

Új vizsgálóeljárások urológiai daganatok diagnosztikájában

Doktori tézisek

Dr. Székely Eszter

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Timár József PhD., D.Sc.

Iskolavezető: Dr. Kovalszky Ilona PhD., D.Sc.

Hivatalos bírálók: Dr. Verebély Tibor PhD., D.Sc.
Dr. Tenke Péter PhD.,

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Nagy Péter PhD., D.Sc.
tagjai: Dr. Kocsis Judit PhD.
Dr. Bajtai Attila PhD.

Budapest

2012

Bevezetés

Az urothel sejtes carcinoma (UCC) incidenciája világszerte emelkedő tendenciát mutat, az urológiai tumorok közül a második leggyakrabban előforduló daganat. Leggyakrabban húgyhólyagból indul ki. Az UCC korai felismerése a betegség kezelése, várható kórlefordulás megítélése, a kezelt betegek életminősége szempontjából igen fontos. Az UCC leggyakrabban vérvizelés tünete miatti kivizsgáláson átesett betegeknek kerül felismerése. Általában transurethralis resectio –TUR- szövettani vizsgálatával sikerül a rosszindulatú daganat jelenlétét igazolni. Egyelőre nem ismert olyan non-invazív vizsgálati eljárás, amelynek segítségével vérvizelés miatt jelentkező betegeknek a cystoscopya 90-95 %-os sensitivitását megközelítő biztonsággal lehet UCC jelenlétét igazolni, vagy kizárni.

Az UCC szövettani képét tekintve low grade ill. high grade csoportba sorolható. E két csoportnál lényeges különbség mutatkozik a várható klinikai lefordulás tekintetében : a low grade daganatok hosszú ideig non-invasivak, átlagos túlélésük TA stádiumú betegeknek 120 hónapnál több, míg a high grade daganatok gyakran infiltratív terjedést mutatnak; izom invazív tumorban szenvedő betegeknek az átlagos túlélés csupán 33 hónap.

Ugyan low grade daganatok recidiva hajlamot mutatnak, csupán egy részük (mintegy 10-20%) mutat klinikai progressiót illetve infiltratív terjedést. Jelenleg nem ismert biztonsággal használható olyan vizsgálati módszer, amelynek segítségével sikerül kiszűrni a low grade UCC-k közül azt a csoportot, amely klinikailag agresszívebben viselkedik, így erőteljesebb kezelést igényel.

Számos prognostikai marker vizsgálata történt az elmúlt években, e vizsgálatok eredményei egymásnak sokszor ellentmondóak. Az eredmények azt mutatják, hogy kombinált használatuk eredményesebb a daganatok prognosticájának meghatározásában, mint egyes prognostikai markerek külön-külön történő alkalmazása. Nehézséget jelent az értékelésben az a tény is, hogy a húgyhólyagdaganatok diagnosztizálása során a daganat stádium, ill. grade meghatározása szintjén is igen magas az inter- ill. az intra-observer variabilitás. Valamennyi prognostikai marker vizsgálat szövettani diagnózison alapul, így false grade, ill. stage meghatározások esetén maguk a vizsgálatok is helytelen eredményre vezethetnek.

Az E-cadherin a Ca-függő sejtadhéziós molekula család tagja, mely a homotípiás sejt-kapcsolatok kialakításáért felelős. A hámsejtek felszínén található, az ún. zonula adherens alkotóeleme. Egyes szerzők alacsony expressióját alacsony daganat-differenciációval, ill. fokozott progressióval hozzák összefüggésbe.

A hámsejtek a szöveti szerveződés fenntartásában egyrészt a szövetek külvilágtól való, ill. a szövetek egymástól való elválasztásában játszanak szerepet. A húgyutakban a vizeletben található, a szervezet számára mérgező anyagok szövetek közé való visszajutását akadályozzák meg. A hámsejtek közötti kapcsolatok több típusúak lehetnek, ezek közül a legszorosabb kapcsolatot a zonula occludens típusú - más néven tight junction - jelenti. E mellett léteznek ún. zonula adherens típusú kapcsolatok, ill. hemidesmosomák, valamint ún. gap junction típusú kapcsolódások. Mindezek a sejtek közötti kommunikációban játszanak szerepet. A tight junction vázát transzmembran doménnel rendelkező fehérjék alkotják (occludin, claudin, junctionalis adhaesios fehérjék, tricellulin). Ezek struktúrája dinamikusan változik a sejtek pillanatnyi igényei alapján. Transzmembran ill. corticalis fehérjék vannak jelen, melyek között transzkripciós faktorok, ill. tumorsupressor fehérjék egyaránt kimutathatóak. A tight junctionok gerincét alkotó fehérjék családját claudinoknak nevezik. Kimutatása 1998-ban történt. Jelen ismereteink alapján 27 altípusa ismert. A claudinok egyes típusai szövet- ill. szervspecifikusak. A 4 transzmembran régió közül elsősorban a két középsőben mutatkozik különbség az egyes claudin típusok között. A claudinok szerepe a sejt növekedésében, ill. a sejt-szöveti differentiatio szabályozásában is ismert, ill. a sejt-közötti ion, ill. fehérje transportban van. Legnagyobb változatosságot az extracelluláris hurok C-terminálisa mutatja, ezzel kapcsolódik különböző extracellulárisan elhelyezkedő fehérjékhez. Mivel a claudinokat a kórokozók receptorként használják (*Helicobacter pylori*, *Clostridium perfringens*) a jövőben terápiás célpontként is szerepelhetnek. Tekintettel azon tényre, hogy különböző szervek rosszindulatú daganatainak sejtjeiben fokozott, ill. csökkent az expressiójuk, számos vizsgálat célpontjai a claudin fehérjék.

Célkitűzések

Munkacsoportunk célkitűzése az volt, hogy a különböző típusú urothelsejtes carcinomák, ill. papillomák eseteiben megvizsgáljuk, van-e különbség a különböző sejtkapcsoló struktúrákat alkotó fehérjék expressziójának kimutathatóságában, ill. mintázatában. Vizsgálataink arra irányultak, hogy sikerül-e kimutatni olyan különbséget a claudin expresszióban, melynek alapján diagnosztikus nehézséget adó esetekben a claudin expressziót vizsgálva könnyebben lehet-e meghatározni az adott daganat szövettani típusát vagy várható viselkedését.

1. Az E-cadherin expressio grade-stage, ill. prognosztikai összefüggéseinek meghatározása immunhistochemiai módszerekkel

E-cadherin expressio immunhistochemiai kimutatásával vizsgáltuk, hogy van-e összefüggés az E-cadherin expressios mintázata, valamint a daganat stádiuma, ill. grade-je között ill. várható recidiva bekövetkeztének esélye, ill. a túlélési mutatók megbecslése lehetséges-e.

2. Low grade ill. high grade UCC-k Claudin expressiojának vizsgálata

A Claudin-1,-2,-3,-4,-5,-7,-10 fehérjék messenger RNS és fehérje szintű, valamint Ki 67 proliferációs marker expresszióját vizsgáltuk low ill. high grade daganatokban abból a szempontból, hogy

A: van-e lényeges különbség az expresszióban, ill.

B.: amennyiben van, ez prognosztikai jelentőségű-e.

3. Claudinok, cytokeratinok ill. Ki67 expressiojának összehasonlítása nem malignus, ill. low grade urothelsejtes daganatokban

A Claudin -1,-2,-4,-7, cytokeratin 5/6, cytokeratin 20, ill. Ki67 fehérje expressziót hasonlítottuk össze húgyhólyag papillomákban, invertált papillomákban, PUNLMP ill. low grade UCC-kben rutin diagnosztikai szempontból, ill. a recidiva-esély lehetséges megbecslésének szempontjából.

Anyag és módszer

1. E-cadherin expressio vizsgálata UCC-ban

1996. január 1. és 1997. február 1. között a SOTE Urológiai Klinikáján transurethralis resection átesett primer UCC- s betegek szövettani mintáiban vizsgáltuk az E-cadherin expressio erősségét. A transurethralis hólyagtumor-resectios mintákat újravizsgáltuk. A korábbi szövettani diagnózisoknak megfelelő grade, stage eseteket használtuk. (A grade meghatározás ezen esetekben az 1973-as WHO beosztás szerint történt). A vizsgálatra kiválasztott betegek anyagaiból a legmegfelelőbbnek kínálkozó H&E festett metszethez tartozó blokkból immunhistochemiai vizsgálatra készült külön metszeteken végeztük a reakciót. Semiquantitativ módszerekkel vizsgáltuk az E-cadherin elleni antitesttel detektálható reakció erősségét. A recidiva hajlam, ill. az E-cadherin expressio függvényében vizsgáltuk a nyert adatokat. Tekintettel azon tényre, hogy eredményeink az irodalmi adatokkal homlokegyenest ellenkező irányba mutattak, a vizsgálatot 2012-ben újabb mintákon validáltuk. 50 újabb UCC esetet választottunk ki, melyek között különböző grade (GrI-III) ill. stage-t (min. TA- min.T2) mutató hólyagtumorból származó anyagban igyekeztünk az E-cadherin expressios mintázatát kimutatni.

2. Low/ high grade UCC-k összehasonlítása

Százhárom transurethralis resection (TUR), ill. térképbiopszia során nyert szövetmintát vizsgáltunk melyek közül 86 származott UCC-ből, míg 17 olyan betegekből származó control minta volt, ahol az anamnézisében nem szerepelt UCC. Munkánkban nem malignus, valamint low ill high grade urothelialis daganatok claudin expressioját hasonlítottuk össze. Az expressiot immunhistochemiai reakciókkal, szokvány metszeteken semiquantitativan ill. photometriás vizsgálattal értékeltük, valamint a claudinok tekintetében a mRNS kimutatását reverse transcriptioval végeztük. A statisztikai vizsgálatok Statistica V8.0 (Statsoft Inc., Tulsa, OK, USA) programmal történtek. Az expressios értékek összehasonlítása nem parametrikus ANOVA teszttel (Kruskal-Wallis) történt. Kaplan-Meier módszerrel vizsgáltuk a recidiva-mentes túlélést. Log-Rank teszttel hasonlítottuk össze a túlélési görbéket. Spearman-féle correlatios teszttel a

semiquantitativ, ill. quantitativ vizsgálat során nyert eredményeket vetettük össze. Significansnak a $P < 0.05$ értéket fogadtuk el.

3. Nem malignus, ill. low grade, nem invasiv urothelsejtes daganatok vizsgálata

A Claudin-1,-2,-4,-7 protein expressios mintázatát 80 transurethralis resectioval eltávolított, valamilyen urothelialis daganatból származó szövetmintán, valamint 5 nem daganatos betegből származó mintán vizsgáltuk. Ezek között 15 invertált urothelialis papilloma (IP), 20 urothelialis papilloma (UP), 20 grade I. (PUNLMP), ill. 20 Grade II. (low grade) UCC eset szerepelt. A nem daganatos minták olyan betegekből származtak, akik sosem szenvedtek urothel sejtes carcinomában. Az immunhistochemiai vizsgálatokat szokvány metszeteken ill. tissue microarray módszerrel készült blokkok metszetein végeztük. Az analízis semiquantitativ módszerekkel (4 egymástól független orvos) ill. morphometriával történt. Az eredményeket a teljes túlélés, valamint a betegségmentes (recidiva mentes) periódusok hosszának függvényében értékeltük. A statisztikai kiértékelés módszerei a „low/ high grade UCC-k vizsgálata” pontban leírtak szerint történt.

Eredmények

1. E-cadherin protein expressio vizsgálata

A 40 betegből 13 esetében (33%) az E-cadherin reakció negatívnak bizonyult. Huszonöt betegnél (63%) +, ill. ++ erősségű eredmény született. A reakció erőssége vagy megegyezett a normál urotheliummal, vagy a normál urothelhez képest valamivel gyengébbnek bizonyult. A kiértékelés során az urothelsejtes carcinomák grade-je, ill. a stage nem mutatott significans összefüggést az E-cadherin expressio erősségével - negatív eredményt mutattak nem-invasív, alacsony grade-ű daganatok, míg erőteljes pozitívítást mutattak alacsonyan differentially, invazív daganatok. Egy másik független betegcsoporton megismételt E-cadherin vizsgálatok során valamennyi daganatban kimutathatónak bizonyult a reakció. Tekintettel arra, hogy e vizsgálatokba beválasztott esetek között low grade, high grade, invazív, nem-invasív UCC-k egyaránt szerepeltek, ill. hogy az infiltratív daganatok esetében az infiltratív componens lényegében a felszínen látható daganattal azonos intenzitású reakciót mutatott, korábbi eredményeinket – vagyis azt, hogy az E-cadherin expressió mintázatának az urothelialis daganatokban nincs összefüggése a tumor grade-del ill. stage-el - továbbra is fenntarthatónak, megalapozottnak tekintjük. Az E-cadherin reakció erősségének mértéke, ill. az átlagos túlélés között sem találtunk összefüggést. A 2012-ben megismételt E-cadherin vizsgálatokat friss szövettani eseteken (2011-2012-ben operált daganatok) végeztük, így recidiva/túlélés vizsgálatok még nem végezhetőek, ezeket a későbbiekben tervezzük.

2. Low, ill. high grade urothelsejtes carcinomák Claudin vizsgálata

Nem daganatos mintákon a Claudin-1 elleni antitesttel az urothelium basalis rétegében detectáltunk pozitív reakciót, mely a sejtmembranokon jelent meg. Ezzel ellentétesen a Claudin-4, ill. -7 reakciókkal – szintén membran pozitívítás volt észlelhető – a hám felső sejt-soraiban volt a pozitívítás regisztrálható. A reakció erőssége a basalis sejtrétegek felé csökkenő intenzitást mutatott. Egy-egy esetben a Claudin-7 elleni antitesttel a hám teljes rétegében azonos intenzitású erős reakciót észleltünk. Claudin-3, ill. -5 elleni antitestekkel néhány mintában gyenge felszíni reakció volt megfigyelhető. A Claudin-5 - melyet egyéb vizsgálatok során is elsősorban mesenchymalis sejtekben

észleltek pozitívnak - a mi mintáinkban is elsősorban az érendothelben mutatott pozitivitást. Claudin-10 elleni antitesttel egyetlen esetben sem észleltünk pozitív reakciót. Ki67 proliferációs marker elleni antitesttel elvértve mutatkozott pozitív sejt.

Azon minták, melyek cystitises hólyagból származtak, significansan magasabb Claudin-2, ill. -7 pozitivitást mutattak a nem cystitises hólyagból származó mintákhoz képest. Cystitises hólyagból származó mintákban Claudin-2 az esernyő sejtekben is kimutathatónak bizonyult. Ugyanezen sejtek nem cystitises hólyagból származó mintákban negatívnak bizonyultak e reakcióval. Claudin-1, -2, -4 ill. -7 elleni antitestekkel legtöbb tumoros esetben pozitivitást észleltünk. Claudin-3, ill. -5 elleni antitestekkel csupán néhány, javarészt magasan differenciált daganatban észleltünk pozitív reakciót. Claudin-10 pozitivitást – hasonlóan a normál, ill. gyulladt hámban észlelthez – nem észleltünk.

Az urothelsejtes carcinomák Claudin-1, -2 ill. -7 pozitivitása a különböző sejtrétegekben hasonlóképpen alakult ahhoz, amit normál hámban észleltünk. Claudin-4 elleni antitesttel a hám teljes szélességében pozitív reakciót észleltünk. A daganatos esetekben a Claudin-1 expressio csökkentnek bizonyult, a Claudin-2, -4, ill. -7 azonban emelkedést mutatott mind fehérje, mind messenger RNS szinten a controlként használt gyulladásoz mintákban észlelthez képest. A Ki67 proliferációs marker fehérje szintén fokozott aktivitást mutatott a rosszindulatú daganatos esetekben.

Összehasonlítottuk a low grade ill. high grade tumorból származó eseteket: az összehasonlítás során az izominvasiv esetek figyelembe vétele hasonló statisztikai eredményt mutatott, mint amikor kivontuk a csoportból az izominvasiv tumorokat. High grade tumorok esetén a Claudin-4 expressio emelkedett voltát tapasztaltuk, emellett a Ki67 pozitívitas is kifejezettebbnek bizonyult. E mellett a Claudin-1 expressio alacsonyabb expressiót mutatott fehérje szinten is. Semiquantitativ vizsgálatot is végeztünk: az eredmény hasonlóképpen significans különbséget mutatott a két csoportban. Low grade tumort hordozó betegeknél haláleset a vizsgálat lezártáig nem történt (4-120 hónap alatt). High grade tumort hordozó betegeknél azonban a páciensek 1/3-a UCC következtében halt meg. E 19 UCC következtében meghalt beteg közül 17-nek T2, 2-nek T1 stádiumú betegsége volt. 64 beteg sorsát sikerült utánkövetni: közülük 27 low grade, ill. 37 high grade tumort hordozó beteg volt. A low grade daganatot

hordozó betegek 48%-ánál – 13 beteg -, a high grade tumort hordozó betegek 18%-ánál – 7 beteg – alakult ki recidiva. A recidivamentes túlélés a low grade tumort hordozók esetében átlagosan 38 hónap, míg high grade tumort hordozók esetében 47 hónap volt. A rövidebb recidivamentes túléléssel rendelkező betegek esetében a tumor Claudin-7 expressziója magasabbnak bizonyult – medián felett expressalódott – a többi daganathoz képest. A low grade daganatok egyike sem lépett a recidiva során magasabb T stádiumba a vizsgálati időszak alatt, míg a high grade tumort hordozóknál 3 beteg tumora progressiót mutatott T stádium tekintetében. Ezen 3 beteg közül 2 UCC miatt exitált. A túlélés tekintetében a high grade tumort hordozók significansan rosszabb mutatókkal rendelkeznek a low grade tumort hordozó betegekhez képest. E megállapítás egyezik a nemzetközi irodalmi adatokban foglaltakkal, a közlemények alapján is rosszabb túlélést mutatnak az izominvasiv esetek a felszínesebb daganattal rendelkező esetekhez képest. Megjegyzendő, hogy azon betegek, akik a szövettani vizsgálat után cystectomián estek át, significansan hosszabb túlélési adatokat mutattak (48 hónap kontra – 14 hónapos túlélés; - 14 hónapos átlagos túlélést a nem cystectomiával kezelt betegek mutatták). A rendelkezésre álló adatokból multivariáns analysis nem volt végezhető, ugyanis low grade betegek közül egy sem exitált, míg high grade tumort hordozók közül 19 exitus volt regisztrálható.

3. Nem malignus, ill. low grade urothelsejtes daganatok vizsgálata

Valamennyi vizsgált Claudin hámon belüli kimutathatósága, mintázata megegyezett a korábbi közleményekben megállapítottakkal. Tekintettel azon tényre, hogy invertált papillomák esetén az összepréselődött papillákon belül a basalis, ill. felszíni réteg elkülönítése igen nehézkes lehet, a Claudinok expressziós mintázatának hámon belüli localisatiója, ill. ennek ismerete segíthet a szövettani kép megítélésében, misdiagnosisok elkerülésében. Mint korábban már ismertettük, a Claudin-1 a basalis réteg sejtjeiben expressalódik, a Claudin-4 inkább a hám felső soraiban mutatható ki. Hasonló pozitivitás észlelhető Claudin-7 esetében, bár a reakció erőssége jóval gyengébb. A Claudin-2 elleni antitesttel végzett reakció granularis jellegű, mely a hám basalis rétegében mutat kifejezettebb pozitivitást. Egy-egy invertált papillomán belül azonban az esernyősejtek is mutattak pozitív reakciót. Claudin-3 esetében elsősorban az

esernyősejtek mutattak gyenge pozitív reakciót. Signifikáns eltérés csupán a Claudin-1 esetében mutatkozott: invertált papillomákban magasabb volt a Claudin-1 expressio a többi daganathoz képest mind semiquantitativ, mind morphometriás vizsgálattal. Emellett a Claudin-1, ill. 2 low grade UCC eseteinkben csökkent expressiót mutatott a többi vizsgált daganathoz viszonyítva. Nem mutatkozott jelentős eltérés az egyes alcsoportok között sem a Claudin-4, sem a Claudin-7 expressióban. Jól ismert irodalmi adatok alapján a basalis sejtréteg sejtjei CK/5-6 pozitívítást mutatnak, míg normál hámban – urothelben - a CK20 expressio csupán a felszíni rétegben mutatható ki. Vizsgálatainkban csupán a low grade UCC esetekben volt emelkedett CK20 expressio, míg a többi vizsgált csoportban nem észleltünk fokozott expressiót. A CK/5-6 expressióban nem mutatkozott lényeges eltérés a különböző vizsgált csoportok között. A Ki67 proliferációs marker szintén fokozott expressiót mutatott low grade UCC tumor eseteinkben, hasonlóképpen a CK20 fokozott expressiojához mind semiquantitativ analysissel, mind morphometriai vizsgálattal is.

Betegeink utánkövetési ideje átlagosan 60 hónap volt (3-126 hónap). A vizsgálati időszak alatt 1 exitus történt, ez azonban nem UCC miatt következett be. Két eset kivételével valamennyi vizsgált daganat primernek bizonyult. Utánkövetésre 73 eset volt alkalmas: 20 low grade UCC, 20 PUNLMP, 15 invertált papilloma, ill. 18 urothelialis papilloma. Recidiva 10 low grade UCC esetben, ill. 6 PUNLMP esetben alakult ki. A recidivamentes túlélés átlaga 21 hónapnak bizonyult (4-60 hónap). Nem regisztráltunk recidivát invertált papilloma, ill. papilloma eseteink között. Azoknál a betegeknél, akiknek papillomát, ill. invertált papillomát állapított meg a szövettani vizsgálat, műtét utáni chemoterapiát nem alkalmaztak. Signifikáns correlációt nem sikerült kimutatni a rosszindulatú daganatot hordozó betegeknél a therapia típusa, ill. a recidiva ténye között, a közvetlen műtét utáni chemo-instillációban részesült betegek azonban hosszabb recidivamentes túlélést mutattak: 22 contra 16 hónap. A medián alatti Claudin-1 expressiót mutató PUNLMP eseteink rövidebb recidivamentes túlélést mutattak a Kaplan-Meier-analysis során. Ezzel ellenkezőleg, rövidebb recidivamentes túlélés magasabb Claudin-4 expressio mellett volt megfigyelhető. A további vizsgált antitestek expressiója, ill. a recidiva ténye, megjelenése között significáns összefüggés nem volt kimutatható.

ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK, KÖVETKEZTETÉSEK

1. A korábbiakban megállapítottakkal ellentétben az urothelialis sejtes daganatok esetében nincs összefüggés a tumorsejtek E-cadherin expressiója, ill. a daganat grade-je, stádiuma, valamint a betegség túlélési mutatói között.

2. Bár a Claudin-4, a Claudin-7, ill. a Ki67 eltérések statisztikailag significansak low ill. high grade urothelialis carcinomák esetén, (low grade UCC-ban a Ki67, ill. a Claudin-4 expressio alacsonyabb, a Claudin-7 magasabb a high grade UCC-ban kimutathatónál), az eltérések mértéke alapján ezen markerek napi rutinban való alkalmazhatósága kérdéses.

3. Amennyiben a Claudin-4 expressio low grade UCC-ben emelkedett, megfelelő statisztikai analysist választva rövidebb recidivamentes túlélési adatok várhatóak, azonban a továbbiakban ezt nagyobb beteganyagon kell megvizsgálni annak megállapítására, hogy a napi rutinban is alkalmazható-e.

4. Amennyiben a morfológiai kép alapján felmerül az IP jelenlétének gyanúja, a Claudin-1 expressio vizsgálata segíthet a pontos diagnózis megállapításában.

5. A Claudin-4 localisatiója segíthet az urothelialis papilloma diagnózisának megállapításában.

Az értekezés témájában megjelent közlemények: (IF: 6,691)

1. Törzsök P, Riesz P, Kenessey I, Székely E, Somorác A, Nyirády P, Romics I, Schaff Z, Lotz G, Kiss A. (2011) Claudins and ki-67: potential markers to differentiate low- and high-grade transitional cell carcinomas of the urinary bladder. *J Histochem Cytochem*, 59:1022-1030.
IF: 2,725
2. Székely E, Törzsök P, Riesz P, Korompay A, Fintha A, Székely T, Lotz G, Nyirády P, Romics I, Tímár J, Schaff Z, Kiss A. (2011) Expression of claudins and their prognostic significance in noninvasive urothelial neoplasms of the human urinary bladder. *J Histochem Cytochem*, 59: 932-941.
IF: 2,725
3. Székely E, Török V, Székely T, Riesz P, Romics I. (2006) E-cadherin expression in transitional cell carcinomas. *Pathol Oncol Res*, 12: 73-77.
IF: 1,241
4. Riesz P, Székely E, Majoros A, Romics I. (2005) Invertált papilloma a húgyhólyagban. *Uroonkológia* 2: 86-88.

Az értekezés témájában megjelent idézhető absztraktok:

1. Törzsök P, Lotz G, Riesz P, Székely E, Somorác A, Romics I, Schaff Zs, Kiss A. (2009) Claudinok: a humán húgyhólyag low- és high-grade átmeneti sejtes karcinomái elkülönítésének potenciális markerei. *Magy Onkol*, 53: 133.
2. Riesz P, Majoros A, Szendrői A, Dombovári P, Székely E, Törzsök P, Romics I. (2009) Jóindulatú daganat-e a húgyhólyag invertált papilloma? *Magy Urol*, 21: 149.
3. Törzsök P, Székely E, Korompay A, Székely T, Riesz P, Majoros A, Szendrői A, Nyirády P, Romics I, Timár J, Schaff Zs, Kiss A. (2010) Claudin expresszió a humán húgyhólyag nem invazív daganataiban. *Magy Urol*, 22: 159.

Az értekezés témájában tartott előadások:

1. Törzsök P, Lotz G, Riesz P, Székely E, Somorác Á, Romics I, Schaff Zs, Kiss A. (2010) Claudinok: a humán húgyhólyag low és high grade átmeneti sejtes karcinómáinak elkülönítésének potenciális markerei. (PhD Tudományos Napok 2010, Semmelweis Egyetem, Budapest, április 15-16, 2010)
2. Törzsök P, Lotz G, Riesz P, Székely E, Somorác Á, Romics I, Schaff Zs, Kiss A. (2010) Claudinok: a humán húgyhólyag low és high grade átmeneti sejtes karcinómáinak elkülönítésének potenciális markerei. (40. Membrán-Transzport Konferencia, Sümeg, május 18-21, 2010)
3. Törzsök P, Székely E, Korompay A, Székely T, Riesz P, Majoros A, Szendrői A, Nyirády P, Romics I, Tímár J, Schaff Zs, Kiss A. (2011) Claudin expresszió a humán húgyhólyag nem invazív daganataiban. (PhD Tudományos Napok 2011, Semmelweis Egyetem, Budapest, április 14-15, 2011)

Az értekezés témájában bemutatott poszterek:

1. Törzsök P, Lotz G, Riesz P, Székely E, Somorác A, Romics I, Schaff Zs, Kiss A. (2009) Claudins: potential markers to differentiate low and high grade transitional cell carcinomas of the urinary bladder (Magyar-Osztrák Patológus Kongresszus, október 1-3, 2009, Sopron) (angol nyelven)
2. Törzsök P, Székely E, Korompay A, Székely T, Riesz P, Majoros A, Szendrői A, Nyirády P, Romics I, Tímár J, Schaff Zs, Kiss A. (2009) Claudin expresszió a humán húgyhólyag nem invazív daganataiban. (Magyar Patológus Kongresszus, szept. 30-okt.2, 2010, Siófok) (magyar nyelven)

Egyéb közlemények: (IF: 16,662)

Idegen nyelven:

1. Balla B, Kósa JP, Tobiás B, Halászlaki C, Takács I, Horváth H, Speer G, Nagy Z, Horányi J, Járay B, Székely E, Lakatos P. (2011) Marked increase in CYP24A1 gene expression in human papillary thyroid cancer. *Thyroid*, 21: 459-460. *Letter to the Editor*
2. Járay B, Székely E. (2011) Basic cytomorphology of pancreatic lesions: Mini Symposium: Non-gynaecological Cytology. *Diagn Histopathol*, 17:293-300.
3. Blázovics A, Nyírády P, Békó G, Székely E, Szilvás Á, Kovács-Nagy E, Horváth A, Szűcs M, Romics I, Sárdi É. (2011) Changes in erythrocyte transmethylation Ability are predictive factors for tumor prognosis in prostate cancer. *Croatica Chem Acta*, 84:127-131.
4. Szendrői A, Szendrői M, Szűcs M, Székely E, Romics I. (2010) 11-year survival of a renal cell cancer patient following multiple metastasectomy. *Can J Urol*, 17: 5475-5477.

IF: 0,822

5. Szász AM, Nyírády P, Majoros A, Szendrői A, Szűcs M, Székely E, Tőkés AM, Romics I, Kulka J. (2010) Beta-catenin expression and claudin expression pattern as prognostic factors of prostatic cancer progression. *BJU Int*, 105: 716-722

IF: 3,19

6. Szendroi A, Majoros A, Székely E, Szucs M, Romics I. (2009) Mucoepidermoid lung tumor appearing as an abscess on the scrotum. *Urol Int*, 82: 122-124.

IF: 0,902

7. Romics I, Székely E, Szendroi A. (2008) Signet-ring cell carcinoma arising from the urinary bladder. *Can J Urol*, 15: 4266-4268.
8. Farkas A, Istók R, Székely E, Glasz T, Kulka J. (2008) Pigmented papilloma carcinoma: a rare tumor of the male breast. *Pathol Oncol Res*, 14: 341-343.

IF: 1,260

9. Romics I, Bánfi G, Székely E, Krenács T, Szende B. (2008) Expression p21(waf1/cip1), p27 (kip1), p63 and androgen receptor in low and high Gleason score prostate cancer. *Pathol Oncol Res*,14: 307-311.

IF: 1,260

10. Pusztai P, Sárman B, Illyés G, Székely E, Péter I, Boer K, Tihanyi T, Rác K.(2006) Hypercalcitoninemia in a patient with a recurrent goitre and insulinoma: a case report. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*,114: 217-221.

IF: 1,356

11. Fuszek P, Horvath HC, Speer G, Papp J, Haller P, Fischer S, Halasz J, Jaray B, Szekely E, Schaff Z, Papp A, Bursics A, Harsanyi L, Lukovich P, Kupcsulik P, Hitre E, Lakatos PL. (2006) Location and age at onset of colorectal cancer in Hungarian patients between 1993 and 2004. The high number of advanced cases supports the need for a colorectal cancer screening program in Hungary. *Anticancer Res*, 26: 527-531.

IF: 1,479

12. Szendrői A, Rusz A, Székely E, Riesz P, Kelemen Z. (2003) Renal tumor causing haematuria and sepsis. *Pathol Oncol Res*, 9: 246-248.

13. Székely E. Hepatocellular carcinoma with lymphoid stroma: 'lymphoepithelioma-like carcinoma'? (2001) *Histopathology*, 39: 540. *Correspondence*

14. Szekely E. (2001) Lymphoepithelioma-like cholangiocarcinoma (LELC) not associated with Epstein-Barr virus. *Am J Surg Pathol*, 25: 1464-1466.

IF: 3,691

15. Buzás GM, Illyés G, Székely E, Széles I. (2001) Six regimens for the eradication of *Helicobacter pylori* (Hp) in duodenal ulcer patients: three consecutive trials (1995-1999). *J Physiol Paris*, 95: 437-441.

IF: 0,862

16. Szekely E, Schaff Z. (2001) Angiomyolipoma of the liver. *Histopathology*, 39: 213. *Correspondence*

17. Székely E, Madaras L, Kulka J, Járny B, Nagy L. (2001) Leiomyosarcoma of the female breast. *Pathol Oncol Res*, 7: 151-153.

18. Járay B, Székely E, Winternitz T, Tarján Z, Tihany TF. (2000) Pancreatic head mass. What can be done? Diagnosis: cytology. JOP,1(Suppl): 118-122.
19. Székely E, Kulka J, Miklós I, Kaliszky P. (2000) Leiomyosarcomas of great vessels. Pathol Oncol Res, 6: 233-236.
20. Székely E, Schaff Z, Madaras L, Kupcsulik P, Zsirka A. (2000) Trabecular angiomyolipoma mimicking hepatic cell carcinoma. Pathol Oncol Res, 6: 224-226.
21. Székely E, Kulka J. (2000) Primary intimal type leiomyosarcoma with rhabdomyosarcomatous differentiation of the thoracic aorta. Virchows Arch, 437: 208-209.

IF: 1,84

Magyar nyelven:

1. Tóbiás B, Balla B, Kósa P J, Horányi J, Takács I, Bölöny E, Halászlaki C, Nagy Z, Speer G, Járay B, Székely E, Istók R, Lakatos P. (2011) Szomatikus onkogén mutációk összehasonlító vizsgálata egészséges és tumoros pajzsmirigyszövetmintákon. Orv Hetil, 152: 672-677.
2. Szűcs M, Telekes A, Nyírády P, Székely E, Romics I. (2010) Emlődaganat húgyhólyag-metasztázisa. Uroonkológia, 7: 10-13.
3. Riesz P, Székely E, Törzsök P, Majoros A, Szendrői A, Dombovári P, Romics I. (2010) Jóindulatú daganat-e a húgyhólyag invertált papillomája? Orv. Hetil 151: 92-95.
4. Kulka J, Tőkés AM, Tóth AI, Szász AM, Farkas A, Borka K, Járay B, Székely E, Istók R, Lotz G, Madaras L, Korompay A, Harsányi L, László Z, Ruzs Z, Molnár BA, Molnár IA, Kenessey I, Szentmártoni G, Székely B, Dank M. (2009) Az emlődaganatok primer szisztémás kemoterápiára adott válasza az immunhisztokémiai fenotípus tükrében. Magy. Onkol, 53: 335-343.
5. Langmár Z, Harsányi L, Székely E, Járay B, Csömör S, Kazy Z. (2008) A retrovaginalis sövény elsődleges adenocarcinomája az endometriosis egyidejű jelenléte nélkül. Orv Hetil, 149: 2251-2253
6. Szűcs M, Székely E, Mavrogenis S, Szendrői A, Romics I. (2008) Daganatmetasztázisok urológiai szervekben. Uroonkológia, 5: 34-41.

7. Szendrői A, Székely E, Romics I. (2008) Húgyhólyagból kiinduló pecsétgyűrűsejtes rák. *Lege Artis Medicinae*, 18: 379-381.
8. Bánfi G, Glasz T, Székely E, Romics I. (2007) A prostataspecifikus antigénvizsgálat első évtizede klinikánkon (1994-2004). *Orv Hetil*, 148: 121-124.
9. Riesz P, Székely E, Török V, Székely T, Romics I. (2007) E-cadherin-expresszió vizsgálata hólyagrákban. *Magy Urol*, 19: 159-163.
10. Járay B, Székely E, Istók R, Winternitz T, Tarján Zs, Tóth A, Győri G, Péntek Z, Egyed Zs, Nádor K. (2007) A citopatológus és a radiológus együttműködése a citodiagnosztikában. *Lege Artis Medicinae*, 17: 233-237.
11. Szűcs M, Székely E, Romics I. (2006) Az ismételt transurethralis resectiók szerepe a felületes hólyagdaganatok kezelésében. 127 beteg követési adatai. *Uroonkológia*, 3: 9-13.
12. Riesz P, Hamvas A, Szendrői A, Székely E, Romics I. (2006) Vesesejtes karcinoma és ellenoldali oncocytoma. *Magy Urol*, 18: 50-54.
13. Riesz P, Rusz A, Walter Gy, Székely E, Szűcs M. (2006) Véletlenül felfedezett heredaganat. *Uroonkológia*, 3: 73-75.
14. Fuszek P, Horváth HCs, Speer G, Papp J, Haller P, Halász J, Járay B, Székely E, Schaff Zs, Papp A, Bursics A, Harsányi L, Lukovich P, Kupcsulik P, Hitre E, Lakatos PL. (2006) A colorectalis rákok lokalizációjának változása Magyarországon 1993 és 2004 között. *Orv Hetil*, 147: 741-746.
15. Szendrői A, Hamvas A, Székely E, Szűcs M, Romics I. (2005) Jóindulatú daganat-e a vese-angiomyolipoma. *Uroonkológia*, 2: 76-80.
16. Riesz P, Walter Gy, Székely E, Romics I. (2005) Scrotalis leiomyosarcoma többszörös kiújulása. *Uroonkológia*, 2: 20-22.
17. Riesz P, Nyírády P, Székely E, Szelepcsényi J, Romics I. (2005) Kétoldali vesetumor patkóvesében. *Uroonkológia*, 2: 53-55.
18. Istók R, Langmár Z, Szabó I, Glasz T, Székely E, Bánhidly F, Acs N, Paulin F, Magyar E, Schaff Z. (2004) Unilateralis Sertoli-sejtes androblastoma fiatal nő petefészkében. *Orv Hetil*, 145: 693-696.
19. Schaff Z, Székely E, Járay B, Kiss A. (2004) A májdaganatok patológiája. *Orv Hetil*, 145 Suppl: 368-374.

20. Székely E, Istók R, Járay B. (2004) Az aspirációs citológiai vizsgálatok szerepe a betegségek (köztük a hematológiai betegségek) diagnosztikájában. *Hematológia-Transzfuziológia*, 37: 257-264.
21. Székely E, Kulka J, Kardos M. (2004) A húgyhólyagbetegségek szövettani diagnosztikája. *Uroonkológia*, 1: 42-45.
22. Székely E, Tarján Z, Csapó Z. (2001) A pancreas lymphoepithelialis cystája. *Orv Hetil*, 142: 2201-2203.
23. Kelemen Z, Joós L, Kárpáti S, Kálmán J, Fazakas Z, Székely E, Pajor L, Romics I. (2001) A hímvessző és a herezacskó súlyos szövetelhalásos folyamatai. *Orv Hetil*, 142: 1049-1054.
24. Gyurkovics E, Nagy Z, Székely E, Harsányi L. (2001) Ritka műtéti javallat: planocellularis gégerák májáttétele. *Magy Seb*, 54: 256-258.
25. Buzás György M, Székely E, Illyés G, Széles I. (2000) Lanzoprazol- vagy ranitidin bizmut citrát-tartalmú hármas kezelés a *Helicobacter pylori*-fertőzés eradikációjában nyombélfekélyes betegekben. *Orv Hetil*, 141: 1711-1714.
26. Hajnal B, Tarján Zs, Székely E. (2000) Leiomyosarcoma női emlőben. *Magy Radiol*, 74: 81-83.
27. Buzás GM, Székely E. (1999) A *Helicobacter pylori* eradikációja peptikus fekélybetegekben. *Orv Hetil*, 140: 121-124.
28. Járay B, Székely E, Tarján Zs, Winternitz T. (1998) Az aspirációs citológia szerepe a gócos májelváltozások diagnosztikájában. *Magy Onkol*, 42: 239-242.

Köszönetnyilvánítás

Ezúton szeretném kifejezni köszönetemet mindazoknak, akik az értekezés elkészítésében segítségemre voltak. Intézetvezetőmnek, témavezetőmnek, **Prof. Dr. Tímár Józsefnek**, aki szakmai útmutatásai mellett folyamatosan bátorított nehezebb, elkeseredett pillanatokban. **Schaff Zsuzsa Professzor asszonynak**, aki szintén mindvégig támogatta, egyengette e munka létrejöttét, ill. korábbi szakmai vezetőmként a kezdetektől fogva unszolt és bátorított, hogy e nagy munkának nekikezdek. **Kádár Anna Professzor asszonynak**, aki még korábbi szakmai vezetőmként biztatott egy PHD munka elkészítésére. **Kiss András, ill. Lotz Gábor Docens uraknak**, akik a kísérletek megválasztásában ill. véghez vitelében, azok kiértékelésében, ill. a tudományos közlemények megírásában folyamatos segítséget nyújtottak. **Kovács Margit Docens asszonynak**, aki szintén folyamatosan biztatott e munka megírására, és mind emberileg, mind szakmailag folyamatosan egyengette utamat bármilyen közös munka során. **Török Virágnak**, akivel a dolgozat egyik alaptémájának kísérleteiben az első lépéseket együtt tettük. **Székely Tamásnak**, aki a munka kezdetén még „gyerekként” - hallgatóként – vett részt a kísérletekben, és kész szakorvosként ad tanácsot a munka elkészültekor. **Törzsök Péternek**, akivel együtt vágunk neki a kísérleteknek, és a vizsgálat-sorozatok ill. a cikkek írása során rengeteget dolgoztunk közösen. **Riesz Péternek**, aki az egyik kísérlet-sorozatban pótolhatatlan segítséget nyújtott, és az évek során végig bátorította és sarkallta e dolgozat létrejöttét.

Romics Imre Professzor úrnak, és az Urológiai Klinika minden orvosának a szakmai kérdésekben nyújtott segítségért. **Pekár Zoltánné Magdinak**, aki a molekuláris biológiai és immunhisztokémiai vizsgálatok elvégzésében segített, ill. **Sklánitzné Samodai Erikának**, **Azumah Francisnének** és **Gregor Viktóriának** az immunhisztokémiai vizsgálatok végzéséért. A II.sz. Patológiai Intézet valamennyi asszisztensének; **Tordainé Szabó Hedvignek**, **Szabó Gábornénak**, **Hadarics Zsuzsának**, **Bakotay Katalinnak**, **Podluzsánszky Angélának**, **Jaczó Csillának**, **Borsos Mariannak**, akik közül valamennyitől kértem és kaptam segítséget a kísérletsorozatok, fotók számára elkészített szép metszetek formájában. **Seres Jánosné Marának**, aki a dolgozat

gépelésében adott pótolhatatlan segítséget. **Gittingerné Balogh Lenkének**, ill. **Kenessey Istvánnak**, aki a dolgozat végső formába öntése során adott komoly segítséget.

Rigóné Kálé Elvirának a fordítások, pályázatok, az adminisztratív teendők során nyújtott segítségért. **Szirtes Ildikónak**, aki a gépelési hibák kigyomlálásában bizonyult nélkülözhetetlennek. **Schönfeld Tibornak**, aki a közleményekben megjelenő táblázatok, statisztikai ábrák, ill. a dolgozat technikai problémáinak megoldásában segített. **Borka Katalinnak**, **Gyórfy Hajnalkának** akik a házi védeken opponensként alaposan átnézték a dolgozatot, és építő javaslataikkal hozzájárultak hibák elkerüléséhez. A II. sz. Patológiai Intézet orvosainak, **Fintha Attilának**, **Glasz Tibornak**, **Halász Juditnak**, **Hargitai Dórának**, **Istók Rolandnak**, **Járay Balázsnak**, **Kardos Magdolnának**, **Kovács Attilának**, **Kovács Istvánnak**, **Prof. Kulka Janinának**, **Madaras Lillának**, **Somorácz Áronnak**, **Szász Marcellnak**, akiknek biztatása, szeretete szintén komoly lökést adott e munka elkészüléséhez. **Családomnak**; édesapámnak, **Prof. Dr. Székely Józsefnek**, édesanyámnak, **Dr. Székely Józsefnének**, akik munkám során biztatásukkal, szeretetükkel halmoztak el. Férjemnek, **Pálos Györgynek**, gyermekeimnek – **Gergőnek**, **Hannának**, **Péternek** és **Katának**, akik biztatásuk mellett sok-sok türelemmel és megértéssel vették tudomásul, hogy e munka miatt a családi élet sokszor háttérbe szorult. Szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik a név szerinti felsorolásból kimaradtak, de akár szakmai, akár emberi segítségükkel szintén hozzájárultak e munka elkészültéhez.