökkenő intenzitással. Azonban, a claudin-7 pozitivitás néhány esetben a hám egész terjedelmében megjelent. Claudin-10 nem volt kimutatható. Mind normál, mind a gyulladásos hámban elszórt Ki-67 pozitivitást találtunk. A gyulladásos minták szignifikánsan magasabb claudin-2 és claudin-4 fehérje valamint claudin-7 mRNS expressziót mutattak a nem gyulladásos mintákhoz viszonyítva.

Immunhisztokémia és RT-PCR vizsgálat tumorokban: Claudin-1, -2, -4 és -7 kimutatható volt legtöbb esetben. Claudin-3 és -5 csak néhány, többségében jól differenciált tumorban volt detektálható. Claudin-10 nem volt kimutatható. A hám rétegei szerinti eloszlása a claudin-1, -2, -4 és -7-nek a daganatokon belül hasonló volt a normál hámban találtakhoz, azonban a claudin-4 a UCC-k nagy részében a hám egész terjedelmében megjelent. Invertált papillomákban kérdéses lehet a szöveti orientáció megítélése a H&E metszetek alapján, ezért is fontos lehet a claudinok standard hámon belüli eloszlása.

A tumoros minták csökkent claudin-1 és emelkedett claudin-2, -4 és -7 valamint Ki-67 fehérje és emelkedett claudin-1, -2, -4 és -7 mRNS expressziót mutattak a nem-gyulladásos kontrollhoz képest.

A HG tumorok szignifikánsan magasabb claudin-4 és Ki-67 valamint szignifikánsan alacsonyabb claudin-7 fehérje expressziót mutattak a LG tumorokhoz viszonyítva. Csökkent claudin-1 és emelkedett claudin-2 és claudin-4 mRNS expressziót találtunk a HG-UCC-kben a LG-UCC-khez képest. A HG tumorokban a LG tumorokhoz viszonyítva szignifikánsan magasabb volt azoknak a tumoroknak az aránya, amelyek a claudin-4-et a tumor egész terjedelmében expresszálták, míg a LG tumorok inkább a

normálhoz hasonló lokalizációban, azaz a hám felső rétegeiben expresszálták a claudin-4-et.

Fluoreszcens vizsgálatok során az esetek többségében a claudin-4 és claudin-7 kollokalizációja volt megfigyelhető. Az immunfluoreszcens analízis is alátámasztotta a fentebb említett különbséget a LG és HG tumorok között: a HG-ben emelkedett a claudin-4 és csökkent a claudin-7 expresszió.

A PUNLMP-k és a LG-UCC-k közül néhány esetben a claudin-1 és -4 a tumor egész terjedelmében pozitivitást mutatott. Az invertált papillomák 73%-ban (11/15) a claudin-1 a daganat teljes terjedelmében pozitív volt. Claudin-1 és -2 expresszió alacsonyabb volt a LG-UCC-kben a papillomákhoz, invertált papillomákhoz és a PUNLMP-khez képest. Azonban csak a claudin-1 esetében találtunk szignifikáns eltérést az egyes csoportok között: az invertált papillomákban szignifikánsan magasabb volt a claudin-1 expresszió a klasszikus papillomákhoz, LG-UCC-khez és a PUNLMP-khez viszonyítva, mind a morfometria, mind a szemi-kvantitatív kiértékelés eredménye alapján. Claudin-4 és -7 expresszió nem mutatott jelentős eltérést az egyes csoportok között. Egyik esetben sem találtunk emelkedett claudin-3 expressziót.

A CK-5/6 a basalis míg a CK-20 pozitívitas az irodalomnak megfelelően a superfitialis rétegekben volt kimutatható. A diszregulált CK-20 pozitívitas a nem csak superfitialisan elhelyezkedő pozitívitas megjelenésében nyilvánult meg a LG-UCC-k esetében. A PUNLMP-k szignifikánsan csökkent CK-20 expressziót mutattak a normálhámhoz és a LG-UCC-khez képest. Egyéb vonatkozásban nem találtunk szignifikáns különbséget a csoportok között.

LG-UCC-k szignifikánsan magasabban expresszálták a Ki-67-t a normálhoz, a papillomákhoz és az invertált papillomákhoz viszonyítva, valamint a PUNLMP-k az UP-khez viszonyítva.

Utánkövetéses vizsgálat: *Low grade és high grade UCC-k:* Az átlagos utánkövetési idő 45,96 (2-10) hónap volt. A LG páciensek közül egy sem (0/27), míg a HG betegek közül 19-en (19/57) hunytak el húgyhólyagrák miatt. Ebből a 19 esetből 17 beteg izominvazív húgyhólyagrákban szenvedett, míg ketten T1 stádiumúak voltak. Összesen 64 Ta/T1 stádiumú tumor bizonyult alkalmasnak az utánkövetéses vizsgálatra (27 Lg és 37 HG).

LG esetek közül 13 (48%) míg a HG esetek közül 7 (18%) újult ki. Az átlagos KMT 38 hónap volt a LG-ben, míg 47 hónap a HG-ben.

Azok a Ta/T1-es tumorok, amelyek magasan, azaz a medián fölött expresszálták a claudin-7 fehérjét szignifikánsan rövidebb KMT-sel rendelkeznek a claudin-7-et alacsonyan, a medián alatt expresszáló tumorokhoz viszonyítva.

HG-ből 3 eset (ebből kettő húgyhólyagrakban halt meg), míg a LG-ből egy eset sem progrediált izominvazív daganattá. A HG tumorok (T2-vel) szignifikánsan rosszabb teljes túléléssel rendelkeztek a LG tumorokhoz viszonyítva. A nemzetközi irodalomnak megfelelően az izominvazív (T2) esetek szignifikánsan rosszabb túléléssel rendelkeztek a felületes (Ta/T1) esetekhez viszonyítva. A cisztekтомиával kezelt izominvazív betegek tovább éltek (48 hónap viszonyítva 14 hónaphoz) az egyéb módon kezelt izominvazív daganatos betegekhez viszonyítva.

Felületes húgyhólyagdaganatok: Az átlagos utánkövetési idő 59,79 (3-126) hónap volt. Egy beteg hunyt el, azonban nem urológiai okból. Két PUNLMP-t leszámítva az összes eset primer tumor volt. Összesen 20 LG-UCC, 20 PUNLMP, 18 papilloma és 15 invertált papilloma bizonyult alkalmasnak az utánkövetéses vizsgálatra. Kiújulás 16 esetben történt (10/20 LG-UCC; 6/20 PUNLMP). A papillomák és invertált papillomák nem újultak ki.

A claudin-1-et alacsonyan, azaz a medián alatt expresszáló PUNLMP-k szignifikánsan rövidebb KMT-sel rendelkeznek Kaplan-Meier analízisben a claudin-1-et magasan, a medián fölött expresszáló PUNLMP-khez képest. A claudin-4-et magasan, a medián fölött expresszáló LG-UCC-k szignifikánsan rövidebb KMT-sel rendelkeznek Kaplan-Meier analízisben a claudin-4-et alacsonyan, a medián alatt expresszáló LG-UCC-khez viszonyítva. Claudin-2, -7, CK-5/6, CK-20 és a Ki-67 expresszió nem mutatott összefüggést a KMT-sel.

Hólyagrak kimutatása vizeletből FISH módszerrel: A vizeletből származó tumorsejtekben az UroVysion segítségével detektált specifikus genetikai eltéréseket hasonlítottuk össze a TUR szövettani eredményével. Az UroVysion teszt pozitivitási kritériumai 34 esetben teljesültek, minden esetben szövettanilag igazolt UCC volt kimutatható a háttérben. Negatív eredményt 16 esetben kaptunk, amelyből 5 eset

bizonyult a későbbi szövettan eredményeként felületes, jól differenciált tumornak. Összességében a FISH vizsgálat fajlagossága a szövettan alapján 100%-nak, míg érzékenysége 87%-nak bizonyult.

Abból a 12 esetből, ahol a reggeli első és második vizeletből is elkészült a FISH, 9 UCC közül 3 esetben mindkét teszt pozitív, négy esetben az egyik teszt pozitív, míg a másik értékelhetetlen, egy esetben az egyik teszt pozitív, míg a másik negatív, míg egy esetben az egyik teszt negatív a másik értékelhetetlen volt. Ezek szerint 8 minta pozitív (legalább az egyik minta pozitív), egy minta negatív volt. Mind a három malignitástól mentes minta negatívnak bizonyult. Nem volt szignifikáns különbség a reggeli első és második vizeletből készült FISH vizsgálatok eredményei között, valamint az értékelhetetlen esetek egyenlően oszlottak el ezen két csoport között.

A 34 FISH-pozitív UCC közül a 9p21 lókuszt deléciója volt a fő genetikai eltérés két T1-es valamint két T2-es tumorban (12%). Harminc esetben (88%), ide értve a FISH-sel pozitívnak bizonyult Ta-s tumort, a 3-as, 7-es és 17-es kromoszómák felszaporodása volt kimutatható. Ezzel szemben, nyolc esetben a 3/7/17-es kromoszómák felszaporodásán túl egy azon sejten belül a 9p21 elvesztése is detektálható volt. Összesen 11 minta mutatott komplett 9p21 deléciót (32%).

A felületes (Ta) tumorokban szignifikánsan alacsonyabb volt az UroVysion-nel detektált genetikai eltérést tartalmazó sejtek aránya a T1-es és T2-es tumorokhoz viszonyítva, míg a T1 és T2 között nem volt szignifikáns eltérés. A G3-as tumorokban szignifikánsan magasabb volt a genetikai eltérést mutató sejtek aránya a G1-es tumorokhoz viszonyítva.

Következtetések

1. Igazoltuk, hogy a claudin és Ki-67 immunhisztokémia segítséget nyújt a különböző stádiumú és differenciáltságú húgyhólyagdaganatok differenciáldiagnosztikájában, valamint plusz prognosztikus információval szolgálhat a kiújulás mentes túlélés tekintetében. A munkánk során használt két értékelési rendszer (szemi-kvantitatív és kvantitatív) megerősítette egymást, ami a mindennapi gyakorlatban való felhasználás lehetőségét is alátámasztja.
2. Bebizonyosodott, hogy a HG tumorokban a LG tumorokhoz viszonyítva jelentősen magasabb a claudin-4 és Ki-67, míg alacsonyabb a claudin-7 fehérje expresszió. A claudin-4 mRNS expresszió esetében a hasonló eltérés mRNS szintű szabályozásra utal.
3. Az emelkedett claudin-1 fehérje expresszió megkönnyíti az invertált papillomák klasszikus papillomáktól, PUNLMP-ktől és LG-UCC-ktől való elkülönítését. Ezen kívül nehezen megítélhető esetekben a claudinok standard lokalizációja segítheti a hám orientációját.
4. Az alacsony claudin-1 expresszió PUNLMP esetében, a magas claudin-4 expresszió LG-UCC-ben, míg a magas claudin-7 fehérje expresszió Ta-T1-es tumorok esetében segíthet a rosszabb prognózissal rendelkező, ezáltal szorosabb utánkövetést igénylő esetek kiválasztásában.
5. Az UroVysion teszt megbízható diagnosztikus eszköznek bizonyult magas specificitással és érzékenységgel. Magas költsége és jelentős háttérigénye miatt egyelőre nem képes kiváltani a rendszeres hólyagtükrözés szerepét, azonban kétes esetekben hasznos segítséget nyújthat a húgyhólyagdaganatok utánkövetése illetve diagnózisa során.

Új megállapítások

- A claudin-4 és Ki-67 expresszió szignifikánsan magasabb, míg a claudin-7 expresszió szignifikánsan alacsonyabb a high grade tumorokban a low grade tumorokhoz viszonyítva.
- A magas claudin-7 fehérje expresszió rövidebb kiújulás mentes túléléssel társul Ta-T1-es tumorok esetében.
- Az invertált papillomákban talált szignifikánsan magasabb claudin-1 expresszió segítheti ezen entitás elkülönítését a klasszikus papillomáktól, PUNLMP-ktől és a nem invazív low grade UCC-ktől.
- Az alacsony claudin-1 expresszió PUNLMP-k esetében rövidebb kiújulás mentes túléléssel társul a magas claudin-1 expresszióhoz képest.
- A magas claudin-4 expresszió LG-UCC-ben rövidebb kiújulás mentes túléléssel társul az alacsony claudin-4 expresszióhoz viszonyítva.
- Az UroVysion teszt egy megbízható diagnosztikus eszköz, magas szenzitivitással és érzékenységgel, azonban egyelőre nem képes kiváltani a rendszeres hólyagtükrözés szerepét az utánkövetés során.

Saját publikációk jegyzéke

A dolgozat témájában közölt publikációk:

Törzsök P, Riesz P, Kenessey I, Székely E, Somorácz A, Nyirády P, Romics I, Schaff Z, Lotz G, Kiss A. Claudins and ki-67: potential markers to differentiate low- and high-grade transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *JOURNAL OF HISTOCHEMISTRY & CYTOCHEMISTRY* 59:(11) pp. 1022-1030. (2011) **IF: 2.381**

Székely E, **Törzsök P**, Riesz P, Korompay A, Fintha A, Székely T, Lotz G, Nyirády P, Romics I, Tímár J, Schaff Zs, Kiss A. Expression of claudins and their prognostic significance in non-invasive urothelial neoplasms of the human urinary bladder. *JOURNAL OF HISTOCHEMISTRY & CYTOCHEMISTRY* 59: pp. 932-941. (2011) **IF: 2.381**

Riesz P, Lotz G, Páska C, Szendrői A, Majoros A, Németh Zs, **Törzsök P**, Szarvas T, Kovalszky I, Schaff Zs, Romics I, Kiss A. Detection of bladder cancer from the urine using fluorescence in situ hybridization technique. *PATHOLOGY & ONCOLOGY RESEARCH* 13: pp. 187-194. (2007) **IF: 1.272**

A dolgozat témájában közölt magyar nyelvű közlemény:

Riesz P, Székely E, **Törzsök P**, Majoros A, Szendrői A, Dombóvári P, Romics I
[Can inverted papilloma in urinary bladder be considered as a benign tumor].
ORVOSI HETILAP 151:(3) pp. 92-95. (2010)

A doktori munka témájától független publikáció:

Zádori G, Gelley F, **Törzsök P**, Sárváry E, Doros A, Deák AP, Nagy P, Schaff Zs, Kiss A, Nemes B. Examination of claudin-1 expression in patients undergoing liver

transplantation owing to hepatitis C virus cirrhosis. *TRANSPLANTATION PROCEEDINGS* 43: pp. 1267-1271. (2011) **IF: 0.993**

A doktori munka témájától független magyar nyelvű közlemény:

Riesz P, Nyirády P, Szűcs M, Szendrői A, Majoros A, Bánfi G, Kiss A, Lotz G, **Törzsök P**, Kelemen Z, Romics I. Hímvesző-daganatos betegek kezelésével szerzett tapasztalataink. *ORVOSI HETILAP* 148:(37) pp. 1751-1756. (2007)

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Schaff Zsuzsa és Prof. Dr. Tímár József egyetemi tanároknak, a II.sz. Patológiai Intézet volt és jelenlegi Igazgatóinak, hogy munkámat lehetővé tették és támogatták, valamint az elmúlt hat évben mindvégig mellettem álltak.

Kiemelkedően hálás köszönetemet szeretném kifejezni témavezetőmnek, Dr. Kiss András egyetemi docens úrnak, aki mind TDK, mind PhD hallgatói munkám során mindvégig nagy odafigyeléssel irányított, mind szakmailag, mind emberileg maximálisan támogatott és biztosította a lehetőséget, hogy a laboratóriumában dolgozzam.

Munkatársaim közül külön kiemelten szeretném megköszönni Dr. Székely Eszter és Dr. Lotz Gábor egyetemi adjunktusoknak a vizsgálatok során nyújtott segítségüket, útmutatásukat. Köszönöm Dr. Kenessey Istvánnak a statisztikai számításokban nyújtott iránymutatást, segítséget, továbbá Dr. Borka Katalin adjunktus asszonynak, Dr. Glasz Tibor egyetemi docens úrnak, Dr. Gyórfy Hajnalka adjunktus asszonynak és Dr. Schönfeld Tibor tudományos főmunkatársnak az évek során nyújtott támogatást, segítséget.

Hálával tartozom Prof. Dr. Romics Imre egyetemi tanárnak, az Urológia Klinika igazgatójának, Dr. Nyirády Péter egyetemi docens úrnak, Dr. Riesz Péter egyetemi adjunktus úrnak, amiért ittlétem hat esztendeje alatt mindvégig érdeklődéssel és támogató szándékkal fordultak munkám felé, és igyekeztek minden olyan szükséges szakmai és emberi támogatást megadni, amellyel nem csak a kutatásban, hanem a mindennapokban is segítségemre voltak.

Különösen hálás vagyok Azumah Erzsébet, Gregor Viktória, Pekár Zoltánné, Samodainé Erika asszisztenseknek, akik mindig rendkívül készségesen segítettek a vizsgálatok elvégzése során és gyakorlati tudásom szélesítésében is fontos szerepet játszottak.

Szeretném megköszönni a fordítások, pályázatok, az adminisztratív teendők során kapott segítséget Rigóné Kálé Elvirának, valamint Balogh Lenkének és Seres Jánosnénak az irányomba megnyilvánuló jóindulatát, segítőkészségét.

Köszönet illeti a II.sz. Patológiai Intézetben dolgozó PhD hallgató társaimat, kollégáimat – Dr. Bathmunk Enkhjargalt, Dr. Fintha Attilát, Garay Tamást, Dr. Gyöngyösi Benedeket, Dr. Holczbauer Ágneszt, Dr. Korompay Annát, Dr. Németh Zsuzsannát, Dr. Patonai Attilát, Dr. Réti Andreát, Dr. Somorác Áront, Dr. Szabó Erzsébetet, Dr. Szász Marcellt –, akikre mindig támaszkodhattam kísérleteink és vizsgálataink kivitelezésekor, megvitatásakor.

Továbbá szeretném megköszönni a II.sz. Patológiai Intézet valamennyi dolgozójának a türelmét, segítőkészségét!

Végül, de nem utolsó sorban hálával tartozom Szüleimnek, Családomnak, Barátaimnak, akik nélkül nem jöhetett volna létre ez a munka.