

Egyetemi doktori (Ph.D) értekezés

Glikohisztokémiai és mikrovaszkularizációs prognosztikai faktorok tüdőrákban

Készítette:

Dr. Szőke Tamás
Szegedi Tudományegyetem
Általános Orvostudományi Kar
Sebészeti Klinika

Témavezető:

Dr. Horváth Ákos
Sugárterápia Tanszék

Debreceni Egyetem
Orvos- és Egészségtudományi Centrum

Debrecen, 2005

TARTALOM

Rövidítések-----	4
1. Bevezetés-----	5
1.1. A tüdőrák epidemiológiai jelentősége-----	5
1.2. A tüdőrák kezelési lehetőségei és prognózisa-----	5
2. Tumorprogresszió-----	9
2.1. A daganatos progresszió főbb lépései-----	9
2.2. A lektinek és a hialuronsav szerepe a tumorprogresszióban-----	9
2.2.1. Galektin-1-----	11
2.2.2. Galektin-3-----	12
2.2.3. CL-16-----	13
2.2.4. Heparin-kötő lektin (HBL)-----	15
2.2.5. Hialuronsav-----	15
2.3. Az angiogenezis szerepe a tumorprogresszióban-----	16
3. A gráfelmélet és az entrópia elméletének felhasználása az immunhisztokémiában-----	18
3.1. A termodinamika második főtétele és az entrópia-----	18
3.2. A gráfelmélet felhasználása az immunhisztológiai diagnosztikában-----	19
3.3. Kvantitatív immunhisztokémia-----	21
3.4. Strukturális entrópia meghatározása-----	22
4. Célkitűzések-----	24
5. A tüdőrák kvalitatív és kvantitatív lektinimmunhisztokémiai jellemzői és összefüggése a prognózissal-----	25
5.1. Beteganyag és módszer-----	25
5.2. Eredmények-----	29
5.2.1. Kvalitatív lektinhisztokémiai eredmények összefüggése a pT, pN klasszifikációval és a szövettannal-----	29
5.2.2. Kvalitatív lektinhisztokémiai jellemzők és a túlélés összefüggése-----	32
5.2.2.1. Egyváltozós túlélésvizsgálatok-----	32
5.2.2.2. Többváltozós túlélésanalízis-----	39
5.2.3. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT, pN klasszifikációval és a szövettannal-----	40
5.2.3.1. Galektin-1-kötőkapacitás-----	40
5.2.3.2. Galektin-3-kötőkapacitás-----	41
5.2.3.3. Galektin-1-expresszió-----	48

5.2.3.4. Galektin-3-expresszió-----	48
5.2.3.5. CL-16-kötőkapacitás-----	54
5.2.3.6. HBL-expresszió-----	54
5.2.3.7. Hialuronsav-kötőkapacitás-----	61
5.2.3.8. Hialuronsav-kötőkapacitás Ca ⁺⁺ -tartalmú közegben-----	65
5.2.4. A szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a túléléssel-----	70
5.2.4.1. Galektin-1-kötőkapacitás-----	70
5.2.4.2. Galektin-3-kötőkapacitás-----	71
5.2.4.3. Galektin-1-expresszió-----	72
5.2.4.4. Galektin-3-expresszió-----	73
5.2.4.5. CL-16-kötőkapacitás-----	74
5.2.4.6. HBL-expresszió-----	75
5.2.4.7. Hialuronsav-kötőkapacitás-----	76
5.2.4.8. Hialuronsav-kötőkapacitás Ca ⁺⁺ -tartalmú közegben-----	77
5.2.5. A szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek felhasználása a tüdőrák prognózisának meghatározásában-----	78
5.3. Megbeszélés-----	79
6. A tüdőrák mikrovaszkularizáltsága és összefüggése a prognózissal-----	88
6.1. Beteganyag és módszer-----	88
6.2. Eredmények-----	90
6.2.1. Morfometriai eredmények-----	90
6.2.2. Szintaktikai struktúraanalízis eredményei-----	92
6.2.3. Túlélési eredmények-----	94
6.2.3.1. Egyváltozós túlélésanalízis-----	94
6.2.3.2. Többváltozós túlélésanalízis-----	96
6.2.4. Összefüggés a 20 µm-en belüli és 20-40 µm közötti tumorsejtsűrűség között-----	98
6.2.5. A mikrovaszkularizációs paraméterek felhasználása a tüdőrák prognózisának meghatározásában-----	99
6.3. Megbeszélés-----	99
7. Összefoglalás – új eredmények és következtetések-----	105
8. Irodalom-----	107
9. Köszönetnyilvánítás-----	118
10. Saját közlemények-----	119

RÖVIDÍTÉSEK

CEA: carcinoembrionális antigén

CI: konfidencia intervallum

CL-16: chicken lectin -16

ECM: extracelluláris mátrix

Gal-1: galektin-1

Gal-1-KK: galektin-1-kötőkapacitás

Gal-1-EX: galektin-1-expresszió

Gal-3: galektin-3

Gal-3-KK: galektin-3-kötőkapacitás

Gal-3-EX: galektin-3-expresszió

HBL: heparin-binding lectin

HS: hialuronsav

HS+Ca⁺⁺: hialuronsav kalciumtartalmú közegben

IOD: integrált optikai sűrűség

MS: medián túlélési idő

MST: minimális feszítő fa

NSCLC: nem kissejtes tüdőrák

SCLC: kissejtes tüdőrák

Sv: felületfrakció

VEGF: vascular endothelial growth factor

Vv: volumenfrakció

1. BEVEZETÉS

1.1. A tüdőrák epidemiológiai jelentősége

Napjainkban a leggyakrabban előforduló és a legtöbb beteg halálát okozó rosszindulatú daganat a tüdőrák, amelynek gyakorisága az utóbbi 30 évben több mint négyszeresére nőtt. Hazánkban 1970-ben 2530 új esetet regisztráltak, amely 14,5%000-es incidenciának felel meg. 2002-ben a felfedezett esetek száma 6361 volt, amely 62,4%000-es incidenciát jelez (1). Az „Egészséges Nemzetért Népegészségügyi Program” 2001-ben a következőket állapította meg: *„A rákhalálozás szervek szerinti gyakorisági listáját a tüdőrák vezeti (7.853), majd a vastag-végbél- (4.912), az emlő- (2.387) és a száj-garat-nyelöcső tumorok (2341) követik... Rendkívüli mértékben emelkedik a tüdőrák és a szájüregi daganatok okozta halálozás, melyek aránya kb. 15-30 %-kal magasabb, mint a környező országokban. Ezzel együtt jellemző a daganatos megbetegedés fiatalabb korcsoportok felé való eltolódása...A prevenciók tevékenységben élenjáró országokban a halálozási és a megbetegedési mutatók aránya a 3:6-értéket közelíti, szemben a magyarországi 4:6 körüli aránnyal. Az európai régióon belül a magyarországi tüdőrák halálozás férfiaknál és nőknél egyaránt rendkívül kedvezőtlen, a 65 év alattiak adatai kiemelkedően rosszak.”*

A malignus tüdőtumorkok számának robbanásszerű emelkedése mindenekelőtt a dohányzás elterjedésével függ össze. Jelenleg a magyar populáció 36%-a (a férfiak 42%-a és a nők 28%-a) dohányzik. (2). A dohányzás visszaszorítása lenne a legalkalmasabb a tüdőrák megelőzésére és betegek számának csökkentésére, azonban ez társadalmi szinten még nem megoldott probléma.

Számos adat bizonyítja, hogy a tünetmentesen felfedezett tüdőrák kezelési lehetőségei és ezáltal a túlélés nagyobb, mint a panaszos esetekben (2). Ugyanakkor Magyarországon a betegek 75%-ában a tumort olyan stádiumban fedezik fel, amikor már távoli áttétet adott (3). A korai felfedezésben áttörést jelenthet a célzott csoportoknál végzett alacsony sugárterheléssel járó spirál CT vizsgálat, amellyel a korai stádiumú elváltozások felfedezhetőek. *Henschke* 1000 fős célcsoportot vizsgálva (panaszmentes, 60 évnél idősebb, dohányos betegek) azt tapasztalta, hogy 27 esetben fedeztek fel tüdőrákot, amelyből megoperálva 23 korai stádiumú carcinomának bizonyult. Mellkas RTG szűrővizsgálat ebben a beteganyagban csak 7 carcinomát mutatott ki, amelyből 4 volt korai stádiumú. (4).

1.2. A tüdőrák kezelési lehetőségei és prognózisa

A malignus tüdőtumrok kezelését a beteg állapota mellett a szövettani típus és a tumor kiterjedése (stádiuma) határozza meg. A UICC jelenleg elfogadott stádiumbeosztását és a hozzátartozó hilusi és mediasztinális nyirokcsomóterképet 1997 óta használjuk (1-2. táblázat) (5).

A nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) I-II. stádiumában a műtéti kezelés a választandó eljárás. T1-3N2 tumoroknál neoadjuváns kemo-/kemoradioterápiát követően javasolt a reszekció elvégzése (6). A III/B és IV. stádiumokban szelektált esetekben elvégezhető a műtét (pl. soliter agyi áttét vagy intrapulmonális metasztázis esetén)(7, 8). A lokálisan előrehaladott III/B stádiumú esetek egy részében neoadjuváns kezelést követően létrejött regresszió után megkísérelhető a reszekció (9). Mai ismereteink szerint NSCLC esetén gyógyulás csak radikális műtétet követően várható (3). A kissejtes tüdőrák (SCLC) jellemzője az igen agresszív lokális terjedés és a gyors metasztatizálódás. A daganat agresszivitása és kemoszenzitivitása miatt a választandó kezelés a citosztatikus terápia és az irradiáció. Műtéti kezelés csak az I-II. stádiumban jön szóba, a kemoterápia mellett adjuváns jelleggel (10). Sajnos azt kell mondanunk, hogy a műtéti technika és radikalitás fejlődése, az újabb citosztatikus gyógyszerek megjelenése és egyre modernebb sugárterápiás kezelési lehetőségek ellenére a tüdőrák kezelése nem megoldott és az eddigi próbálkozások csak szerény eredményeket tudnak felmutatni: míg az 1960-as években az összes tüdőrákos betegre vonatkozóan az ötéves túlélés 5%-os volt, a multimodális kezelés fejlődésével – vagy ennek ellenére - ez az arány csak 14-15%-ra emelkedett 40 év alatt (11).

A kezelések viszonylagos sikertelensége nemcsak a késői felfedezéssel kapcsolatos. Mind az irodalmi adatok, mind saját eredményeink szerint az I/A tumorstádiumban csak 60-70%-os, I/B stádium esetén pedig 45-55%-os ötéves túlélést lehet elérni műtét után (5, 12). Ezek az operációk elvileg radikális műtétek, mégis a betegek harmadánál-felénél rövid időn belül kiújul a daganat, mégpedig legtöbbször távoli áttét formájában. *Yasumoto* és munkatársai különböző stádiumú operált tüdőtumoros betegek 31,9%-ában mutattak ki tumorsejteket a csontvelőben, amely rövidebb túléléssel is járt (13). Ha összehasonlítjuk az I. stádiumú tüdőrák túlélést más I. stádiumú daganat – pl. emlő vagy vastagbél – túlélésével, akkor levonhatjuk az a következtetést, hogy a hagyományos TNM rendszer alapján csak pontatlanul határozható meg a tüdőrák prognózisa.

A jobb prognózis-meghatározás és ezáltal a multimodális kezelés korrektebb indikációja lehetőséget adhat arra, hogy a tüdőrák terápiájának eredményeit javítsuk.

T: A primer tumor mérete

Tx: A primer tumor képalkotó eljárással nem mutatható ki, de a köpetben vagy a bronchusöblítő folyadékban malignus sejtek vannak.

T0: Nincs jelen tumor.

Tis: carcinoma in situ

T1: A primer tumor legnagyobb átmérőjében nem nagyobb 3 cm-nél, tüdőszövet illetve pleura veszi körül és nem érinti a főhörgőket. A ritkán előforduló superficialis tumor esetében bármely méretű bronchusfali terjedés, ami megközelítheti a főhörgőt is, a stádium T1.

T2: Tumor a következő jellemzők bármelyikével:

-legnagyobb átmérőjében nagyobb 3 cm-nél

-érinti a főhörgőt, de nem közelíti meg 2 cm-re a carinát

-érinti a viszcerális pleurát

-atelektáziával vagy obstruktív pneumonitisszel társul, ami kiterjed a hilusi régióra, de nem érinti az egész tüdőt.

T3: Bármely méretű tumor, ha involválja a következő képletek bármelyikét: mellkasfal (superior sulcus tumor esetében is), rekesz, pleura parietalis, pericardium parietalis; vagy a tumor 2 cm-nél kisebb távolságra megközelíti a carinát, de nem szűri be azt; vagy az egész tüdőt érintő társuló atelektázia vagy obstruktív pneumonitis van jelen.

T4: Bármely méretű tumor, ha érinti a következő szervek valamelyikét: carina, mediasztinum, szív, nagyerek, nyelőcső, légcső, csigolyatest; vagy pleuritis / pericarditis carcinomatosát hoz létre; vagy intrapulmonális metasztázisok találhatóak a primer tumor lebenyében.

A tumorhoz kapcsolódó pleurális vagy perikardiális reakció csak abban az esetben befolyásolja a stádiummeghatározást, ha a pungált folyadékban tumorsejtek igazolhatóak.

N: Regionális nyirokcsomó- metasztázisok

Nx: A regionális nyirokcsomók nem értékelhetőek.

N0: Nincs regionális nyirokcsomó-metasztázis.

N1: A tumor direkt ráterjedéssel involvál intrapulmonális nyirokcsomókat, jelen van az ipsilaterális peribronchiális és/vagy az ipsilaterális hilusi nyirokcsomókban.

N2: Metasztázis található az azonos oldali mediasztinális nyirokcsomókban.

N3: Metasztázis van az ellenoldali mediasztinális, hilusi vagy bármely oldali scalenus vagy szupraklavikuláris nyirokcsomókban.

M: Távoli metasztázisok

Mx: Távoli metasztázis jelenléte nem mutatható ki.

M0: Nincs távoli metasztázis.

M1: Van távoli metasztázis. Az azonos oldali, de nem a primer tumorhoz tartozó tüdőlebenyben lévő különálló tumorok is távoli metasztázis tekintendők.

1. táblázat. A primer malignus hörgőtumorok TNM klasszifikációja (forrás: Mountain CF: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-1717)

	T1	T2	T3	T4	M1
N0	IA	IB	IIB	IIIB	IV
N1	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV
N2	IIIA	IIIA	IIIA	IIIB	IV
N3	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
M1	IV	IV	IV	IV	IV

2. táblázat. A primer malignus hörgőtumorok stádiumbeosztása (forrás: Mountain CF: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997;111:1710-1717)

Számos olyan molekula szerkezetét és funkcióját ismerjük már, amelyeknek szerepe van a daganatos progresszióban (proliferációs markerek, onkogének, tumorszupresszor gének, növekedési faktorok, apoptózis markerek, vaszkularizáltság). Vizsgálatuk nemcsak a daganatok terjedésének jobb megismerését szolgálja, hanem alkalmasak lehetnek a tumoros betegség prognózisának megítélésére (14). A különböző folyamatokat jellemző prognosztikai faktorok kombinálásával pedig „substaging” rendszerek alakíthatóak ki. *Harpole* olyan rendszert dolgozott ki, amelyben az angiogenezist, a protooncogén *erbB-2* és a *p53* tumorszupresszor gén expresszióját, valamint a *Ki-67* proliferációs markert használták fel. Több kedvezőtlen prognosztikai faktor együttes előfordulása szignifikánsan csökkentette a túlélést (15).

2. TUMORPROGRESSZIÓ

2.1. A daganatos progresszió főbb lépései

A daganatos beteg életkilátásait elsősorban az dönti el, hogy a primer tumorból a daganatsejtek képesek-e kivándorolni és a szervezet más helyein áttéteket képezni. A daganatok növekedése és progressziója többlépcsős, komplex folyamat, ahol egyes fázisok szorosan kapcsolódnak egymáshoz, más folyamatok mint pl. a proliferáció és a terjedés kizárhatják egymást (16).

A lokális invázió első lépése az adhéziós tulajdonságok megváltozása, amelynek során a daganatsejtek, valamint a tumorsejtek és a extracelluláris mátrix (ECM) közötti kapcsolatok csökkennek. A különböző sejtadhéziós molekulák közül a homotípiás sejt-sejt kapcsolatokért főleg a cadherineket, a heterotípiás kapcsolatokért (pl. tumorsejt-endothelsejt) az immunglobulin szupercsalád és a szelektinek a felelősek, míg az integrinek a sejt-sejt, sejt-mátrix kölcsönhatásban egyaránt szerepet játszanak. A tumorsejtekben a normál sejtektől eltérő jelátviteli úttal, kapcsolattal rendelkező adhéziós molekulák jelennek meg. A daganatsejtek mozgását különböző motilitási faktorok idézik elő, amelyek részben a tumorsejtekből szabadulhatnak fel, vagy lehetnek parakrin hatású citokinek. A daganatsejtek mozgásához szükséges az ECM lebontása, amelynek előfeltétele a proteolitikus enzimek koncentrációjának megfelelő szintje. A tumorsejt-mátrix kapcsolatok kialakulásakor a mátrixreceptorok fixálják a bontóenzimeket és megemelik azok koncentrációját. A proteolízisben a szerinproteázok (urokináz-plazminogén-aktivátor, plazmin, katepszin G), a mátrix-metalloproteázok és a ciszteinproteázok (katepszin B és L) játszanak szerepet. A mátrix lebontása nemcsak a tumorsejtek útját teszi szabaddá, hanem a mátrixban raktározódó növekedési faktorok, citokinek felszabadításával jár, amelyek további, a proliferációval vagy az invázióval kapcsolatos folyamatokat befolyásolnak. A metalloproteinázok nem csak az ECM-t, hanem az erek bazális membránját is degradálják és lehetővé teszik azt, hogy a daganatsejtek bekerüljenek a nyirok- vagy vérkeringésbe. Az érből történő kilépés során először a tumorsejt és az endothelium között adhézió alakul ki, majd a daganatsejt az érfalon átjutva eléri a nyirokcsomót vagy másik szervet, ahol proliferáció után lokális növekedésnek indul (16, 17).

2.2. A lektinek és a hialuronsav szerepe a tumorprogresszióban

Az utóbbi évtizedben a korábbi fehérje, nukleinsav és kisszámú szteroid jellegű információhordozó molekula mellett egyre többet tudunk meg a komplex szénhidrátokról. Fehérjékkel vagy lipidekkel történt kovalens kötésük révén prominens részét képezik a sejtfelszínnek, így ideális helyzetben vannak ahhoz, hogy a sejt-sejt és a sejt-mátrix interakciókban részt vegyenek (18). A glikokonjugátok szénhidrát epitópjai a differenciálódás, tumoros elfajulás vagy bizonyos molekulák, pl. citokinek vagy szteroidhormonok hatására kvantitatív vagy kvalitatív módon megváltozhatnak és ennek szerepe lehet a progresszió fent említett folyamatának szabályozásában (19).

Mint látható, a szénhidrátláncoknak ligandtulajdonságai vannak, amelyek dekódolására a lektinek szolgálnak. A lektinek olyan szénhidrátkötő fehérjék, amelyek különböznek mind az enzimektől, mind az antitestektől. A lektinek első leírása 1888-ból *Stillmarktól* származik. Az első tumorból izolált lektint 1984-ben (Gabius) állították elő és 1988-ban vezették be a kísérleti tumordiagnosztikába a neoglikokonjugátumokat (Gabius és Kayser), amely segítségével rutin immunhisztokémiai módszerekkel tanulmányozhatóak a lektinek (19).

Strukturális szempontból a lektinek 5 nagy csoportba oszthatóak (3. táblázat)(20). Ezek közül a C-, az I-típusú lektinek, valamint az S-típusú lektinek vagy más néven galektinek, amelyek különböző tumorszövetekben előfordulnak (21).

Család	Szénhidrát ligand
C-típus	változó (mannóz, galaktóz, fukóz, heparin tetraszacharid)
I-típus	változó (Man ₆ GlcNAc ₂ , HNK-1 epitóp, hialuronsav, α _{2,3} /α _{2,6} -sialillaktóz)
Galektin (S-típus)	β-galaktozid
Pentraxinok	galaktóz, szulfatált és foszforilált monoszacharidok
P-típus	mannóz-6-foszfátot tartalmazó glikoproteinek

3. táblázat. Állati eredetű lektinek csoportosítása (forrás: Gabius HJ: Animal lectins. Eur J Biochem 1997;243:543-576)

A lektinek vizsgálata hozzájárul ahhoz, hogy jobban megismerjük a tumorprogresszió egyes lépéseit. In vitro kísérleti eredmények a lektinek számos, a sejtnövekedésre és a tumorprogresszióra kifejtett hatását igazolták már eddig, amelyek érintik a sejtproliferációt, a sejtek adhéziós képességét, az angiogenezist és a metasztázisok kifejlődését (22-26). A

progresszióban szerepet játszó fontosabb molekulák neoglikokonjugátumokkal végzett immunhisztokémiai vizsgálatai alkalmasak lehetnek a daganatos betegségek prognózisának pontosabb meghatározására (21, 27, 28), ill. bizonyos malignus folyamatok differenciáldiagnózisára. *Kayser* és munkatársai pleurális metasztázist adó adenocarcinoma és mesothelioma immunhisztokémiai profilját vizsgálták. Azt tapasztalták, hogy az N-acetil-D-glükózamin a pleuritis carcinomatosa esetén ugyanolyan specifitású és szenzitívitású, mint a CEA. Ugyanakkor a GM1 gangliozid specifikusabb és érzékenyebb a mesothelioma diagnosztikájában, mint a vimetin (28).

A galektinek jellemzője a β -galaktozid kötőképesség, amely kation-független. A galektinek különböző szénhidrátkötő doménnel (CRD) rendelkeznek. Szerkezetileg három csoportjuk ismert. Egy CDR domén mutatható ki a galektin-1, -2, -5, -7, -11, -13 és -14-ben. Két, egymással változó kapcsolóterülettel kötődő CDR domént találunk más típusokban (galektin-4, -6, -8, -9 és -12). A chimera típusú galektin egy CDR domént és egy kiterjesztett N-terminális régiót tartalmaz (galektin-3) (25). A galektinek számos adat alapján sokrétű funkciót látnak el a sejtek homeosztázisában, mint ahogy az a 4. táblázatban látható. A galektin-1 és galektin-3 funkcióiról még részletesebben szólunk a későbbiekben.

2.2.1. *Galektin-1*

A galektin-1 12-16 kDa molekulásúlyú homodimer, egy CDR doménnal rendelkező típus. A legtöbb emlős sejttípusban kimutatható, mind extra-, mind intracellulárisan előfordul (20).

A molekula sejtnövekedésre kifejtett hatása sejttípustól függ, ha a galektin-1-t kívülről adjuk a sejtekhez. Mitogenetikus hatása van az endotheliális sejtekre (35) és a fibroblastokra (36), ugyanakkor gátolja többek között neuroblastoma sejtek (37), T lymphoma sejtek (38), és CD8+ lymphocyták (39) növekedését.

A galektin-1-expressziójának gátlásával sikerült patkány glioma sejtek növekedését megakadályozni, ami arra utal, hogy az endogén galektin-1-nek a sejtnövekedést beindító hatása van (40).

A galektin-1 hatásai lehetnek szénhidrátfüggőek, amelynél nagy koncentrációban kell jelen lenniük, vagy szénhidráttól független, amely alacsony lektin koncentráció mellett lehetséges (25). A funkciók többféleségét magyarázhatja az is, hogy a galektin-1 apoptózist indukálhat. Elképzelhető, hogy a növekedést gátló hatást olyan sejtekben észlelték, ahol apoptózis jöhet létre galektin-1 hatására. Amennyiben a sejthalál folyamata nem indul be, várhatóan sejtproliferáció alakul ki (25).

Galektin	Funkciók
Galektin-1	sejtnövekedés, apoptózis, sejtciklus szabályozása
Galektin-3	sejtnövekedés, apoptózis, sejtciklus szabályozása
Galektin-7	pro-apoptotikus hatás (29)
Galektin-8	apoptózis indukció, sejtadhézió gátlás (30)
Galektin-9	apoptózis befolyásolása (31, 32)
Galektin-12	sejtnövekedés gátlása (33), sejthalál kiváltása (34)

4. táblázat. Különböző típusú galektinek funkciói (Forrás: Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J* 2004;19:507-515)

Extracelluláris galektin-1 hatására több sejtfeleségben észleltek apoptózist: aktivált humán T sejt (41), humán emlőtumor sejt (42) és LNCaP prostatarák sejtek (43). A galektin-1 indukálta apoptózisnak több mechanizmusa feltételezett. Szerepe lehet a CD45 receptoroknak (44), az antiapoptotikus Bcl-2 fehérje szint csökkentésének (45), a sejtek közötti adhézió gátlásának (46). Kimutatott, hogy a galektin-1 hatására a γ -interferon receptorok túlprodukcója következik be aktivált T-lymphocyták felszínén és érzékenyebbé teszi a sejteket a γ -interferon okozta apoptózissal szemben (38).

Az extracelluláris galektin-1 megakadályozza a sejtciklust az S és G2 közötti fázisban T - lymphocytákban (45) és emlőtumor sejtekben is (42). A sejtciklus szabályozásában a galektin-1 közvetlen kapcsolatban van a protoonkogén Ras molekulával és hozzájárul a Ras molekulán keresztüli fokozott jelátvitelhez (47).

2.2.2. Galektin-3

A daganatok terjedésével kapcsolatban leggyakrabban vizsgált galektin, amely más elnevezések alatt is ismert (CBP35, Mac-2, IgE-binding protein, L-29, L34). Molekulasúlya 29-37 kDa, szerkezetileg 3 részből áll: az NH₂ terminális szakasz, amely 12 aminosavból áll, és a sejt kötődést szabályozza; a glicinben, tirozinban és prolinban gazdag ismétlődő kollagénszerű szakaszok és a COOH terminális szakasz, amely a β -galaktozid kötésért felelős.

A galektin-3 mind extra-, mind intracellulárisan előfordul, legnagyobb mennyiségben az epithéliumban és az immunsejtekben (22).

Hasonlóan a galektin-1-hez, a sejtnövekedésre gyakorolt hatása többféle lehet. Leírták, hogy extracellulárisan stimulálja fibroblastok (48) és mesangialis sejtek (49) növekedését, humán umbilicalis véna endothelsejtjeinek tubulusképzését és az angiogenezist (50). Ugyanakkor az exogén galektin-3 gátolja a granulocytá-macrophag colonia-stimuláló factor (GM-CSF) hatására kialakult sejtproliferációt a csontvelőben (51). Az endogén galektin-3 szabályozó szerepét a sejtnövekedésben számos kísérlet bizonyítja, amelynek során a galektin-3-expresszió gátlásával a sejtproliferációt is csökkenteni lehetett (52, 53). Pajzsmirigysejtekben a galektin-3 és a TTF-1 közötti interakció következtében aktívabbá válik a transcriptio, és ez hozzájárulhat pajzsmirigycarcinoma kialakulásához (54).

Az intracelluláris galektin-3 védi a sejteket a különböző faktorok által kiváltott apoptózis ellen (26, 55). Ha a sejtet valamilyen károsító, apoptózist kiváltó hatás éri, a mitochondriumokban felszaporodik a galektin-3, amely arra utal, hogy anti-apoptotikus hatását ezen a helyen fejt ki (56). Ebben szerepe van az anti-apoptotikus Bcl-2 molekulával történő kapcsolata, amely a mitochondriumokban történik (57).

Számos molekuláról mutatták ki, hogy galektin-3 molekulával tud kapcsolódni és ezáltal sejtfunciókat befolyásolni (5. táblázat)(24).

2.2.3. CL-16

Míg az emlősökben 11 különböző galektin ismert, szárnyasokban csak kétféle molekulát sikerült kimutatni, amelyeket elektroforetikus tulajdonság alapján különböztetünk meg. A két szerkezetileg is különböző galektin a 14 kDa-os lektincsoportba tartozik, de a CL-14 monomer, míg a CL-16 dimer szerkezetű (58). A CL-14 kifejlett tyúkok bélrendszerében mutathatók ki, míg a CL-16 legnagyobb mennyiségben tyúkok májában és hasnyálmirigyében találhatóak (59).

Úgy tűnik, hogy részt vesznek a differenciálódásási folyamatban, mert koncentrációjuk jelentősen megváltozhat az egyes szervek fejlődése során (59, 60, 61). Kimutatták a CL-16 szerepét a porc morfogenezisében (62). A CL-16 az apoptózis indukciójával részt vesz a sejtciklus szabályozásában (63), valamint gátló hatást fejt ki olyan T-lymphocytákra, amelyek TcR2 pozitívak (64).

Ligand	Galektin-3 kötődés által befolyásolt funkció
Laminin	Sejt/ECM adhézió befolyásolása
Kollagén IV	Sejt/ECM adhézió befolyásolása
Fibronectin	Sejt/ECM adhézió befolyásolása
Hensin	Epithelialis sejtek végső differenciálódásának szabályozása
Elastin	Elindítja a sejtek adhézióját az elastinhoz
Mac-2BP	Elindítja a sejt/sejt és sejt/EMC adhéziót
Cubilin	Adhéziók és endocytosis
MP20 lens protein	Sejt/EMC adhézió
Colon carcinoma mucin	Sejt/sejt és sejt/EMC adhézió
CEA	Sejt/sejt és sejt/EMC adhézió
$\alpha 1\beta 1$ integrinek	Sejt/ECM adhézió befolyásolása
$\alpha M\beta 1$ (humán macrophag)	Sejt/ECM adhézió befolyásolása
CD66a/CD66b (humán neutrophil)	NADH oxidáz aktiválása és sejt/EMC adhézió
CD98 (Jurkat sejt)	Extracelluláris Ca^{2+} -felvétel és sejt/EMC adhézió
CD4+/CD8+ (T lymphocyt)	Megakadályozza az apoptózist és befolyásolja a sejt/EMC kapcsolatot
FcgRII	Csökkenti az IL-5 expresszióját
NCA-160 (humán neutrophil)	Oxidatív szétesést indukál neutrophil granulocytákban
Neural cell adhesion molecules (NCAM)	Sejt/ECM adhézió befolyásolása
IgE	Kiváltja a degranulációt és szerotonin felszabaulást idéz elő
Lamp-1, Lamp-2 (tumorsejtek)	Sejt/ECM adhézió befolyásolása
Lipopoliszacharidok (LPS)	A patogén organizmus adhéziója a gazdaszervezet sejtjeihez és extracelluláris mátrixához

5. táblázat. Galektin-3 ligandjai (Forrás: Ochieng J et al: Extracellular functions of galectin-3. Glycoconj J 2004;19:527-535)

2.2.4. Heparin-kötő lektin (HBL)

A heparin különböző glukozaminoglikánok keveréke, amelynek több biológiai és biokémiai funkciója ismert a szervezetben. Szerepe van az angiogenezisben, a sejt képzésben, a sejtnövekedés szabályozásában (65, 66, 67, 68). A hízósejtek által termelt heparin a kapillárisendothelsejtek migrációját stimulálja (69).

A különböző szacharidstruktúrák kötőhelyeinek vizsgálata közben fedezték fel a heparinkötő lektint, amelyet mind állati szervezetben, mind emberi placentában kimutattak (70). Strukturálisan 4 különböző polipeptidről van szó, amelyek molekulásúlya 14400 és 16700 kDa között váltakozik. Bizonyos hasonlóságot mutat a fibroblast növekedési faktorhoz (bFGF), elsősorban a heparinhoz történő affinitást, az izoelektromos pontot és a monomer molekulásúlyt illetően, de nem azonos a bFGF-ral, hanem attól különböző lektin (70).

A HBL biológiai szerepe még ma sem tisztázott egyértelműen. A szervezetben számos glukozaminoglikán található, mint potenciális ligand. Ezek expressziója és a szulfatáltságuk foka az embrionális fejlődés során változik, amely arra utal, hogy a HBL-nek szerepe van a sejtnövekedésben és a sejnterakciókban. A hasonlóság a különböző heparin-kötő növekedési faktorokhoz – amelyek a sejtproliferációban és a sejt differenciálódásban vesznek részt – felveti, hogy a HBL-nak hasonló szerepe a sejt ciklusban lehet (71). A szulfatált fukodian gerinces állatokban fellelhető glukozaminoglikán, amely képes gátolni a HBL ligandkötését, ugyanakkor keresztreakciót ad a lamininnel, amely mint adhéziós molekula, az ECM fontos alkotórésze.

A HBL szöveti kimutatása történhet mind IgG antitesttel, mind biotinilált heparinnal. Mindkét módszer jó összehasonlítható eredményt adott (71).

2.2.5. Hialuronsav

A kötőszövetek egyik jellegzetes szerkezeti egysége a proteoglikánok, amelyek 95%-a szénhidrát, 5%-a protein. A glukozaminoglikánok szerkezetére jellemző, hogy szabályosan ismétlődő szénhidrát egységeket tartalmaznak. A hialuronsav glukoronát-N-acetil-glukozamin egységekből áll össze. A proteoglikánok rendkívül hidratált, gélszerű struktúrát alakítanak ki, amely lehetővé teszi különböző molekulák diffúzióját, megkötését és biztosítja a különböző sejtfeleségek vándorlását (72).

A hialuronsav számos sejt felszíni receptorral (CD44, RHAMM, LYVE-1)(73, 74, 75) lép kapcsolatba és vesz részt a sejtproliferáció, migráció és differenciálódás szabályozásában

(76). A tumorszövet hialuronsav tartalma korrelál számos malignoma, pl. pajzsmirigy (77), prostata (78), colorectális carcinoma (79), hörgőrák (80) progressziójával. A hialuronsav-sejtreceptor kapcsolatnak fontos szerepe van a tumorsejtek növekedésében és a metasztatizálásban. Az endogén hialuronsav-receptor kapcsolódás megakadályozásával több állatkísérletes modellben sikerült a tumornövekedést gátolni (81). Ha hialuronsav mammatumorsejtekhez kötődését megakadályozták, ez a tumorsejtek gyors apoptózisához vezetett (82). Több adat is utal arra, hogy a hialuronsavnak szerepe van az angiogenezis szabályozásában (81, 83).

2.3. Az angiogenezis szerepe a tumorprogresszióban

A tumor növekedésének, terjedésének szempontjából igen fontos a már meglévő véredényekből kialakuló új erek képződésének folyamata, az angiogenezis. A *Folkman* által leírt elmélet szerint a szolid tumorok egy bizonyos nagyság (kb. 1-2 mm-es átmérő) felett már nem képesek csupán diffúzió útján hozzájutni az oxigénhez és a tápanyagokhoz, hanem újonnan kialakult kapillárisokra van szükségük, amelyeknek a szerkezete eltér a normális erekétől: szabálytalanok, csavarodottak, simaizomelemeik hiányoznak, endothelbélésük és bazális membránjuk, amelyeket a tumorsejtek állandóan bontanak, elégtelen (84). Az angiogenezis a szöveti hipoxia hatására a daganat- és stromasejtekből felszabaduló angiogenetikus faktorok (pl. VEGF) hatására indul meg (85, 86). A folyamatban nem vesznek részt az arteriák, arteriolák és a vénák, az angiogenezis a kapillárisok és a venulák endothelsejtjeinek proliferációjával indul meg. Az endothel sejtszlopok egymással kapcsolatba lépve hurkokat formálnak, amelyekben lumen képződik, lehetővé téve a véráramlást. A tumorsejtek hatására a proliferáló kapillárisok bazális membránja sérül, fragmentálódik, és így lehetővé válik, hogy a migráló tumorsejtek a legkisebb ellenállás irányába vándorolva bejussanak a vérkeringésbe (86, 87).

Az angiogenezissel kapcsolatos vizsgálatok során bebizonyosodott, hogy a tumor vérellátása nemcsak endothelsejtek proliferációjával lehetséges, hanem más vaszkularizációs mechanizmusok révén is: 1. a gazdaszövet ereinek inkorporációjával 2. intussusceptív kapillárisnövekedéssel 3. glomeruloid testek kialakításával 4. tumor-sinusok, mozaikerek kialakításával 5. postnatalis vasculogenezissel (88). Nem kissejtes tüdőrákos esetek 8.6-16%-ában mutatható nem-angiogenetikus érellátás (89, 90, 91).

Macchiarini és kollégái írták le először az angiogenezis prognosztikai hatását nem kissejtes tüdőcarcinománál (92), és azóta több vizsgálat is megerősítette ezt (93, 94, 95, 96). Több

tanulmányban igazolták az angiogenezis prognosztikai szerepét különböző humán carcinomákban: emlő- (97, 98), prostata- (99), gyomor- (100, 101), vastagbél- (102), melanocyter (103), ováriumtumoroknál (104). *Tomita* és munkatársai epitheliális thymustumorok vaszkularizáltságát vizsgálva megállapították, hogy a daganatok mikroérsűrűsége összefüggést mutat a tumor invazivitásával. VEGF expressziót a nem invazív thymomák 5,6%-ában, az invazív thymomák 55%-ában, a thymuscarcinomák 62,5%-ában tudtak kimutatni (105). Ugyanakkor nem minden esetben lehet összefüggést bizonyítani a tumor vaszkularizáltsága és a prognózis között (106).

Ugyancsak ellentmondó a tumor metasztázálódásának és az angiogenezisnek a kapcsolata: *Slodkowska* összefüggést talált a nyirokcsomó-metasztázisok megjelenése és a tüdőcarcinoma vaszkularizáltsága között (107), ugyanakkor más vizsgálat nem támasztotta alá ezt a megfigyelést (100, 108).

3. A GRÁFELMÉLET ÉS AZ ENTRÓPIA ELMÉLETÉNEK FELHASZNÁLÁSA AZ IMMUNHISZTOKÉMIÁBAN

3.1. A termodinamika második főtétele és az entrópia

A termodinamika első főtétele kimondja, hogy a természetben csak olyan folyamatok játszódnak le, amelyeknél a teljes energia változatlan marad. Tapasztalat szerint azonban nem minden folyamat zajlik le, amelyre az első főtétel lehetőséget adna. A magukra hagyott termodinamikai rendszerekben a hő-, nyomás, koncentráció-, stb. különbségek kiegyenlítődnek.

A második főtétel azt fejezi ki, hogy a termodinamikai folyamatok önmaguktól a valószínűbb állapot felé haladnak. Ellentétes irányú folyamat elméletben megtörténhet, a valóságban azonban csak egyéb változások kíséretében mehet végbe. Egy magára hagyott, izolált rendszerben csak addig figyelhető meg folyamatok, amíg a rendszer el nem éri legvalószínűbb állapotát. Ennek elérésekor a rendszer termodinamikai egyensúlyba kerül és ebből csak külső hatás mozdíthatja ki.

Az entrópia az egyes állapotokhoz tartozó termodinamikai valószínűséget fejezi ki. A több részből álló termodinamikai rendszerekben az egyes alkotórészek különböző állapotokat, ún. mikroállapotokat vehetnek fel. A mikroállapotok összessége alkotja a makroállapotot, amely a rendszer egészét jellemzi. Ha feltételezzük, hogy az egyes mikroállapotok egyenlő valószínűséggel valósulhatnak meg, akkor nyilvánvaló, hogy a makroállapotok közül a legvalószínűbb az, amelyhez a legtöbb mikroállapot tartozik. Egy makroállapot termodinamikai valószínűségét (entrópiát) az illető makroállapothoz tartozó mikroállapotok számával jellemezzük. A mikroállapotok számának és ezáltal a termodinamikai valószínűség növekedése a rendezettség csökkenéseként, a valószínűség csökkenése a rendezettség fokozódásaként is értelmezhető.

A kémiai rendszerekben közvetlenül mérhető az az energia, amely a rendezettség fokozásához szükséges vagy a rendezetlenség fokának emelkedésével a rendszerből eltávozik. A sokkal bonyolultabb élő rendszerekben, ahol meghatározott struktúrával találkozunk (pl. fénymikroszkópos vizsgálat során), sokkal nehezebb a rendszer energiáját és entrópiáját meghatározni.

Az emberi szerv minden szervében a sejtek meghatározott struktúrában helyezkednek el, amely rendszernek a fennállása állandó mindaddig, amíg a szerv egészséges, funkciója nem károsodott. Ilyen körülmények között a sejtek egymáshoz való viszonya, rendezettsége szűk

határon belül mozog. Ugyanakkor régi tapasztalat, hogy bizonyos betegségek a szöveti struktúra megváltozásával vagy dezorganizációjával járnak. A szöveti struktúra alkotó elemeit jellemző paraméterek mérésével a rendszer megváltozása kvantitatív módon leírható. Ilyen paraméter lehet elméletileg pl. a sejt alakja, nagysága, a sejtek távolsága egymástól, a szövettani festődés erőssége, tehát minden olyan tulajdonság, amely mérhető. Minél nagyobb a rendszer alkotó részeinek egymástól való eltérése, annál kisebb a rendezettség foka és annál nagyobb a rendszer entrópiája.

3.2. A gráfelmélet felhasználása az immunhisztológiai diagnosztikában

A gráfelmélet olyan matematikai eljárás, amellyel az egymással kapcsolatban álló, hálózatot képező elemek egymáshoz való viszonyát le lehet írni (109). A gráf alapeleme a (csomó)pont, az őket összekötő utakat pedig élnek nevezzük (110).

Definíciók:

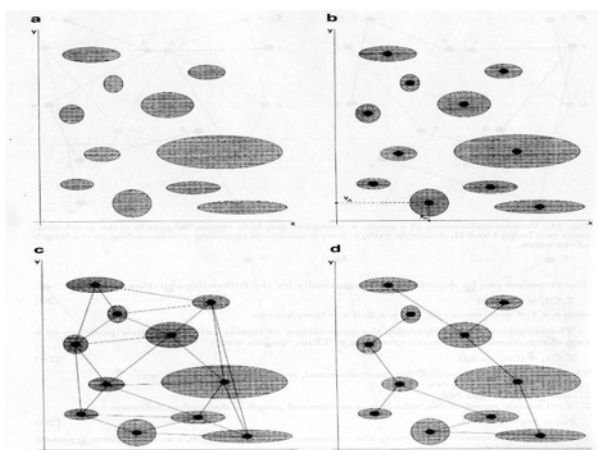
3.2.1. *Irányított és nem-irányított gráf:* Ha az e él iránya meghatározott, p kezdő- és q végpontot köti össze úgy, hogy csak p felől vezethet a q pontba, akkor irányított gráfról beszélünk, ha e él iránya nem meghatározott, nem-irányított gráfnak hívjuk. A hisztológiai diagnosztikában általában nem-irányított gráfokat használunk.

3.2.2. *Összefüggő gráf:* Bármely két pontja egymásból úttal elérhető.

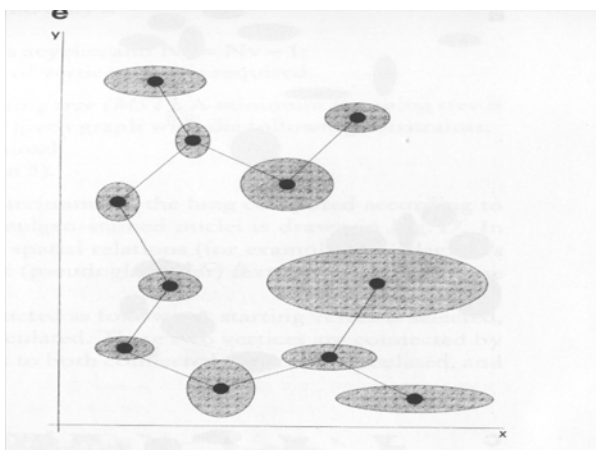
3.2.3. *Kör:* Ha G gráf pontjait összekötő $\{a_1, a_2\}, \{a_2, a_3\}, \dots, \{a_{n-1}, a_n\}$ élek sorozatában az élek nem ismétlődnek meg, akkor a G gráf e pont- és élsorozat alkotta részgráfját a G gráf vonalának hívjuk. Ha a_1 megegyezik a_n ($a_1 = a_n$) éllel, akkor zárt gráf vonalról beszélünk. Ha a zárt gráf vonalban minden ponthoz két él vég illeszkedik, a zárt gráf vonalat körnek nevezzük.

3.2.4. *Fa:* A fa olyan összefüggő gráf, amely nem tartalmaz kört, és minden pontjához egyetlen út vezet. Az összefüggő gráf olyan részgráfját, amely a gráf minden pontját tartalmazza faváznak vagy *feszítő fának* nevezzük.

3.2.5. *Legkisebb feszítő fa (minimum spanning tree, MST):* Olyan fagráf, amely a gráf minden pontját tartalmazza és a pontok közötti távolság a lehető legkisebb (1. és 2. ábra)(21, 110).



1. ábra. Komplet gráf és legkisebb feszítő fa meghatározása



2. ábra. Legkisebb feszítő fa: a gráf minden pontját tartalmazza és a pontok közötti távolság minimális

A gráfelmélet felhasználását a szöveti struktúrák elemzésében szintaktikai struktúraanalízisnek hívjuk (111, 112).

Ha feltételezzük, hogy a sejtek egy gráf pontjainak felelnek meg, az élek hossza az egyes sejtek közötti távolságot jelenti. A legkisebb feszítő fa elvének felhasználásával megmérhetjük a szöveteket alkotó sejtek közötti legkisebb euklédesszi távolságot, meghatározhatjuk az átlagos távolságot a sejtek között és ezek átlagtól való eltérését. Technikailag szükséges a sejten belül egy pontot kijelölnünk, amely a geometriai mérés középpontjául szolgál; erre legcélszerűbb a sejtmagot választani. A módszer szubjektív pontja az lehet, hogy a gráf nincs egyértelműen definiálva, hiszen a gráf formája elvileg a kiindulóponttól függ. *Dusert* és *Hofmann* vizsgálatai bebizonyították, hogy a pontok (sejtek) 95%-a ugyanazzal a sejtrel kerül szomszédságba, ha a MST-t több alkalommal is átszámolják, tehát a kiindulópont megválasztása csekély mértékben befolyásolja az eredményt (113, 114).

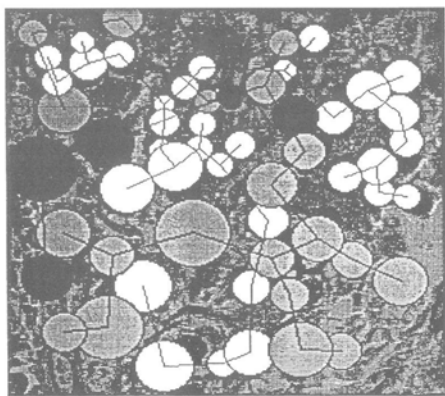
Sarkalatos kérdés a legkisebb távolságok meghatározása. Ennek előfeltétele, hogy meghatározzuk, egy sejtnek melyek a szomszédos sejtjei. Az adott sejt és szomszédos sejtjei között mért távolságok legkisebbike adja a szükséges eredményt és egyúttal kijelöli azt a következő sejtet, ahonnan a következő mérés indul. A „szomszédos pont” definiálása *O'Callaghan* szerint két feltétel meglétét igényli:

1. a szomszédos pontnak egy előre meghatározott távolságon belül kell lennie
2. a szomszédos pont nem lehet egy másik szomszédos pont mögött, annak takarásában.

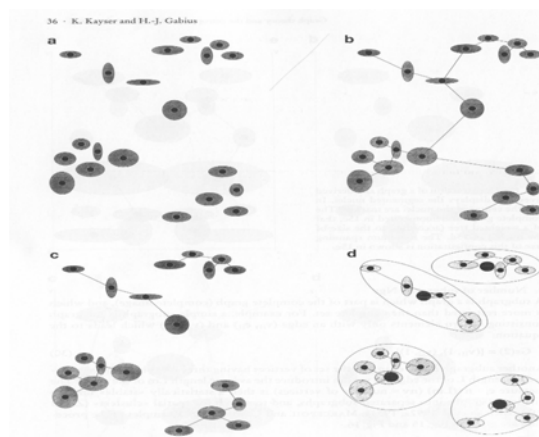
A MST felhasználásnak előnye, hogy standardizálható mérési lehetőséget nyújt, alkalmas, mint matematikai formula, számítógépes algoritmus kidolgozására és ezáltal számítógépes

képanalízisre, valamint viszonylag független a fixációs és zsugorodás okozta műtermékektől (21).

A gráfok, közöttük a minimális feszítő fa több szubgráfból állhat össze, amelyek zártabbak, mint az egész gráf. Az átlagos élhossz (sejtek közötti távolság) meghatározásával lehetővé válik a gráf felosztása clusterekre. *Zahn* definíciója szerint, ha a e_0 pont és egy szomszédos pont közötti d_0 távolságra igaz, hogy $d_0 > m(e_0) + 2sd(e_0)$, ahol $m(e_0)$ az átlagos távolság, $sd(e_0)$ pedig a standard deviáció, akkor a két pont külön clusterhez tartozik (3. és 4. ábra)(115).



3. ábra. Különböző festődésű sejtek alkotta clusterok



4. ábra. Sejtclusterok kialakítása a minimális feszítő fa felhasználásával

3.3 Kvantitatív immunhisztokémia

Mint az entrópiáról szóló részben már említettük, számos paraméter alkalmas a rendszer rendezettségének leírására, többek között a koncentráció. A sejtek különböző életfunkcióiban résztvevő molekulák detektálása immunhisztokémiai reakcióval lehetséges, amely színbeli eltérésben nyilvánul meg a vizsgálat során. A sejt eltérő állapotaiban, a különböző betegségek során egyes molekulák koncentrációja csökken, másoké növekedhet, ez képezi az immunhisztokémiai diagnosztika alapját.

Az észlelt festődésbeli eltérések kvantitatív leírásához a következő feltételek szükségesek:

1. minden, a vizsgált területen lévő sejt detektálható képanalízissel
2. a sejtek átlagos mérete ismert, pl. hematoxilin-eozin metszetekben végzett méréssel

3. minden sejtnél definiálható és megmérhető a legközelebbi szomszédos sejt és a szomszédos sejtek közötti távolság (amelyet a sejtmagok közötti távolsággal jellemzünk).

A fenti feltételek fennállása esetén a kvantitatív cytoplasmikus festődés az alábbi módon számolható ki (21):

$$I_c = vmp * \Sigma[(\Delta(I_{c_i}, I_b))], \text{ ahol}$$

$I_c = C_k$ sejt festődési erőssége

I_{c_i} = a pixelek intenzitása (szürkeskálán) a vizsgált objektumon belül

I_b = a pixelek intenzitása (szürkeskálán) az objektumon kívül

$$\Delta(I_{c_i}, I_b) = \Sigma(I_{c_i} - I_b)$$

vmp = citoplazma térfogata, amelynek becsült értéke a következő képlet alapján határozható meg:

$$vmp = 2\pi * r^2$$

r = radius, $r \min (\Delta(c_i, c_k), r_{av})$

r_{av} = átlagos sejtradius, amelyet hematoxilinnel festett sejteken mértek

$\Delta(c_i, c_k)$ = a legközelebbi sejtek közötti súlyozott távolság fele

A festődés kvantitatív meghatározása lehetővé teszi, hogy az azonos festődésű sejtek közötti távolságot is meghatározzuk és ha ez megfelel a cluster definíciójának, akkor festődés alapján különböző sejtclustereket tanulmányozzunk.

3.4. Strukturális entrópia meghatározása

A strukturális entrópia meghatározása az alábbi feltételek mellett lehetséges (21):

1. a szimmetrikus vagy szabályos rendszerek termodinamikai valószínűsége minimális
2. egyféle struktúrában számolható ki, pl. hámsejtekben
3. a sejtek festődésének erőssége és a sejtek egymástól való távolsága (amelyet a sejtmagok közötti távolsággal jellemzünk) adja meg értékét (5. ábra):

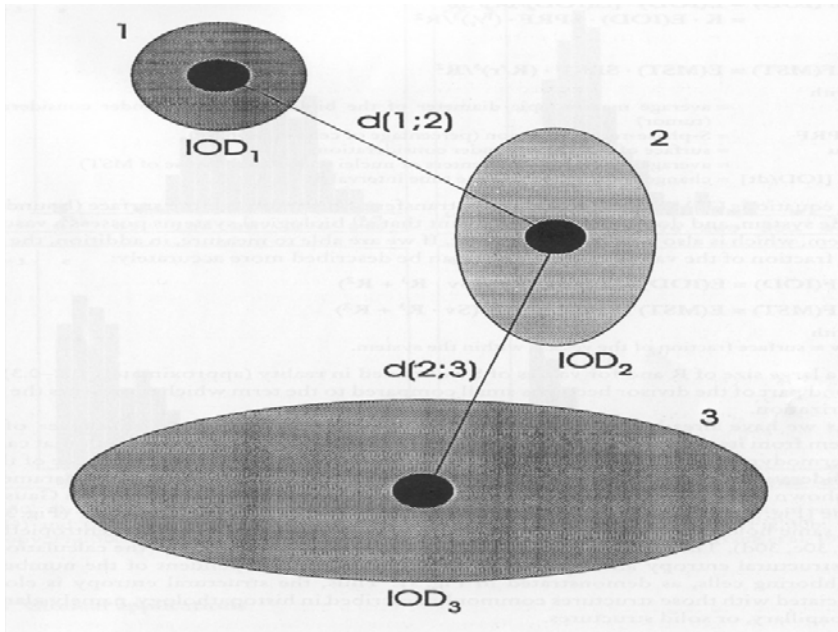
$$E(MST) = \Sigma[(D_i(I_c)/I_c]^2 + [D_i(r)/r]^2, \text{ ahol}$$

$D_i(I_c)$ = a legközelebbi szomszédos sejtek festődése közötti különbség

I_c = az összes sejt átlagos festődése

$D_i(r)$ = a legközelebbi szomszédos sejtek közötti távolság

r = a sejtek közötti átlagos távolság



5. ábra. Strukturális entrópia meghatározása minimális feszítő fa felhasználásával a sejtek festődésbeli különbsége és egymástól való távolsága alapján

4. CÉLKITŰZÉSEK

Retrospektív vizsgálataink során az alábbi kérdésekre kerestünk választ:

1. Kimutatható-e összefüggés a tüdőrák pT, pN klasszifikációja, valamint a szövettani típus és a daganatok hialuronsav- és lektin-kötőkapacitása, ill. lektinexpressziója között?
2. A tüdőtumorsejteken kimutatható hialuronsav- és lektin-kötőkapacitás, valamint a lektinexpresszió mutat-e összefüggést a túléléssel és van-e prognosztikai szerepe?
3. Szintaktikai struktúraanalízissel kimutatható-e összefüggés a tüdőrák pT, pN klasszifikációja, valamint a szövettani típus és a lektinkötő- és lektinexpresszáló daganatok szöveti struktúrája között?
4. A hialuronsavkötő-, valamint a lektinkötő és expresszáló tüdő daganatok szintaktikai struktúraanalízissel jellemzett szerkezete mutat-e összefüggést radikálisan operált betegeknél a túléléssel és van-e prognosztikai szerepe?
5. A daganatok vaszkularizáltságának kvantitatív jellemzői és a tüdőrák pT, pN klasszifikációja, valamint a szövettani típus között mutatható-e ki összefüggés?
6. A tüdőrák vaszkularizáltsága befolyásolja-e a radikálisan operált betegek túlélését?

5. A TÜDŐRÁK KVALITATÍV ÉS KVANTITATÍV LEKTIN-IMMUNHISZTOKÉMIAI JELLEMZŐI ÉS ÖSSZEFÜGGÉSE A PROGNÓZISSAL

5.1. Beteganyag és módszer

Vizsgálataink során 481 radikálisan operált tüdőrákos beteg szövettani anyagát dolgoztuk fel, akiknél 1990. január 1. és 1995. december 31. között történt műtét. 246 beteget a heidelbergi Thoraxklinik mellkassebészeti osztályán, 235 beteget pedig a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján operáltak. A betegek statisztikai adatait (nem, szövettan, stádium) a 6. táblázat tartalmazza. A két központ beteganyagának paraméterei és a túlélés között nem találtunk szignifikáns különbséget, kivéve az életkort. Az utánkövetés átlagosan 48,9 hónap (1-125 hónap) volt.

Paraffinba ágyazott szövettani készítményekből 4-6 μm -es metszeteket készítettünk és a deparaffinizálás után immunhisztokémiai festéseket végeztünk. Az endogén peroxidáz, ill. biotinaktivitás blokkolása után az aspecifikus fehérjekötődést gátoltuk.

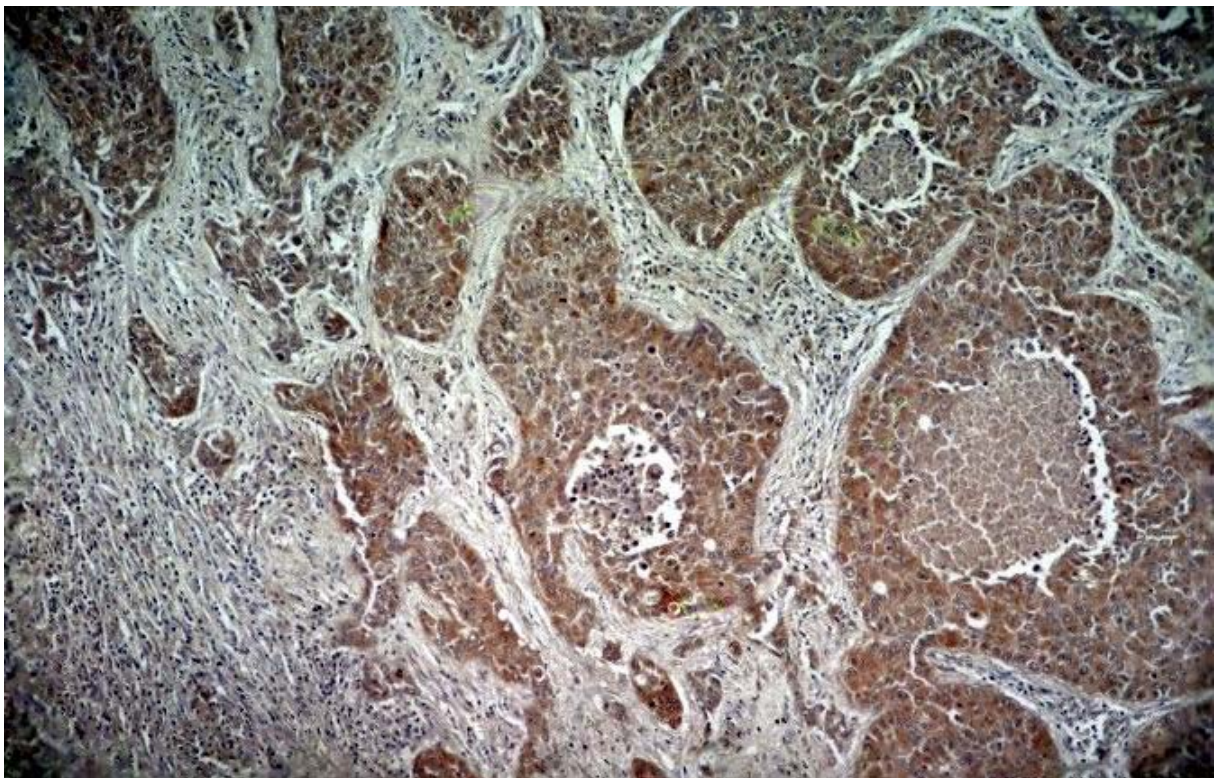
A tumorsejtek lektinkötő-kapacitását biotinilált galektin-1, galektin-3 és CL-16 segítségével vizsgáltuk. A hialuronsavkötő-kapacitás vizsgálata biotinilált hialuronsavmolekulákkal történt Ca^{++} -mentes és 8 mmol/l Ca^{++} -t tartalmazó közegben. A 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ véghígítású ligandokkal szobahőmérsékleten 60 percig inkubáltuk a metszeteket. A lezajlott reakciókat avididin-biotin technikával (Vector Laboratories, Burlingame, USA), diaminobenzidin (DAB) chromogen felhasználásával tettük detektálhatóvá.

A lektinexpresszió kimutatására nyúlban termelt galektin-1, galektin-3 és heparinkötő-lektin (HBL)-ellenes IgG antitesteket használtunk. Az antitestkötődés detektálására nyúlimmunglobulin ellenes monoklonális IgG alkalmazásával történt, ahol a jelölőrendszer streptavidin-biotin volt (BioGenex, San Ramon, USA) (6-8. ábra). Negatív és pozitív kontrollmetszeteket használtunk. Az előbbi esetekben a vizsgálat során nem történt meg a lektinek hozzáadása. A pozitív kontrollok olyan metszetek voltak, amelyek biztosan pozitív festődést adtak.

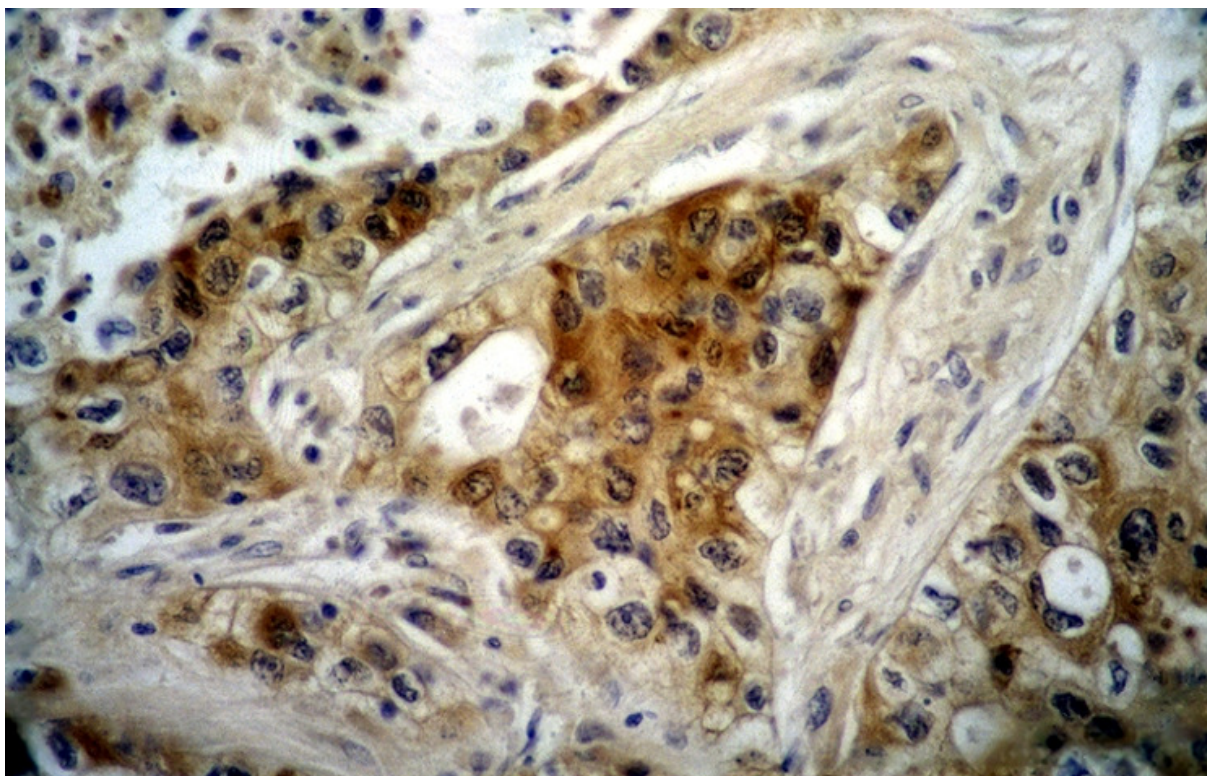
A biotinilált lektineket, hialuronsavat valamint a lektinellenes antitesteket a müncheni Maximilian-Ludwig-Universität Állatorvosi Karának Fiziológiai Kémiai Intézetében állították elő elektroforetikus tisztítással, amelynek menetét a korábbiakban már ismertették (19, 116, 117).

A metszeteket rutin fénymikroszkópos vizsgálat során ugyanaz a patológus értékelte és nyilvánította negatívnak vagy pozitívnak a festődés erőssége szerint.

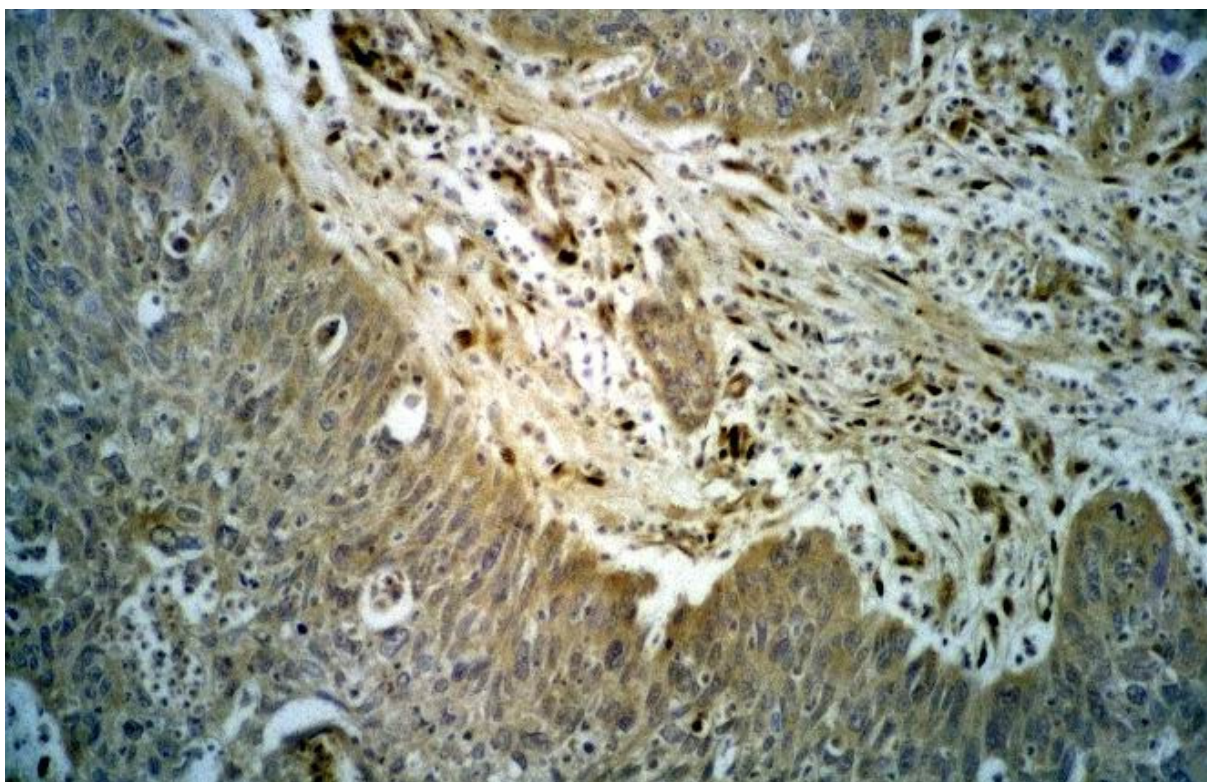
A festődést mutató tumorokat számítógépes képanalízis segítségével szintaktikai struktúraanalízisnek vetettük alá. Leica DM RB fotómikroszkóphoz (objektív 40/0.70) JVC 170TK kamerát csatlakoztattunk. Az analóg-digitális jelátalakítás Leutron XFP konverterrel történt. A képfeldolgozás DIAS szoftver (Towersoft, Berlin) segítségével történt, amelyhez a felhasználói programot a heidelbergi Thoraxklinik patológiai osztályán írták. Első lépésben interaktív módon kijelöltük tumorsejtek és a tumorszövetben látott lymphocyták sejtmagjának közepét. Metszetenként legalább 300 tumorsejtet és 50 lymphocytát jelöltünk meg. A program a III. fejezetben ismertetett elvek alapján meghatározta a sejtek közötti távolságot és ez alapján a MST-t. Állandó erősségű háttérvilágítás mellett egy látóternyi terület alapszínenként (zöld-piros-kék) 256 * 378 pixel * 8 bit felbontásban került digitalizálásra. A barna festődést a HSI-transzformáció („hue, saturation, intensity = árnyalat, telítettség, intenzitás) alapján mérte a számítógép, majd az alacsony és magas intenzitás közötti lineáris kalibráció alapján osztályozta a sejteket nem festődő, közepesen festődő és intenzíven festődő sejtekre.



6. ábra. Galektin-1-expresszáló tüdőtumor (adenocarcinoma, Gal-1 lektinimmunhisztokémia, eredeti nagyítás: 224x)



7. ábra. Hialuronsav-kötő tüdő tumor (laphámcarcinoma, hialuronsav immunhisztokémia, eredeti nagyítás: 440x)



8. ábra. Galektin-3-kötő tüdő tumor (laphámcarcinoma, Gal-3 immunhisztokémia, eredeti nagyítás: 224x)

A szintaktikai struktúraanalízis során az alábbi paramétereket határoztuk meg:

Nem festődő tumorsejtek aránya (%)

Közepesen festődő tumorsejtek aránya (%)

Intenzíven festődő tumorsejtek aránya (%)

Tumorsejtek átlagos távolsága egymástól (μm)

Nem festődő tumorsejtek átlagos távolsága egymástól (μm)

Közepesen festődő tumorsejtek átlagos távolsága egymástól (μm)

Intenzíven festődő tumorsejtek átlagos távolsága egymástól (μm)

Nem festődő tumorsejtek átlagos távolsága a lymphocytáktól (μm)

Közepesen festődő tumorsejtek átlagos távolsága a lymphocytáktól (μm)

Intenzíven festődő tumorsejtek átlagos távolsága a lymphocytáktól (μm)

Tumorsejtek száma clusterenként

Nem festődő tumorsejtek átlagos száma clusterenként

Közepesen festődő tumorsejtek átlagos száma clusterenként

Intenzíven festődő tumorsejtek átlagos száma clusterenként

Tumorsejtclusterek átlagos átmérője (μm)

Nem festődő tumorsejtek alkotta clusterek átlagos átmérője (μm)

Közepesen festődő tumorsejtek alkotta clusterek átlagos átmérője (μm)

Intenzíven festődő tumorsejtek alkotta clusterek átlagos átmérője (μm)

Strukturális entrópia

A kapott eredményeket összevetettük a pT, pN státuszokkal, valamint a szövettani eredményekkel és a túlélési adatokkal. Az adatok statisztikai feldolgozását chi-négyzet próbával és ANOVA-val végeztük. Túlélésszámításhoz a Kaplan-Meier módszert és Cox regressziós analízist használtuk, az előbbi metodikánál a szignifikanciát log-rank módszerrel állapítottuk meg. Statisztikai feldolgozáshoz az SPSS 11.0 (SPSS Corp., IL) programot használtuk.

	Heidelberg	Szeged	Összes	p
Férfi	201	189	390	0.72
Nő	45	46	91	
Átlagéletkor (év)	60.13±8.85	57.33±8.85	58.7±8.94	0.001
Szövettani típus				
Laphámcarcinoma	112	114	216	0.786
Adenocarcinoma	92	86	178	
Nagysejtes carcinoma	34	33	67	
Kissejtes carcinoma	8	12	20	
Stádium				
I/A	29	31	60	0.524
I/B	95	83	178	
II/A	4	2	6	
II/B	45	46	91	
III/A	71	66	137	
III/B	2	4	6	
IV	0	3	3	
Túlélés				
5 éves túlélés (%)	41,4	37,5		0.463
Átlagos túlélés (hónap)	43	42		

6. táblázat. Lektinhisztokémiai vizsgálatban részt vevő betegek adatai

5.2 Eredmények

5.2.1. Kvalitatív lektinhisztokémiai eredmények összefüggése a pT, pN klasszifikációval és a szövettannal

A statisztikai számításoknál a T4 és N3 eseteket kis számuk miatt nem vettük figyelembe. Az előrehaladottabb nyirokcsomó metasztázisok esetén a galektin-1- és galektin-3-kötő képességgel rendelkező tumorok aránya diszkrét növekedést (8% ill. 3%) mutat, amely statisztikailag nem jelentős. A galektin-1-expressziót mutató tumoroknál hasonló tendencia

figyelhető meg, míg a galektin-3-expresszió az N0 tumorok esetén gyakoribb (74.72%), mint N1-2 daganatoknál (64.41% és 67.37%). A galektin-1-kötőkapacitással rendelkező tumorok aránya csökken (69.8%-ról 61.5%-ra), míg a galektin-1-expressziót mutató daganatok aránya fokozatosan növekszik az előrehaladottabb T státusznak megfelelően. Ezzel szemben a galektin-3-kötő ill. galektin-3-at expresszáló daganatok aránya a T státusz emelkedésével csökken, az utóbbi esetben szignifikáns mértékben ($p=0.001$).

A pT és pN státusznál megfigyelhető, hogy az előrehaladottabb stádiumokban a galektin-1-kötőkapacitás és –expresszió tendenciájában inkább növekvő – kivétel a galektin-1-kötőkapacitás a pT klasszifikációnál –, míg a galektin-3 esetében a pozitív esetek száma inkább csökkenő mindkét vizsgálat során (7. táblázat).

	N	Gal-1 KK		Gal-1 EX		Gal-3 KK		Gal-3 EX	
		+	-	+	-	+	-	+	-
pN0	265	64.15	35.85	39.62	60.38	39.25	60.75	74.72	25.28
pN1	118	70.34	29.66	49.15	50.85	39.83	60.17	64.41	35.59
pN2	95	72.34	27.66	49.47	50.53	42.11	57.89	67.37	32.63
pN3	3	33.33	66.67	66.67	33.33	33.33	66.67	33.33	66.67
			$p=0,25$		$p=0,106$		$p=0,887$		$p=0,089$
pT1	73	69.86	30.13	42.47	57.53	47.94	52.06	76.71	23.29
pT2	300	67.89	32.10	43.33	56.67	39.00	61.00	74.00	26.00
pT3	104	61.53	38.46	46.15	53.85	36.54	63.46	55.77	44.23
pT4	4	100.00	0.00	75.00	25.00	50.00	50.00	75.00	25.00
			$p=0,413$		$p=0,885$		$p=0,278$		$p=0,001$
Szövettani típus									
Laphámcc.	216	64.81	35.19	38.43	61.57	35.19	64.81	64.35	35.65
Adenocc.	179	73.18	26.82	50.84	49.16	49.72	50.28	83.24	16.76
Nagysejtes cc.	67	61.19	38.81	52.24	47.76	34.33	65.67	65.67	34.33
Kissejtes cc.	18	55.56	44.44	15.79	84.21	21.05	78.95	36.84	63.16
			$p=0,13$		$p=0,003$		$p=0,005$		$p<0,001$

7. táblázat. Lektinexpresszió és –kötőkapacitás százalékos megoszlása pT, pN klasszifikáció és szövettani típus alapján (KK: kötőkapacitás, EX: expresszió)

A CL-16 kötőkapacitás nem mutat semmilyen összefüggést sem a nyirokcsomó státusszal, sem a pT klasszifikációval, bár a pT3 esetén a pozitív esetek száma csökken, de statisztikailag nem jelentős mértékben (8. táblázat).

A hialuronsavkötő tumorok aránya emelkedik az előrehaladottabb nyirokcsomóáttétek esetén, de a különbség nem szignifikáns ($p=0.623$). Ha a vizsgálatot Ca^{++} -t tartalmazó közegben vizsgáljuk, a hialuronsav kötő tumorok aránya mintegy 10-16%-kal csökken és megváltozik a nyirokcsomóáttéteknek megfelelő megoszlás is. Az előrehaladottabb pT stádiumokban nem szignifikánsan, de csökken a hialuronsavkötő tumorok aránya mind Ca^{++} -mentes, mind Ca^{++} -t tartalmazó közegben (8. táblázat).

A HBL-pozitivitás legnagyobb arányban a T2 tumoroknál látható, mintegy 10%-kal kisebb a pozitív esetek száma a T1 és T3 tumoroknál ($p=0.006$). A nyirokcsomóáttétek nem mutattak statisztikailag jelentős kapcsolatot a HBL-expresszióval (8. táblázat).

A kissejtes tüdőrákos betegeknél minden vizsgálati sorban a festődést mutató esetek aránya lényegesen alacsonyabb volt, mint a nem kissejtes tüdőrákos csoportban. 5 vizsgálati sorban (galektin-1 és -3 expresszió, valamint galektin-3-, HBL- és CL16-kötőkapacitás) esetében a különbség statisztikailag is szignifikáns volt. Azonban a különbség nem csak az SCLC és NSCLC esetek között detektálható. A galektin-1-expresszió kivételével a pozitív esetek aránya az adenocarcinomák között lényegesen magasabb, mint a laphámcarcinomás vagy nagysejtes tüdőrákos csoportban. A legnagyobb különbséget a galektin-3-kötőkapacitás és -expresszió esetén láttuk (kb. 15%, ill. kb. 20%). A fentiekén kívül még a galektin-1-expressziónál ($p=0.022$) és a CL-16-nál ($p=0.043$) észleltünk statisztikailag jelentős különbséget a festődés megoszlásában az egyes szövettani csoportok között a nem kissejtes tüdőrákos csoporton belül (7-8. táblázat).

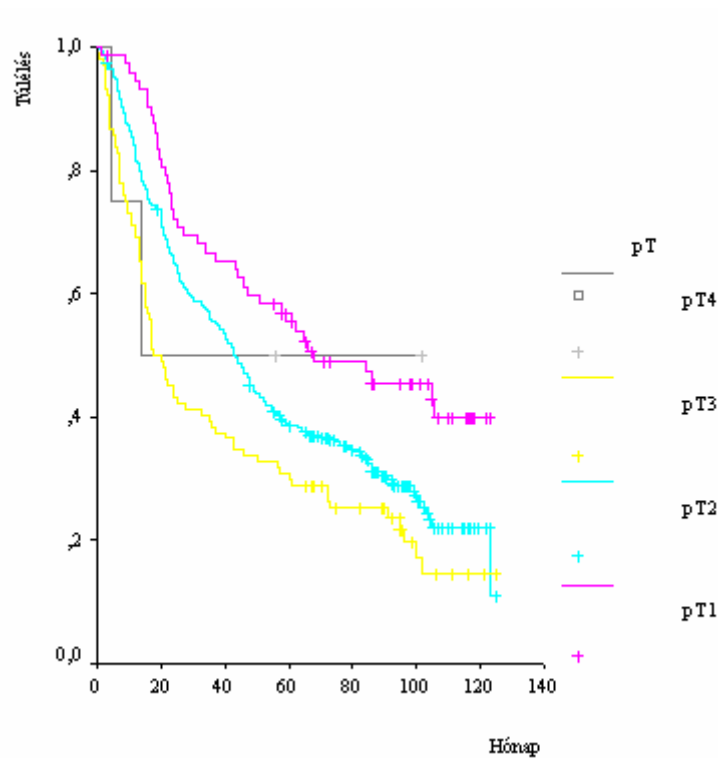
	N	CL-16 KK		HBL EX		HS KK		HS+Ca ⁺⁺ KK	
		+	-	+	-	+	-	+	-
pN0	265	61.13	38.87	73.21	26.79	31.70	68.30	21.51	78.49
pN1	118	61.02	38.98	78.81	21.19	34.75	65.25	13.56	86.44
pN2	95	61.05	38.95	67.37	32.63	36.84	63.16	20.00	80.00
pN3	3	66.67	33.33	33.33	66.67	0.00	100.00	50.00	50.00
			p=1.0		p=0.17		p=0.623		p=0.187
pT1	73	61.64	38.36	65.75	34.25	35.62	64.38	27.40	72.60
pT2	300	63.67	36.33	78.33	21.67	34.00	66.00	19.33	80.67
pT3	104	52.88	47.12	64.42	35.58	30.77	69.23	14.42	85.58
pT4	4	75.00	25.00	50.00	50.00	0.00	100.00	0.00	100.00
			p=0.15		p=0.006		p=0.768		p=0.1
Szövettani típus									
Laphámcc.	216	58.80	41.20	73.15	26.85	31.94	68.06	18.98	81.02
Adenocc.	179	68.72	31.28	80.45	19.55	37.99	62.01	21.91	78.09
Nagysejtes cc.	67	53.73	46.27	67.16	32.84	28.36	71.64	17.91	82.09
Kissejtes cc.	18	42.11	57.89	26.32	73.68	21.05	78.95	5.26	94.74
			p=0.026		p<0.001		p=0.264		p=0.352

8. táblázat. Lektinexpresszió és –kötőkapacitás százalékos megoszlása pT, pN klasszifikáció és szövettani típus alapján (KK: kötőkapacitás, EX: expresszió)

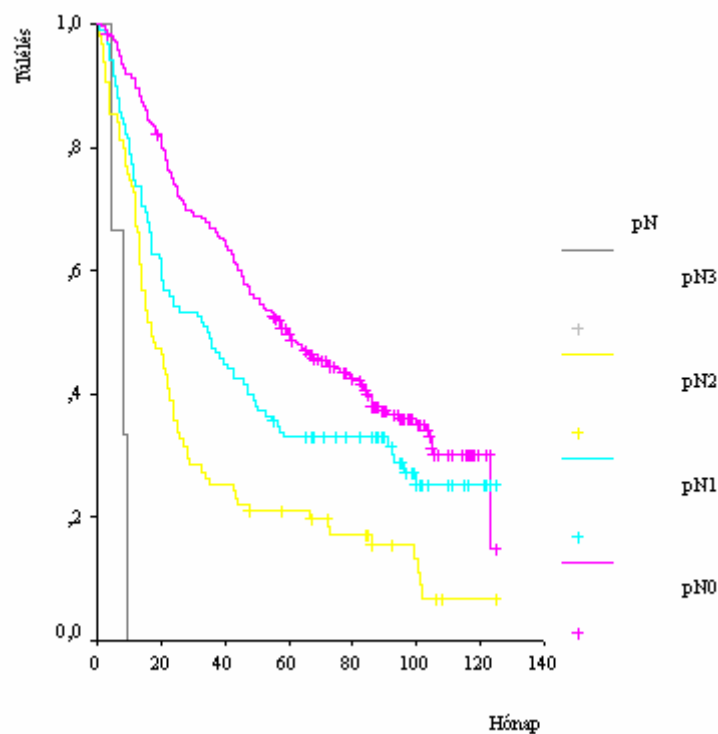
5.2.2. Kvalitatív lektinhisztokémiai jellemzők és a túlélés összefüggése

5.2.2.1. Egyváltozós túlélésvizsgálatok

A klasszikus prognosztikai faktorok közül a pT és pN klasszifikációt és a szövettani típust vizsgálatuk. Az előrehaladottabb pT és pN stádiumokban a túlélés szignifikánsan csökkent ($p=0.0002$, ill. $p<0.0001$) (9-10. ábra).

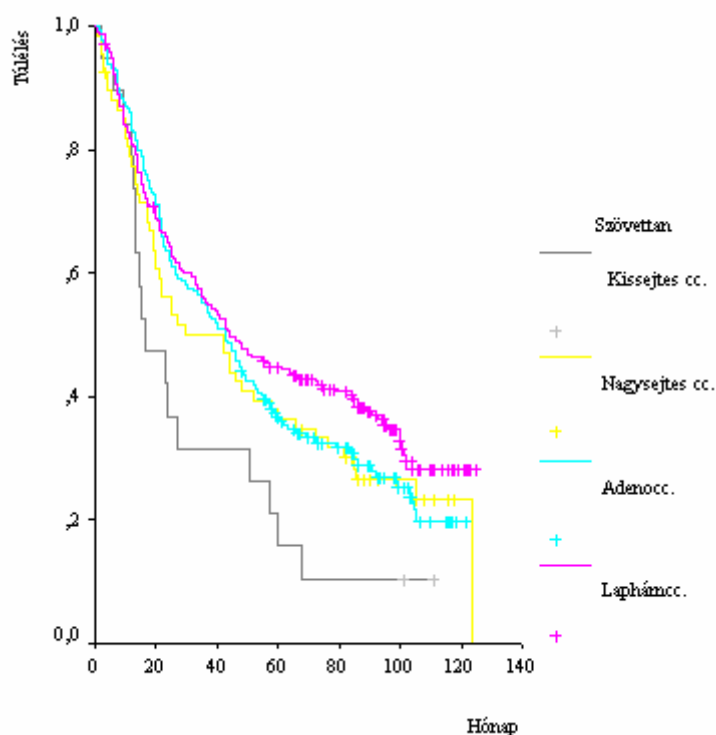


9. ábra. Radikális műtéten átesett tüdő tumoros betegek kumulatív túlélése pT klasszifikáció alapján ($p=0.0002$)



10. ábra. Radikális műtéten átesett tüdő tumoros betegek kumulatív túlélése pN klasszifikáció alapján ($p<0.0001$)

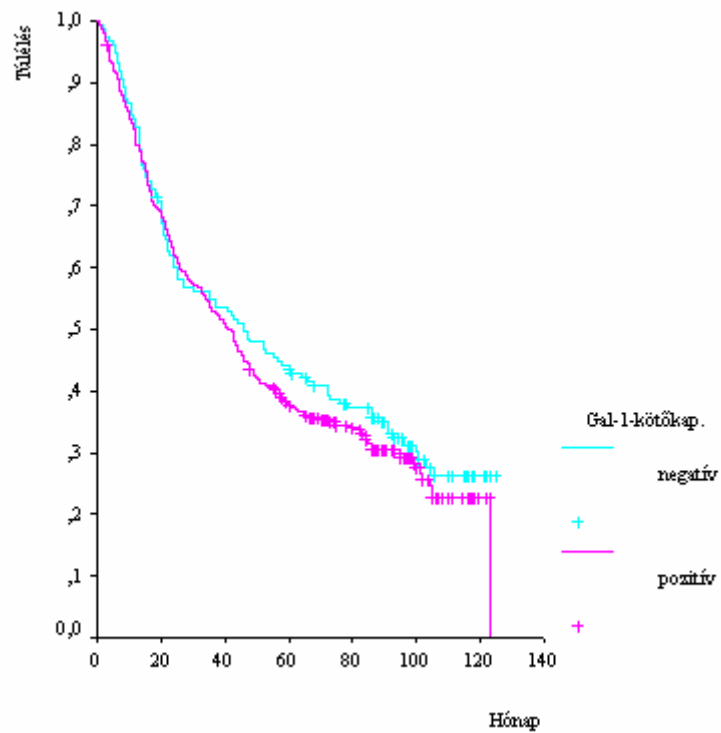
Hasonlóan, statisztikailag jelentős különbséget látunk a szövettani típus szerint. Legjobb túlélési eredményekkel a laphámcarcinomás betegnél találkozunk. A nem kissejtes tüdőrák túlélése jobb, mint a kissejtes formáké ($p=0.0381$)(11. ábra).



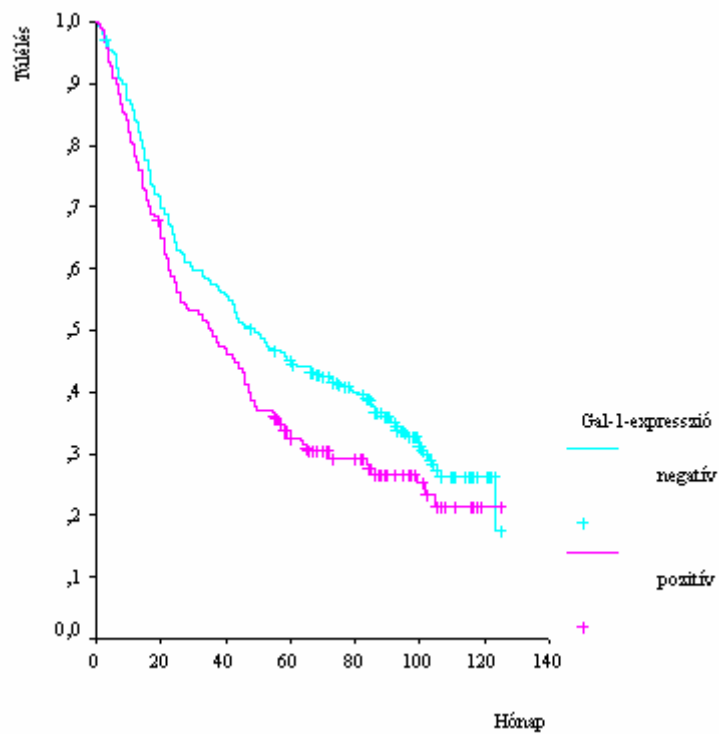
11. ábra. Radikális műtéten átesett tüdőtümoros betegek kumulatív túlélése a szövettani típus alapján ($p=0.0381$)

A galektin-1-et nem expresszáló tumorok medián túlélése (MS) 48.8 hónap, az 5 éves túlélés 44.5%, míg pozitív festődés esetén az 5 éves túlélés 32.5%, a medián túlélési idő 35 hónap ($p=0.0274$)(13. ábra). A galektin-3-kötő tumoroknál a pozitív esetekben 35.3 hónap, a negatív esetekben 45.9 hónap a MS ($p=0.0395$), az 5 éves túlélés az előbbi esetekben 33.7%, míg a negatív eseteké 42.6% (14. ábra). A galektin-1-kötőkapacitás és a galektin-3-expresszió esetén szintén a negatív festődésű tumorok túlélése jobb. A galektin-1-kötő tumoroknál a MS 40 hónap, a galektin-1 negatív esetekben 46 hónap, a galektin-3-expresszáló daganatoknál ez az érték 42 hónap, míg a nem festődő eseteknél 44 hónap. A két utóbbi galektinnél a túlélésbeli különbség a negatív és pozitív esetek között nem bizonyult szignifikánsnak (12. és 15. ábra).

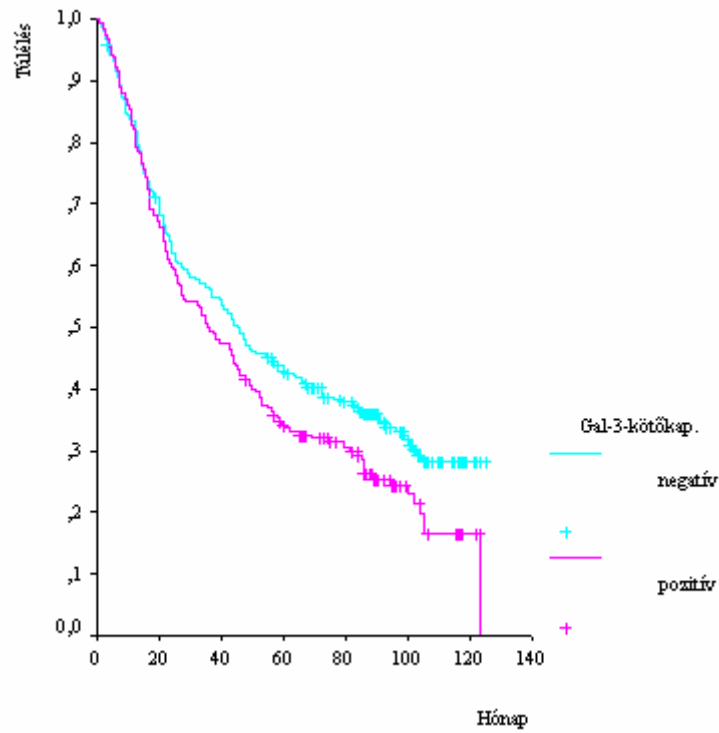
A medián túlélés a CL-16 kötő tumoroknál 40 hónap, a kötőkapacitással nem rendelkező daganatoknál 46 hónap ($p=0.391$)(16. ábra). A HBL-expresszáló daganatok túlélése jobb (MS: 44 hónap), mint a negatív eseteké (MS: 29.2 hónap), a különbség azonban nem jelentős statisztikailag ($p=0.5083$)(17. ábra).



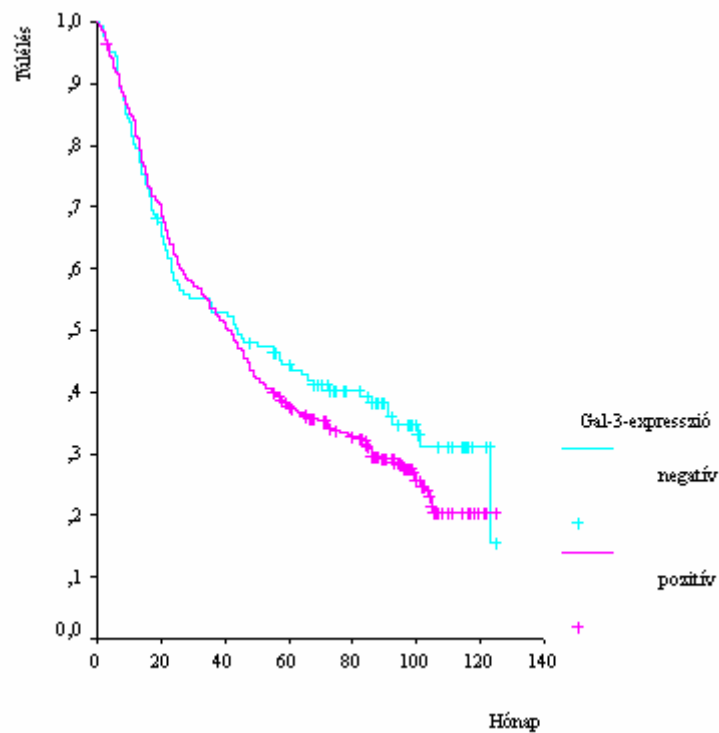
12. ábra. Galektin-1-t kötő és nem kötő tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.3684$)



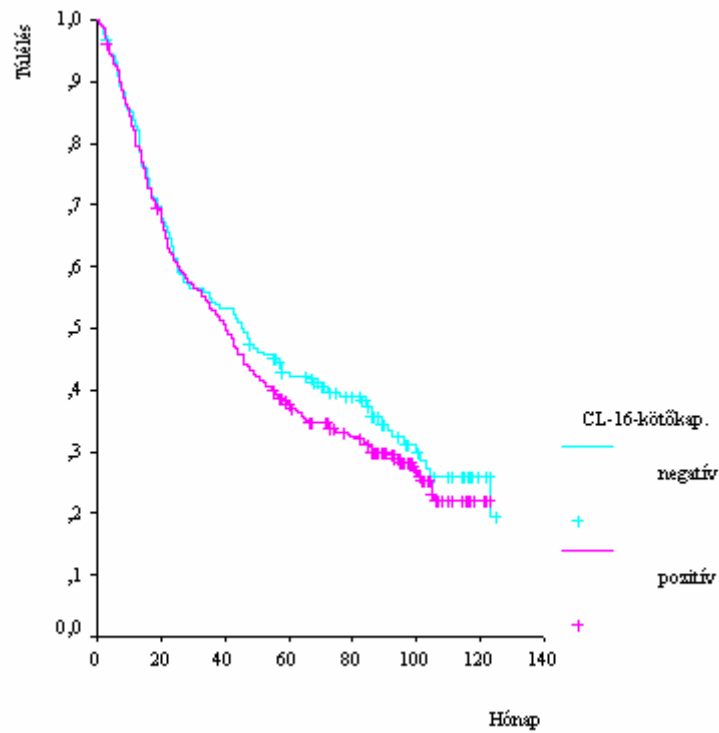
13. ábra. Galektin-1-t expresszáló és nem expresszáló tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.0274$)



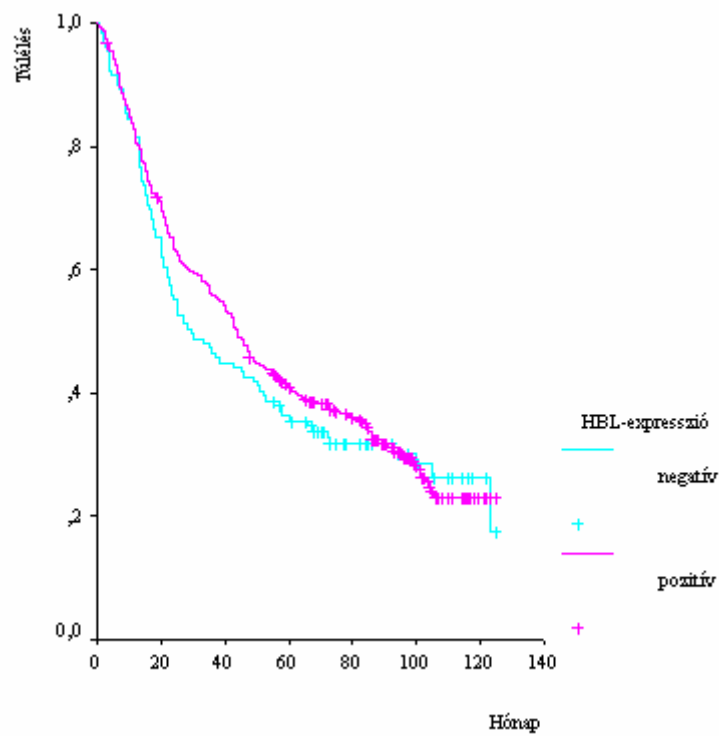
14. ábra. Galektin-3-t kötő és nem kötő tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.0395$)



15. ábra. Galektin-3-t expresszáló és nem expresszáló tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.2257$)

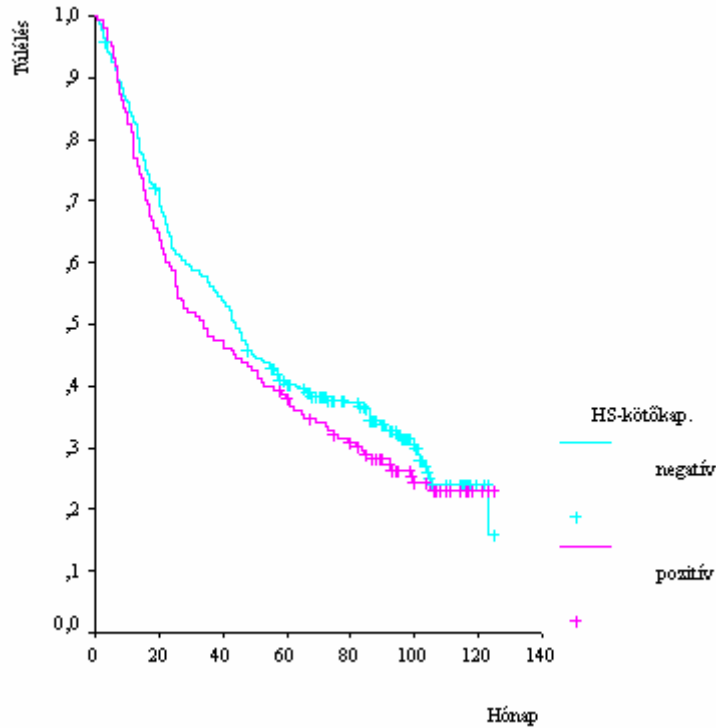


16. ábra. CL-16-t kötő és nem kötő tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.319$)

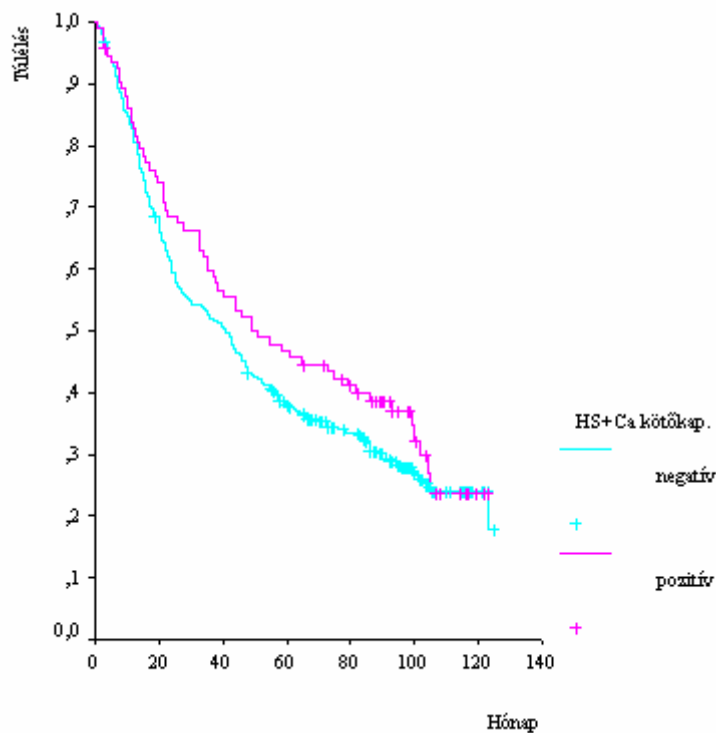


17. ábra. HBL-t expresszáló tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.5083$)

Érdekes, hogy önmagában a hialuronsav-kötőkapacitás rontja a túlélés esélyeit (MS: 33.66 hónap vs. 44 hónap), addig a kalciumtartalmú közegben a hialuronsav-kötő daganatok túlélése meghaladja a negatív esetekét (MS: 51 hónap vs. 40.6 hónap). A túlélésbeli különbségek nem szignifikánsak (18.-19. ábra).



18. ábra. Hialuronsavat kötő és nem kötő tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.2834$)



19. ábra. Kalciumos közegben hialuronsavat kötő és nem kötő tüdőtumorkok kumulatív túlélése ($p=0.2153$)

5.2.2.2. Többváltozós túlélésanalízis

A klasszikus prognosztikai faktorokat (pT, pN és szövettan) és a lektinimmunhisztokémiai eredményeket magában foglaló többváltozós analízis során a szövettan (p=0.003), a pT (p=0.003), a pN (p<0.001), valamint a galektin-3-kötőkapacitás (p=0.01) és a galektin-3-expresszió (p=0.03) bizonyult független prognosztikai faktornak (9. táblázat). A relatív kockázatot is figyelembe véve, ez a kapcsolat a pT és pN klasszifikációhoz hasonló prognosztikai erősséget jelez. A számítások során a kis elemszámok miatt nem vettük figyelembe a pT4, a pN3 eseteket, valamint a pM klasszifikációt.

	Halál relatív kockázata	p	95% konfidencia intervallum
Szövettan		0.003	
Laphámcc. vs. adenoccc.	1.277	0.068	0.981-1.661
Laphámcc. vs. nagysejtes cc.	1.387	0.061	0.985-1.953
Laphámcc. vs. kissejtes cc.	2.549	<0.001	1.494-4.346
pT		0.003	
pT1 vs. pT2	1.674	0.004	1.176-2.381
pT1 vs. pT3	2.091	0.001	1.357-3.224
pN		<0.001	
pN0 vs pN1	1.362	0.031	1.029-1.828
pN0 vs pN2	2.195	0.000	1.667-2.961
Galektin-1-kötőkapacitás	1.006	0.963	0.783-1.292
Galektin-3-kötőkapacitás	0.736	0.010	0.582-0.928
Galektin-1-expresszió	0.897	0.375	0.706-1.140
Galektin-3-expresszió	0.761	0.030	0.594-0.974
CL-16-kötőkapacitás	0.941	0.643	0.727-1.217
HBL - expresszió	1.158	0.316	0.869-1.542
Hialuronsav-kötőkapacitás	0.894	0.379	0.698-1.147
Hialuronsav-kötőkapacitás (+Ca ⁺⁺)	1.268	0.119	0.940-1.709

9. táblázat. Radikálisan operált tüdő tumoros betegek többváltozós túlélésvizsgálata a lektinkötőképesség és -expresszió figyelembevételével

A fenti vizsgálatot a nem kissejtes tüdőrákos betegeken elvégezve azt találtuk, hogy a szövettani típus nem jelent független prognosztikai faktort, míg a pT (p=0.007), a pN (p<0.001) és a galektin-3-kötőkapacitás (p=0.011) ezen a csoporton belül is szignifikáns

eltérést mutat (10. táblázat). A galektin-3-kötő tumorok relatív kockázatának mértéke hasonló mind az egész beteganyagban, mind a nem kissejtes tüdőrákos betegeknél.

	Halál relatív kockázata	p	95% konfidencia intervallum
Szövettan		0.100	
Laphámcc. vs. adenoc.	1.272	0.074	0.976-1.655
Laphámcc. vs. nagysejtes cc.	1.376	0.068	0.976-1.937
pT		0.007	
pT1 vs. pT2	1.651	0.008	1.142-2.387
pT1 vs. pT3	2.047	0.002	1.302-3.218
pN		<0.001	
pN0 vs pN1	1.403	0.023	1.047-1.878
pN0 vs pN2	2.137	<0.001	1.590-2.872
Galektin-1-kötőkapacitás	1.009	0.945	0.779-1.306
Galektin-3-kötőkapacitás	0.734	0.011	0.578-0.932
Galektin-1-expresszió	0.852	0.201	0.667-1.088
Galektin-3-expresszió	0.783	0.058	0.607-1.008
CL-16-kötőkapacitás	0.914	0.508	0.699-1.193
HBL - expresszió	1.172	0.291	0.872-1.574
Hialuronsav-kötőkapacitás	0.900	0.417	0.698-1.160
Hialuronsav-kötőkapacitás (+Ca ⁺⁺)	1.277	0.113	0.943-1.728

10. táblázat. Radikálisan operált nem kissejtes tüdőrákos betegek többváltozós túlélésvizsgálata a lektinkötőképesség és –expresszió figyelembevételével

5.2.3. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT, pN klasszifikációval és a szövettannal

A statisztikai számításokból a pT4 és a pN3 eseteket a kis elemszám miatt kihagytuk. Hasonlóan nem vettük figyelembe, ha bármelyik csoportban az elemszám nem haladta meg az 5-öt.

5.2.3.1. Galektin-1-kötőkapacitás

Az előrehaladottabb pT esetén az intenzíven festődő tumorsejtek aránya szignifikáns mértékben fokozatosan csökken. Hasonlóan fokozatos, bár nem szignifikáns csökkenés figyelhető meg az intenzíven festődő sejtekből álló clusterok sejttségében és a clusterok átmérőjében. Az intenzíven festődő sejtek távolsága az előrehaladottabb pT stádiumokban szignifikánsan növekszik (11. táblázat)

A nyirokcsomó-metasztázisok megjelenésével a galektin-1-kötő tumorok strukturális jellemzői nem mutatnak összefüggést. Egyedül a közepesen pozitív tumorsejtek távolságában találtunk statisztikailag jelentős eltérést, de ez sem fokozatos tendenciát mutat, hanem a pN1 stádiumban a legkisebb, míg a pN0 és a pN2 esetekben nagyobb (12. táblázat).

Mind a közepesen, mind az intenzíven festődő tumorsejtek távolsága szignifikánsan különbözik a különböző szövettani típusokban. A legkisebb távolságokat a kissejtes tüdőrák esetén mértük, legnagyobb sejtközti távolság a nagysejtes carcinománál észlelhető. A nem kissejtes tumorokon belül a laphámcarcinománál legkisebb a sejtek közötti távolság. A sejtclusterenkénti legnagyobb sejtstípusot a kissejtes carcinomák esetében találtuk. A nem kissejtes csoporton belül a laphámcarcinomáknál és az adenocarcinomáknál közel hasonló a sejtstípus (41%), viszont a nagysejtes carcinomáknál lényegesen alacsonyabb a csoportonkénti sejtstípus. A sejtclusterok átmérője a kissejtes tüdőrák esetén a legkisebb, a közepesen festődő tumorsejteknél ez a különbség szignifikánsnak bizonyult (13. táblázat).

5.2.3.2. Galektin-3-kötőkapacitás

A galektin-3 pozitív daganatoknál egyetlen paraméter sem mutat egyértelmű csökkenést vagy emelkedést a pT stádium emelkedésével (14. táblázat).

A pN1 esetekben a clusterokat alkotó tumorsejtek száma nagyobb, mint a pN0 és pN2 klasszifikáció esetén, ugyanakkor a tumorsejtclusterok átmérője a pN1 csoportban a legkisebb. Szignifikáns eltérést csak a közepesen festődő tumorsejtek alkotta clusterok sejtstípusában találtunk (15. táblázat).

A kissejtes carcinomás eseteket a kis elemszám (n=5) miatt kihagytuk a statisztikai számításokból. Az intenzíven festődő tumorsejtek aránya legmagasabb a laphámcarcinománál, míg az adenocarcinomáknál és a nagysejtes carcinománál szignifikánsan alacsonyabb. Az entrópia értéke az adenocarcinomáknál a legnagyobb, a nagysejtes carcinomáé valamivel kisebb, legalacsonyabb a laphámcarcinománál. A nem festődő daganatsejtek és a lymphocyták átlagos távolsága a nagysejtes carcinomáknál kb. háromszor akkora, mint az adenocarcinománál (p=0.029) (16. táblázat).

	pT1 N=50	pT2 N=203	pT3 N=63	pT4 N=4	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	8.48 ± 8.67	10.87 ± 9.96	12.12 ± 10.22	5.16 ± 4.59	0.142
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	52.92 ± 11.49	56.54 ± 11.92	57.97 ± 13.56	62.67 ± 5.57	0.080
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	36.63 ± 13.90	32.29 ± 15.57	28.52 ± 17.95	32.17 ± 7.48	0.027
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.00 ± 2.12	16.47 ± 55.32	12.71 ± 2.20	14 ± 3.56	0.735
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	35.32 ± 19.67	34.46 ± 19.99	35.60 ± 21.89	37 ± 29.70	0.911
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.94 ± 3.32	16.16 ± 3.85	16.25 ± 3.28	16.75 ± 5.19	0.898
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	19.46 ± 7.64	21.72 ± 7.50	23.54 ± 8.55	22.75 ± 6.75	0.022
Lymphocyták távolsága (µm)	41.50 ± 46.97	42.82 ± 42.91	49.59 ± 42.71	29 ± 44.56	0.510
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	3.04 ± 7.92	5.95 ± 14.86	8.06 ± 14.80	0 ± 0.00	0.167
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	22.96 ± 27.55	25.39 ± 23.94	32.86 ± 22.90	37.75 ± 25.51	0.057
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	21.20 ± 30.09	16.21 ± 19.79	17.81 ± 24.40	7 ± 14.00	0.372
Tumorsejtek száma clusterenként	41.57 ± 17.34	40.52 ± 19.34	41.32 ± 17.53	36.25 ± 16.90	0.916
Tumorsejtclusterek átmérője (µm)	41.36 ± 13.27	42.56 ± 16.34	42.06 ± 14.39	43.5 ± 12.04	0.880
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.34 ± 9.70	6.28 ± 8.51	8.02 ± 11.16	3.75 ± 6.24	0.418
Negatív tumorsejt clusterek átmérője (µm)	24.44 ± 31.17	23.06 ± 29.88	29.10 ± 30.88	24 ± 35.41	0.386
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	30.08 ± 11.86	30.91 ± 16.25	31.46 ± 13.89	38.25 ± 25.97	0.891
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője (µm)	48.22 ± 18.16	50.03 ± 19.11	48.08 ± 15.45	41.25 ± 24.64	0.678
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	36.12 ± 104.03	21.08 ± 15.48	17.79 ± 15.86	19.5 ± 9.95	0.056
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője (µm)	88.18 ± 277.17	47.58 ± 24.13	46.27 ± 30.48	47.25 ± 14.06	0.062
Entrópia	129.22 ± 10.47	129.55 ± 11.67	130.87 ± 10.96	128.5 ± 9.04	0.675

11. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval galektin-1-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 p=170	pN1 p=82	pN2 N=67	pN3 N=1	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	10.29 ± 9.52	9.59 ± 8.18	13.07 ± 11.97	3.62	0.072
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	56.24 ± 11.61	57.34 ± 13.68	55.33 ± 11.97	55.38	0.602
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	33.47 ± 15.82	31.33 ± 16.08	30.05 ± 15.78	41.00	0.278
Tumorsejtek távolsága (µm)	17.20 ± 60.44	12.11 ± 2.05	12.91 ± 2.84	18.00	0.632
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	34.84 ± 19.15	34.98 ± 22.93	34.19 ± 19.89	72.00	0.969
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.28 ± 3.72	15.33 ± 3.14	16.73 ± 3.94	23.00	0.048
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.55 ± 7.82	21.26 ± 7.19	22.73 ± 8.45	27.00	0.475
Lymphocyták távolsága (µm)	42.64 ± 43.11	47.96 ± 47.36	40.79 ± 39.30	94.00	0.553
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	5.69 ± 14.97	5.12 ± 12.62	7.16 ± 12.99	0.00	0.660
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	25.66 ± 25.04	29.94 ± 25.28	24.72 ± 21.95	49.00	0.340
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	17.92 ± 22.56	17.46 ± 24.70	15.25 ± 19.98	0.00	0.712
Tumorsejtek száma clusterenként	39.55 ± 17.41	43.05 ± 22.80	40.64 ± 16.32	33.00	0.383
Tumorsejtclusterek átmérője (µm)	42.91 ± 15.07	41.74 ± 16.77	41.42 ± 14.86	40.00	0.747
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.42 ± 8.79	6.82 ± 10.69	6.87 ± 8.59	0.00	0.923
Negatív tumorsejt clusterek átmérője (µm)	23.16 ± 29.76	25.13 ± 30.97	27.36 ± 31.09	0.00	0.620
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	29.96 ± 14.77	33.96 ± 17.32	30.15 ± 13.56	16.00	0.130
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője (µm)	49.49 ± 19.00	48.38 ± 18.25	49.93 ± 16.85	36.00	0.860
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	25.21 ± 57.95	21.54 ± 16.35	18.22 ± 14.44	11.00	0.517
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője (µm)	59.69 ± 151.92	47.00 ± 26.06	46.57 ± 25.21	49.00	0.594
Entrópia	129.40 ± 11.02	128.99 ± 10.10	131.51 ± 13.25	133.00	0.342

12. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval galektin-1-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	Laphám N=138	Adeno N=130	Nagysejtes N=40	Kissejtes N=12	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	9.62 ± 9.58	11.72 ± 9.92	11.03 ± 9.64	10.14 ± 11.84	0.370
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	55.86 ± 11.99	56.86 ± 11.55	55.54 ± 15.46	58.62 ± 10.13	0.793
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	33.89 ± 16.00	30.66 ± 15.27	31.87 ± 17.21	31.19 ± 16.36	0.417
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.28 ± 2.34	18.64 ± 69.09	13.80 ± 3.00	10.83 ± 1.53	0.673
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	33.93 ± 22.87	34.07 ± 17.25	40.38 ± 19.17	35.58 ± 23.96	0.330
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.72 ± 3.74	16.32 ± 3.19	17.85 ± 4.51	13.67 ± 2.19	0.001
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	20.33 ± 6.73	22.75 ± 8.30	23.83 ± 8.79	20.00 ± 7.64	0.017
Lymphocyták távolsága (µm)	47.41 ± 46.56	35.51 ± 40.92	51.63 ± 39.07	65.42 ± 31.90	0.018
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	7.49 ± 17.42	3.52 ± 8.82	6.93 ± 13.31	8.33 ± 14.79	0.105
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	27.29 ± 23.81	24.74 ± 25.65	26.10 ± 20.01	41.42 ± 30.18	0.153
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	19.96 ± 24.49	14.06 ± 19.76	18.20 ± 23.95	15.83 ± 21.51	0.195
Tumorsejtek száma clusterenként	41.67 ± 20.22	41.18 ± 16.08	32.83 ± 17.41	49.42 ± 25.15	0.017
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	42.13 ± 17.34	41.35 ± 12.56	46.95 ± 15.32	38.67 ± 19.20	0.187
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.70 ± 10.16	6.31 ± 7.52	6.43 ± 8.24	9.17 ± 16.70	0.782
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	22.43 ± 29.26	26.55 ± 30.34	27.83 ± 34.87	14.33 ± 24.11	0.381
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	32.14 ± 15.81	30.25 ± 14.37	27.25 ± 15.03	37.92 ± 17.60	0.114
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.63 ± 18.41	49.78 ± 17.69	53.45 ± 17.91	36.83 ± 21.41	0.048
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	22.70 ± 15.23	23.95 ± 65.80	17.03 ± 14.78	29.75 ± 20.87	0.779
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	47.01 ± 25.11	62.06 ± $\frac{173.2}{2}$	50.70 ± 26.43	49.00 ± 31.49	0.739
Entrópia	127.83 ± 11.35	132.58 ± 11.56	128.18 ± 9.09	126.33 ± 8.49	0.003

13. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típusal galektin-1-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pT1 N=35	pT2 N=116	pT3 N=38	pT4 N=2	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	11.75 ± 10.49	12.79 ± 11.75	11.31 ± 8.75	8.57 ± 4.85	0.732
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	54.74 ± 9.65	55.23 ± 12.98	58.31 ± 9.52	59.13 ± 11.69	0.323
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	32.52 ± 16.11	30.65 ± 14.97	30.37 ± 12.29	32.30 ± 16.54	0.776
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.43 ± 2.73	11.96 ± 2.75	12.50 ± 2.32	15.00 ± 1.41	0.441
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	33.54 ± 19.19	33.14 ± 20.70	31.71 ± 12.54	49.50 ± 17.68	0.902
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.51 ± 4.27	15.52 ± 3.58	15.87 ± 3.16	19.50 ± 3.54	0.360
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	20.89 ± 6.44	21.77 ± 8.98	22.55 ± 8.50	24.50 ± 3.54	0.703
Lymphocyták távolsága (µm)	34.14 ± 43.19	32.62 ± 35.61	23.66 ± 33.45	0.00 ± 0.00	0.370
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	6.37 ± 12.27	5.29 ± 11.38	5.16 ± 12.87	0.00 ± 0.00	0.881
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	27.31 ± 30.60	26.71 ± 29.51	28.82 ± 28.05	18.50 ± 26.16	0.929
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	8.40 ± 15.99	14.75 ± 24.28	10.61 ± 17.43	18.50 ± 26.16	0.254
Tumorsejtek száma clusterenként	40.40 ± 14.77	40.70 ± 17.35	42.39 ± 17.92	38.50 ± 2.12	0.846
Tumorsejtclusterek átmérője (µm)	42.06 ± 14.79	41.12 ± 13.70	39.13 ± 12.07	50.50 ± 7.78	0.630
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	5.17 ± 6.47	6.07 ± 7.90	5.82 ± 6.01	8.00 ± 11.31	0.816
Negatív tumorsejt clusterek átmérője (µm)	25.80 ± 34.43	26.91 ± 31.23	28.34 ± 32.21	17.00 ± 24.04	0.943
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	27.11 ± 12.66	30.66 ± 14.92	30.61 ± 15.23	27.50 ± 9.19	0.436
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője (µm)	49.34 ± 17.91	47.04 ± 17.46	51.03 ± 19.62	40.00 ± 7.07	0.461
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	18.60 ± 14.59	20.75 ± 17.60	19.74 ± 16.63	12.50 ± 12.02	0.793
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője (µm)	45.43 ± 25.24	42.70 ± 21.85	44.55 ± 27.49	69.00 ± 49.50	0.804
Entrópia	133.91 ± 13.92	130.56 ± 16.87	130.47 ± 7.73	134.50 ± 0.71	0.484

14. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval galectin-3-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 N=104	pN1 N=45	pN2 N=41	pN3 N=1	P
Negatív tumorsejtek aránya (%)	12.37 ± 11.60	11.41 ± 8.68	13.07 ± 11.51	5.14	0.779
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	55.10 ± 11.50	58.12 ± 11.39	55.13 ± 12.95	50.86	0.327
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	31.67 ± 13.92	30.46 ± 15.93	29.36 ± 15.08	44.00	0.678
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.47 ± 2.48	11.67 ± 2.71	11.93 ± 2.98	16.00	0.194
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	35.26 ± 18.33	32.18 ± 18.73	27.93 ± 20.01	62.00	0.104
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.19 ± 3.58	15.16 ± 3.10	15.41 ± 4.21	22.00	0.214
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.68 ± 8.28	22.09 ± 9.13	21.73 ± 8.21	22.00	0.963
Lymphocyták távolsága (µm)	32.43 ± 36.16	29.84 ± 36.54	28.34 ± 38.81	0.00	0.813
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	5.38 ± 11.16	4.29 ± 10.92	6.85 ± 14.13	0.00	0.602
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	27.54 ± 27.46	31.78 ± 36.30	20.85 ± 24.35	37.00	0.220
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	13.23 ± 21.85	14.38 ± 22.67	9.39 ± 20.49	37.00	0.529
Tumorsejtek száma clusterenként	39.73 ± 15.61	44.13 ± 18.22	40.68 ± 18.49	37.00	0.344
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	42.94 ± 13.86	38.80 ± 13.61	38.37 ± 12.24	45.00	0.088
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	5.71 ± 6.40	6.27 ± 8.14	6.00 ± 8.53	0.00	0.910
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	29.88 ± 34.30	21.20 ± 24.64	26.20 ± 31.91	0.00	0.306
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	27.52 ± 14.31	35.42 ± 11.37	30.39 ± 16.78	21.00	0.009
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	49.96 ± 18.81	43.18 ± 13.12	49.49 ± 19.49	35.00	0.093
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	19.48 ± 15.52	21.16 ± 17.37	20.34 ± 19.56	21.00	0.851
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	44.94 ± 23.26	40.00 ± 26.39	45.44 ± 23.13	34.00	0.467
Entrópia	131.45 ± 12.26	132.60 ± 10.48	128.93 ± 23.04	135.00	0.503

15. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval galektin-3-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	Laphám N=74	Adeno N=90	Nagysejtes N=22	Kissejtes N=5	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	10.21 ± 9.35	13.52 ± 11.75	14.18 ± 10.70	11.47 ± 15.58	0.101
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	54.96 ± 9.07	54.70 ± 13.27	59.88 ± 10.89	69.77 ± 13.40	0.153
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	34.36 ± 13.68	30.06 ± 15.48	25.94 ± 11.81	18.77 ± 9.96	0.031
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.38 ± 2.83	11.99 ± 2.53	13.00 ± 2.43	9.20 ± 1.64	0.246
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	36.16 ± 20.70	31.43 ± 16.73	33.91 ± 20.38	14.20 ± 14.77	0.280
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.03 ± 3.34	15.73 ± 3.82	16.50 ± 3.61	11.00 ± 1.58	0.649
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	20.47 ± 6.94	22.20 ± 9.44	24.73 ± 8.13	21.00 ± 8.00	0.096
Lymphocyták távolsága (µm)	29.18 ± 33.92	32.06 ± 39.90	29.64 ± 35.18	36.40 ± 27.50	0.877
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	5.39 ± 12.33	3.73 ± 9.04	10.82 ± 14.33	12.00 ± 24.66	0.029
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	28.64 ± 28.64	24.91 ± 30.11	31.86 ± 29.35	24.80 ± 23.77	0.531
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	16.61 ± 24.61	10.72 ± 20.66	10.36 ± 16.25	4.60 ± 5.08	0.195
Tumorsejtek száma clusterenként	42.23 ± 16.75	39.79 ± 14.25	37.14 ± 16.24	60.00 ± 43.45	0.345
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	41.28 ± 14.64	40.74 ± 12.55	43.27 ± 13.24	31.20 ± 14.86	0.734
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	5.15 ± 7.28	6.02 ± 6.69	7.45 ± 7.45	7.00 ± 15.65	0.380
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	23.08 ± 31.58	30.46 ± 32.70	28.45 ± 28.81	12.20 ± 27.28	0.333
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	30.82 ± 13.89	28.74 ± 13.75	27.23 ± 10.95	51.20 ± 31.82	0.450
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.04 ± 18.81	48.01 ± 18.45	52.05 ± 12.75	36.40 ± 9.26	0.618
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	22.38 ± 17.13	18.57 ± 17.03	17.36 ± 13.70	24.80 ± 18.94	0.262
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	46.34 ± 24.26	41.97 ± 24.31	46.59 ± 21.51	28.40 ± 17.42	0.456
Entrópia	127.99 ± 10.16	133.92 ± 18.13	131.86 ± 12.47	126.80 ± 8.61	0.040

16. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típusal galektin-3-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

5.2.3.3. Galektin-1-expresszió

A galektin-1-expresszáló daganatoknál az előrehaladottabb pT stádiumokban a tumorsejtek közötti távolság szignifikánsan emelkedik. Ez az emelkedés megfigyelhető a különböző festődésű alcsoportokban is, de nem szignifikáns mértékben. A clusterenkénti sejtszám mind az összes, mind a közepesen festődő tumorsejtek esetén csökken a pT2 és pT3 stádiumokban. A többi típusú tumorsejtnél a clusterenkénti sejtszám, illetve a clusterok átmérője nem mutat összefüggést a pT stádiummal (17. táblázat).

A nyirokcsomóstátusszal csak a tumorsejtclusterok átmérője mutat szignifikáns összefüggést, N0 esetén az átlagos átmérő 40.6 μm , N2 esetén pedig 46.4 μm . Megfigyelhető, hogy a daganatsejtek közötti távolság N2 pozitivitás esetén mindig nagyobb, mint az N0 vagy N1 tumoroknál, azonban a különbség statisztikailag nem bizonyult jelentősnek (18. táblázat)

A statisztikai értékelésből a SCLC eseteket a kis esetszám (n=3) miatt kihagytuk. A negatív tumorsejtek aránya a differenciálatlanabb nagysejtes carcinománál magasabb, mint a laphámcarcinománál és az adenocarcinománál. A tumorsejtek távolsága a laphámcarcinománál legkisebb és szignifikánsan nagyobb az adenocarcinománál és a nagysejtes ráknál. Hasonló tendenciát lehet megfigyelni a közepesen festődő tumorsejtek távolságánál. A tumorsejtclusterok ill. a nem festődő tumorsejtcsoportok átmérője a nagysejtes carcinománál lényegesen nagyobb, mint a laphám- és az adenocarcinomáknál. Az entrópia értéke a laphámcarcinománál alacsonyabb, mint az adeno- vagy nagysejtes carcinománál, ahol az értékek hasonlóak (19. táblázat).

5.2.3.4. Galektin-3-expresszió

A galektin-3-expresszáló tumoroknál is megfigyelhető, hogy a pT emelkedésével a tumorsejtek közötti távolság is növekszik. Nem szignifikáns mértékben, de a közepesen és intenzíven festődő tumorsejtek közötti távolság is növekszik az előrehaladottabb pT stádiumokban (20. táblázat).

Az entrópia a nyirokcsomónegatív esetekben szignifikánsan kisebb, mint a nyirokcsomó-metasztázisok esetén. Az intenzíven festődő tumorsejtcsoportok átlagos sejtszáma legnagyobb az N1 metasztázisok esetén, legkisebb a nyirokcsomó metasztázissal nem járó esetekben (21. táblázat).

	pT1 N=28	pT2 N=121	pT3 N=47	pT4 N=2	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	15.24 ± 17.15	11.96 ± 11.94	13.10 ± 11.08	2.75 ± 2.47	0.451
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	58.52 ± 9.03	57.84 ± 14.01	58.85 ± 11.49	53.00 ± 21.21	0.890
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	28.93 ± 13.42	28.99 ± 15.61	27.93 ± 15.99	44.25 ± 18.74	0.920
Tumorsejtek távolsága (μm)	11.93 ± 1.88	13.05 ± 2.68	13.81 ± 3.75	11.00 ± 1.41	0.026
Negatív tumorsejtek távolsága (μm)	35.07 ± 19.26	36.34 ± 20.53	36.40 ± 17.43	11.50 ± 16.26	0.950
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (μm)	15.04 ± 2.95	16.45 ± 3.80	16.74 ± 2.80	13.50 ± 0.71	0.098
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (μm)	20.43 ± 5.53	23.26 ± 8.31	24.79 ± 9.20	15.50 ± 4.95	0.087
Lymphocyták távolsága (μm)	28.86 ± 40.87	26.23 ± 40.49	26.22 ± 41.40	95.00 ± 22.63	0.951
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (μm)	3.89 ± 9.04	7.07 ± 17.20	5.55 ± 13.45	0.00 ± 0.00	0.580
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (μm)	27.86 ± 31.47	33.73 ± 34.99	26.94 ± 23.01	46.50 ± 26.16	0.390
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (μm)	18.54 ± 21.36	14.55 ± 25.46	18.26 ± 26.86	32.50 ± 6.36	0.590
Tumorsejtek száma clusterenként	45.89 ± 20.93	39.29 ± 17.95	33.43 ± 17.06	45.00 ± 21.21	0.016
Tumorsejtclusterok átmérője (μm)	40.50 ± 16.19	42.77 ± 15.31	43.96 ± 13.10	51.50 ± 16.26	0.625
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	9.32 ± 11.01	7.12 ± 9.74	7.30 ± 11.48	5.00 ± 7.07	0.595
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (μm)	28.04 ± 24.63	23.59 ± 29.91	27.28 ± 31.02	20.00 ± 28.28	0.654
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	38.18 ± 20.18	30.25 ± 18.91	26.85 ± 12.07	48.50 ± 9.19	0.028
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (μm)	43.39 ± 16.92	49.63 ± 19.81	49.96 ± 17.29	30.00 ± 5.66	0.260
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	18.46 ± 12.66	19.91 ± 16.22	17.36 ± 13.02	31.00 ± 12.73	0.599
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (μm)	51.64 ± 27.41	40.50 ± 23.13	45.74 ± 21.40	46.00 ± 9.90	0.057
Entrópia	132.89 ± 10.47	131.43 ± 10.62	128.64 ± 9.72	125.50 ± 0.71	0.171

17. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval galektin-1-expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 N=100	pN1 N=54	pN2 N=43	pN3 N=1	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	13.08 ± 13.14	10.41 ± 7.77	13.90 ± 15.67	27.00	0.329
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	56.71 ± 13.69	60.66 ± 11.68	58.16 ± 12.01	62.00	0.192
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	29.01 ± 16.86	28.32 ± 12.06	29.70 ± 15.90	11.00	0.909
Tumorsejtek távolsága (µm)	13.02 ± 3.40	12.76 ± 2.17	13.47 ± 2.54	14.00	0.496
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	34.16 ± 21.03	36.31 ± 18.41	39.79 ± 17.76	25.00	0.291
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.14 ± 3.41	15.80 ± 3.02	17.23 ± 4.10	17.00	0.112
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	22.86 ± 8.59	21.96 ± 5.84	25.02 ± 9.79	34.00	0.179
Lymphocyták távolsága (µm)	24.33 ± 36.17	31.72 ± 43.42	29.33 ± 48.36	0.00	0.542
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	6.05 ± 14.22	4.63 ± 12.41	7.33 ± 19.22	56.00	0.676
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	33.40 ± 34.29	29.41 ± 27.12	30.05 ± 32.38	0.00	0.716
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	15.08 ± 24.85	18.59 ± 26.33	16.05 ± 24.88	0.00	0.712
Tumorsejtek száma clusterenként	41.07 ± 17.36	35.67 ± 20.36	37.95 ± 18.45	35.00	0.209
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	40.18 ± 13.48	44.93 ± 15.47	46.44 ± 16.57	37.00	0.034
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.23 ± 9.48	8.70 ± 13.23	6.47 ± 7.81	5.00	0.542
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	24.95 ± 30.29	25.69 ± 29.28	22.72 ± 25.41	102.00	0.874
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	32.42 ± 18.94	27.22 ± 15.04	30.95 ± 18.87	45.00	0.231
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	47.15 ± 18.92	52.69 ± 20.23	47.33 ± 16.70	33.00	0.193
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	20.25 ± 16.40	19.96 ± 14.08	16.07 ± 12.51	10.00	0.289
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	45.15 ± 26.44	37.87 ± 18.21	45.58 ± 21.42	69.00	0.142
Entrópia	131.28 ± 11.30	129.28 ± 10.00	132.02 ± 8.64	135.00	0.381

18. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval galektin-1-expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

	Laphám N=77	Adeno N=86	Nagysejtes N=32	Kissejtes N=3	P
Negatív tumorsejtek aránya (%)	10.42 ± 9.19	12.40 ± 14.30	17.72 ± 12.50	19.83 ± 24.19	0.019
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	59.48 ± 11.02	57.88 ± 13.19	55.15 ± 15.53	62.28 ± 14.39	0.273
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	29.74 ± 14.85	30.16 ± 16.37	24.59 ± 13.39	15.93 ± 13.74	0.193
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.53 ± 2.50	12.79 ± 2.28	14.44 ± 2.45	19.00 ± 13.86	0.001
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	35.38 ± 17.61	37.49 ± 22.81	33.75 ± 15.60	28.33 ± 9.81	0.615
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.60 ± 3.44	16.19 ± 3.18	18.38 ± 3.80	14.67 ± 2.08	0.001
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	22.09 ± 7.88	23.08 ± 8.91	26.13 ± 7.19	20.00 ± 3.00	0.069
Lymphocyták távolsága (µm)	24.14 ± 39.38	27.88 ± 42.31	34.16 ± 43.09	17.67 ± 15.31	0.513
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	7.43 ± 16.24	3.12 ± 9.57	11.19 ± 22.90	9.33 ± 16.17	0.025
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	32.14 ± 33.94	31.20 ± 33.41	29.84 ± 23.99	35.67 ± 17.79	0.943
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	17.23 ± 24.71	15.34 ± 26.50	15.84 ± 23.64	16.33 ± 22.50	0.890
Tumorsejtek száma clusterenként	39.26 ± 18.79	40.30 ± 18.78	32.94 ± 16.54	52.33 ± 4.04	0.149
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	41.56 ± 12.80	41.55 ± 14.81	50.19 ± 18.25	33.00 ± 4.58	0.011
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.57 ± 11.02	6.51 ± 9.66	9.94 ± 10.42	5.00 ± 5.00	0.279
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	24.84 ± 30.66	19.20 ± 26.47	40.47 ± 28.92	34.00 ± 30.27	0.002
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	33.34 ± 20.21	30.63 ± 17.49	24.38 ± 10.94	35.67 ± 22.05	0.059
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	45.86 ± 17.68	49.78 ± 19.88	52.22 ± 18.87	48.33 ± 19.55	0.211
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	21.64 ± 16.69	19.08 ± 13.32	13.44 ± 13.97	22.33 ± 15.70	0.034
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	41.30 ± 22.21	44.10 ± 22.53	46.25 ± 29.33	45.33 ± 21.22	0.564
Entrópia	128.53 ± 9.37	132.49 ± 11.56	132.81 ± 8.80	126.67 ± 4.04	0.029

19. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típussal galektin-1-expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pT1 N=53	pT2 N=188	pT3 N=48	pT4 N=3	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	10.83 ± 9.07	13.53 ± 11.76	16.27 ± 13.98	14.89 ± 11.89	0.068
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	55.70 ± 10.51	56.03 ± 9.39	56.81 ± 11.35	60.11 ± 2.17	0.844
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	33.47 ± 14.30	30.44 ± 15.35	26.83 ± 16.30	25.00 ± 11.45	0.096
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.47 ± 2.14	12.53 ± 2.26	13.63 ± 3.97	14.00 ± 3.00	0.028
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	38.47 ± 17.00	33.93 ± 18.14	31.46 ± 15.97	35.00 ± 7.81	0.118
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.04 ± 2.90	16.13 ± 3.22	16.90 ± 3.57	17.33 ± 4.51	0.299
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.00 ± 6.46	23.02 ± 11.29	24.23 ± 8.92	27.00 ± 11.53	0.264
Lymphocyták távolsága (µm)	24.72 ± 41.65	29.85 ± 40.48	26.92 ± 38.82	0.00 ± 0.00	0.689
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	3.21 ± 9.43	5.56 ± 15.92	8.48 ± 21.15	0.00 ± 0.00	0.255
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	18.57 ± 25.02	27.56 ± 29.92	27.13 ± 33.75	37.00 ± 64.09	0.145
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	12.02 ± 18.79	14.14 ± 20.83	11.98 ± 18.93	0.00 ± 0.00	0.690
Tumorsejtek száma clusterenként	42.83 ± 13.41	39.46 ± 20.24	36.54 ± 13.58	30.67 ± 22.59	0.221
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	38.66 ± 11.27	41.05 ± 13.45	42.42 ± 16.83	45.67 ± 18.18	0.366
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.89 ± 8.13	7.56 ± 8.09	8.94 ± 8.17	4.00 ± 5.29	0.428
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	27.02 ± 30.88	31.11 ± 31.42	31.50 ± 29.46	46.67 ± 42.77	0.674
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	30.25 ± 16.54	30.73 ± 16.63	29.96 ± 12.43	25.33 ± 11.02	0.948
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	45.68 ± 17.55	47.63 ± 16.43	46.40 ± 18.81	49.33 ± 15.37	0.729
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	21.53 ± 14.62	20.93 ± 25.44	16.96 ± 13.68	15.00 ± 16.70	0.498
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.89 ± 25.74	45.83 ± 26.16	44.42 ± 26.51	23.67 ± 20.65	0.664
Entrópia	133.60 ± 11.56	130.76 ± 11.76	136.67 ± 35.18	133.33 ± 8.62	0.104

20. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval galektin-3-expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 N=170	pN1 N=66	pN2 N=55	pN3 N=1	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	12.45 ± 11.37	15.74 ± 12.52	14.12 ± 12.00	11.14	0.145
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	56.41 ± 8.97	54.96 ± 10.27	56.69 ± 12.01	58.00	0.544
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	31.14 ± 14.65	29.23 ± 15.87	29.20 ± 17.06	30.86	0.576
Tumorsejtek távolsága (μm)	12.63 ± 2.17	12.62 ± 3.64	13.02 ± 2.44	17.00	0.609
Negatív tumorsejtek távolsága (μm)	35.15 ± 17.04	33.26 ± 13.45	33.15 ± 23.12	39.00	0.652
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (μm)	16.14 ± 2.99	15.98 ± 3.05	16.80 ± 4.02	22.00	0.328
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (μm)	22.29 ± 9.73	23.67 ± 11.44	23.76 ± 10.26	26.00	0.505
Lymphocyták távolsága (μm)	24.84 ± 37.44	33.17 ± 44.79	32.78 ± 42.64	0.00	0.235
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (μm)	4.50 ± 15.03	7.55 ± 19.34	6.53 ± 14.17	0.00	0.374
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (μm)	26.65 ± 30.16	22.39 ± 26.38	26.53 ± 32.90	111.00	0.601
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (μm)	13.52 ± 19.35	14.12 ± 24.71	11.65 ± 16.02	0.00	0.780
Tumorsejtek száma clusterenként	39.81 ± 19.56	40.83 ± 15.92	37.55 ± 16.32	7.00	0.600
Tumorsejtclusterok átmérője (μm)	41.14 ± 12.71	38.30 ± 12.60	42.75 ± 17.20	66.00	0.181
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.78 ± 7.60	9.11 ± 8.09	8.58 ± 9.28	2.00	0.088
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (μm)	29.59 ± 32.36	36.39 ± 29.14	25.75 ± 27.74	84.00	0.147
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	30.26 ± 17.30	31.44 ± 13.54	30.20 ± 14.12	14.00	0.866
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (μm)	47.81 ± 16.44	45.71 ± 19.04	46.18 ± 16.05	67.00	0.642
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	19.51 ± 13.49	26.17 ± 38.63	16.20 ± 14.11	0.00	0.034
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (μm)	47.66 ± 25.78	43.76 ± 26.40	44.00 ± 26.39	0.00	0.473
Entrópia	130.21 ± 11.60	137.36 ± 29.96	132.69 ± 12.92	124.00	0.021

21. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval galektin-3-expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

A nem kissejtes carcinomáknál a tumorsejtek, valamint a közepesen és az intenzíven festődő daganatsejtek közötti távolság legkisebb a laphámcarcinománál, az adeno- és a nagysejtes carcinomáknál nagyobb távolságokat találunk. A SCLC eseteknél a sejtek közötti távolság kisebb, mint az adeno- és nagysejtes carcinomáknál (22. táblázat).

5.2.3.5. CL-16-kötőkapacitás

A CL-16-kötő daganatoknál csak a negatív tumorsejtek távolságában találtunk szignifikáns különbséget ($p=0.034$). Legnagyobb távolságot a pT1 tumoroknál találtuk, míg a pT2 tumoroknál ez az érték kisebb, mint a pT3 daganatoknál. Egyéb paramétereiknél nem volt kimutatható tendencia, amelynek egyértelmű összefüggése lett volna a pT változásával (23. táblázat).

A tumorsejtek közötti távolság emelkedő tendenciát mutat az előrehaladottabb nyirokcsomó-metasztázisok esetén, de nem szignifikáns mértékben. A közepesen és intenzíven festődő sejteknél legnagyobb távolságot a pN2 esetekben látjuk. Ugyancsak megfigyelhető, hogy ebben a csoportban a clusterenkénti sejtszám alacsonyabb, mint a korábbi stádiumokban, de a clusterek átmérője lényegében nem tér el a különböző festődésű sejteknél (24. táblázat).

A különböző szövettani típusú daganatoknál számos paraméter esetén igazolódott statisztikailag jelentős eltérés. A nem festődő tumorsejtek aránya a laphám- és a kissejtes carcinománál 25-40%-kal kisebb, mint a másik két szövettani típusnál ($p=0.04$). A tumorsejtek, az intenzíven festődő, ill. a közepesen festődő tumorsejtek közötti átlagos távolság legnagyobb a nagysejtes carcinománál. A többi típushoz képest nagyobb az átlagos távolság az adenocarcinomáknál, míg a laphám- és kissejtes carcinoma esetén találtuk a legkisebb távolságokat mindhárom paraméternél. A tumorsejtclusterek, valamint a közepesen és az intenzíven festődő tumorsejtek alkotta clusterek sejtszámai a laphámcarcinománál és a kissejtes carcinománál nagyobb, míg a NSCLC-en belül az adenocarcinoma és a nagysejtes carcinoma sejtszámja átlagosan kevesebb sejtet tartalmaznak (25. táblázat). A strukturális entrópia – bár szignifikáns különbséget nem mutat – itt az adenocarcinománál a legnagyobb értékű.

5.2.3.6. HBL expresszió

A különböző paraméterek közül egy sem mutatott szignifikáns összefüggést sem a pT, sem a pN klasszifikációval (26-27. táblázat).

	Laphám N=111	Adeno N=137	Nagysejtes N=37	Kissejtes N=7	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	11.39 ± 11.08	14.71 ± 12.03	15.66 ± 12.52	11.99 ± 10.16	0.094
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	55.13 ± 10.05	57.40 ± 10.02	53.76 ± 8.43	59.99 ± 8.20	0.085
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	33.44 ± 14.56	27.89 ± 15.54	30.58 ± 15.82	28.02 ± 15.80	0.042
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.39 ± 3.15	12.65 ± 2.19	14.19 ± 2.03	11.43 ± 0.98	0.001
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	33.35 ± 17.78	35.82 ± 18.53	33.27 ± 13.33	27.29 ± 15.07	0.461
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.68 ± 3.12	16.27 ± 3.18	18.35 ± 3.08	13.86 ± 1.35	0.000
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	20.11 ± 7.42	24.72 ± 11.14	24.76 ± 12.44	21.43 ± 7.85	0.003
Lymphocyták távolsága (µm)	29.05 ± 38.77	24.10 ± 39.72	35.84 ± 43.81	51.57 ± 47.68	0.160
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	5.06 ± 15.61	6.44 ± 17.68	4.65 ± 10.76	0.86 ± 2.27	0.742
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	28.33 ± 32.52	24.56 ± 30.05	21.81 ± 23.10	37.43 ± 28.26	0.445
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	12.65 ± 18.04	12.61 ± 21.77	16.59 ± 20.01	18.00 ± 17.55	0.648
Tumorsejtek száma clusterenként	39.70 ± 18.32	40.07 ± 19.59	36.22 ± 12.23	42.57 ± 17.79	0.675
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	40.72 ± 15.30	40.49 ± 12.75	42.68 ± 11.71	41.86 ± 17.97	0.852
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	8.06 ± 8.45	7.38 ± 7.88	7.32 ± 7.64	7.14 ± 9.84	0.913
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	31.33 ± 30.81	31.07 ± 32.25	28.81 ± 27.82	18.86 ± 29.77	0.750
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	31.65 ± 14.17	30.67 ± 18.20	25.19 ± 9.05	35.29 ± 18.90	0.147
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	46.12 ± 19.11	47.58 ± 15.25	49.00 ± 17.11	42.86 ± 13.16	0.711
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	22.18 ± 15.36	19.86 ± 28.00	16.19 ± 13.11	21.86 ± 19.95	0.540
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	49.38 ± 25.15	43.94 ± 27.13	44.81 ± 24.20	35.86 ± 28.87	0.280
Entrópia	129.67 ± 24.52	134.47 ± 12.38	133.32 ± 9.84	124.86 ± 6.99	0.122

22. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típusal galektin-3-expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pT1 N=45	pT2 N=188	pT3 N=55	pT4 N=3	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	11.39 ± 10.40	15.18 ± 12.81	13.75 ± 11.12	8.12 ± 2.70	0.161
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	55.55 ± 12.31	54.85 ± 12.55	57.99 ± 11.56	54.23 ± 10.75	0.253
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	32.94 ± 16.37	29.45 ± 14.95	27.50 ± 14.37	37.64 ± 8.06	0.194
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.20 ± 2.51	12.43 ± 2.55	12.38 ± 2.48	14.33 ± 2.89	0.866
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	38.22 ± 22.31	31.32 ± 15.80	34.40 ± 13.12	41.33 ± 2.89	0.034
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.98 ± 3.88	16.07 ± 3.61	16.02 ± 2.79	19.00 ± 5.29	0.984
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.27 ± 7.69	22.04 ± 8.65	21.47 ± 7.10	21.00 ± 2.65	0.806
Lymphocyták távolsága (µm)	36.00 ± 39.99	39.39 ± 41.91	46.73 ± 40.00	35.33 ± 30.62	0.385
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	4.96 ± 12.04	7.27 ± 15.20	7.53 ± 23.24	0.00 ± 0.00	0.677
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	32.38 ± 27.39	28.37 ± 27.88	27.95 ± 25.02	46.33 ± 56.00	0.648
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	15.62 ± 20.09	14.43 ± 20.08	13.45 ± 15.72	14.00 ± 14.00	0.856
Tumorsejtek száma clusterenként	43.29 ± 15.05	39.96 ± 16.84	44.67 ± 33.46	39.67 ± 11.72	0.270
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	40.16 ± 11.94	40.09 ± 12.86	39.95 ± 15.07	44.33 ± 9.07	0.996
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.49 ± 9.36	8.92 ± 10.17	6.45 ± 6.63	0.67 ± 1.15	0.203
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	28.33 ± 33.73	32.15 ± 32.84	40.47 ± 36.18	23.67 ± 40.99	0.160
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	30.49 ± 15.64	30.59 ± 15.20	31.02 ± 16.04	20.67 ± 4.51	0.981
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.24 ± 17.97	48.06 ± 18.67	46.45 ± 17.59	67.33 ± 22.68	0.835
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	22.11 ± 15.17	19.61 ± 19.56	19.60 ± 16.08	22.33 ± 10.02	0.701
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.73 ± 26.57	46.04 ± 28.27	49.36 ± 30.01	52.67 ± 12.50	0.683
Entrópia	132.76 ± 8.49	132.15 ± 16.37	136.56 ± 35.98	137.00 ± 14.53	0.382

23. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval CL-16-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 N=160	pN1 N=71	pN2 N=58	pN3 N=2	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	13.35 ± 11.40	15.98 ± 13.33	14.71 ± 12.79	11.11 ± 0.56	0.305
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	56.04 ± 11.89	56.21 ± 12.51	53.22 ± 12.99	59.68 ± 22.37	0.280
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	30.65 ± 14.92	27.09 ± 14.31	30.33 ± 16.17	29.22 ± 22.93	0.238
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.27 ± 2.21	12.38 ± 2.70	12.71 ± 3.09	15.00 ± 1.41	0.528
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	33.68 ± 18.20	32.14 ± 13.11	32.38 ± 16.27	38.00 ± 0.00	0.767
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.88 ± 3.30	15.86 ± 3.03	16.78 ± 4.49	20.00 ± 4.24	0.215
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.88 ± 8.15	20.82 ± 7.84	22.79 ± 8.76	21.50 ± 0.71	0.391
Lymphocyták távolsága (µm)	38.80 ± 41.62	47.70 ± 41.50	34.24 ± 39.11	60.00 ± 11.31	0.154
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	4.95 ± 13.87	11.01 ± 22.96	7.10 ± 13.04	8.50 ± 12.02	0.036
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	27.97 ± 28.19	30.39 ± 22.45	30.00 ± 31.15	46.50 ± 45.96	0.786
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	15.60 ± 20.78	12.52 ± 15.14	13.72 ± 19.47	8.00 ± 8.49	0.507
Tumorsejtek száma clusterenként	41.83 ± 16.32	41.97 ± 31.12	39.53 ± 15.90	35.00 ± 0.00	0.747
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	39.26 ± 11.87	41.73 ± 14.99	40.47 ± 13.99	41.50 ± 7.78	0.407
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.79 ± 9.13	9.23 ± 11.32	8.00 ± 8.02	2.50 ± 0.71	0.566
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	30.74 ± 33.82	38.79 ± 34.82	31.72 ± 32.13	52.50 ± 26.16	0.237
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	30.83 ± 15.41	32.20 ± 17.21	28.03 ± 12.60	23.50 ± 3.54	0.300
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	47.35 ± 18.73	48.83 ± 18.99	48.64 ± 17.39	50.00 ± 0.00	0.816
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	19.78 ± 15.63	22.63 ± 24.59	17.50 ± 15.64	19.50 ± 9.19	0.275
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.75 ± 26.81	46.76 ± 31.31	43.81 ± 28.23	30.00 ± 14.14	0.515
Entrópia	132.87 ± 12.87	135.44 ± 32.46	130.48 ± 20.15	148.50 ± 4.95	0.400

24. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval CL-16-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	Laphámcs N=127	Adeno N=121	Nagysejtes N=34	Kissejtes N=9	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	12.25 ± 10.82	16.07 ± 13.03	16.34 ± 13.52	10.07 ± 7.08	0.040
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	54.95 ± 13.64	55.29 ± 11.53	56.22 ± 9.71	64.83 ± 8.80	0.134
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	31.71 ± 15.83	28.59 ± 14.86	27.41 ± 13.27	25.10 ± 10.71	0.210
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.02 ± 2.66	12.36 ± 2.11	14.15 ± 2.70	11.67 ± 2.74	0.000
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	31.20 ± 13.91	34.17 ± 18.72	35.56 ± 15.55	35.33 ± 24.28	0.383
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.43 ± 3.18	16.33 ± 3.36	18.15 ± 4.18	14.00 ± 4.36	0.000
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	20.17 ± 7.67	22.69 ± 8.08	24.71 ± 9.46	21.89 ± 7.52	0.012
Lymphocyták távolsága (µm)	43.12 ± 42.35	34.62 ± 39.90	42.85 ± 38.93	64.33 ± 40.40	0.106
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	6.61 ± 17.77	7.03 ± 14.52	8.50 ± 20.30	2.67 ± 4.61	0.813
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	29.28 ± 28.55	29.21 ± 28.13	28.38 ± 22.88	27.44 ± 24.94	0.996
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	17.64 ± 21.79	10.43 ± 15.67	17.26 ± 19.77	12.00 ± 12.26	0.021
Tumorsejtek száma clusterenként	43.70 ± 26.70	40.52 ± 14.16	32.18 ± 10.65	54.33 ± 16.18	0.007
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	38.46 ± 14.23	40.83 ± 11.13	45.97 ± 13.63	31.67 ± 10.85	0.004
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.84 ± 10.27	8.59 ± 8.93	7.38 ± 7.36	9.44 ± 12.97	0.855
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	32.17 ± 36.50	33.50 ± 32.29	35.53 ± 29.48	30.00 ± 32.13	0.948
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	33.54 ± 17.27	28.48 ± 12.25	25.59 ± 15.25	35.00 ± 17.04	0.009
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	45.09 ± 19.35	50.02 ± 16.48	52.59 ± 20.03	44.11 ± 19.19	0.066
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	23.68 ± 21.89	18.18 ± 14.60	13.47 ± 11.38	17.89 ± 16.80	0.012
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.81 ± 29.65	43.00 ± 24.20	54.82 ± 31.32	50.56 ± 39.09	0.126
Entrópia	130.63 ± 28.51	136.71 ± 11.53	131.03 ± 9.76	128.11 ± 5.82	0.096

25. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típussal CL-16-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pT1 N=47	pT2 N=232	pT3 N=66	pT4 N=2	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	11.11 ± 8.82	12.16 ± 10.66	13.75 ± 12.35	10.38 ± 4.07	0.404
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	55.51 ± 10.39	54.45 ± 12.70	55.65 ± 10.38	64.63 ± 9.02	0.708
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	33.39 ± 15.05	32.69 ± 17.24	30.60 ± 15.66	25.00 ± 4.95	0.605
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.21 ± 2.04	12.45 ± 2.42	12.73 ± 1.93	10.50 ± 2.12	0.485
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	36.32 ± 14.68	35.06 ± 17.87	36.70 ± 21.04	31.50 ± 7.78	0.773
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.09 ± 3.43	16.22 ± 3.58	16.38 ± 3.01	12.00 ± 2.83	0.901
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	20.55 ± 6.42	22.39 ± 17.31	22.85 ± 11.22	17.00 ± 2.83	0.704
Lymphocyták távolsága (µm)	43.00 ± 41.31	33.41 ± 40.06	33.44 ± 40.78	77.00 ± 22.63	0.319
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	6.32 ± 12.35	5.54 ± 12.58	7.00 ± 14.46	0.00 ± 0.00	0.703
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	27.81 ± 26.17	29.84 ± 28.92	26.73 ± 27.71	25.50 ± 36.06	0.701
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	12.83 ± 15.90	17.23 ± 21.95	13.30 ± 20.18	14.00 ± 0.00	0.227
Tumorsejtek száma clusterenként	39.72 ± 20.00	40.46 ± 16.26	39.39 ± 26.79	47.50 ± 3.54	0.911
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	42.43 ± 15.02	41.72 ± 13.03	43.67 ± 11.89	44.00 ± 5.66	0.565
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.30 ± 6.39	7.08 ± 8.71	7.65 ± 8.46	10.00 ± 0.00	0.700
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	31.74 ± 34.72	27.24 ± 31.84	32.65 ± 35.80	78.50 ± 7.78	0.410
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	30.66 ± 14.95	30.62 ± 15.44	29.18 ± 13.82	50.00 ± 7.07	0.783
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	47.32 ± 14.26	49.29 ± 18.32	53.18 ± 42.95	36.00 ± 9.90	0.402
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	21.51 ± 15.51	21.08 ± 15.62	17.70 ± 13.64	25.00 ± 21.21	0.252
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	45.45 ± 23.14	44.05 ± 25.95	43.06 ± 24.70	55.50 ± 50.20	0.886
Entrópia	130.36 ± 10.89	130.52 ± 11.32	128.03 ± 12.58	128.50 ± 7.78	0.296

26. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval HBL - expresszázó tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 N=192	pN1 N=91	pN2 N=63	pN3 N=1	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	11.72 ± 10.36	11.86 ± 9.84	14.02 ± 11.64	58.25	0.301
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	54.66 ± 12.13	55.44 ± 12.42	54.98 ± 10.90	40.00	0.879
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	32.80 ± 16.21	32.63 ± 17.02	31.00 ± 17.07	1.75	0.749
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.40 ± 2.22	12.30 ± 2.05	12.84 ± 2.76	14.00	0.312
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	34.93 ± 16.98	37.15 ± 20.77	35.24 ± 17.15	20.00	0.619
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.19 ± 3.50	15.80 ± 2.80	16.75 ± 4.06	22.00	0.248
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.11 ± 7.65	23.75 ± 26.25	22.98 ± 9.48	39.00	0.351
Lymphocyták távolsága (µm)	33.22 ± 40.49	36.29 ± 38.43	37.70 ± 43.26	77.00	0.692
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	6.80 ± 14.13	4.40 ± 9.95	4.78 ± 12.00	37.00	0.263
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	27.06 ± 28.65	30.67 ± 27.00	32.54 ± 28.97	9.00	0.332
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	14.73 ± 20.57	16.09 ± 18.09	19.29 ± 25.14	0.00	0.323
Tumorsejtek száma clusterenként	39.33 ± 17.68	41.07 ± 15.42	41.83 ± 26.81	25.00	0.597
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	43.19 ± 14.11	40.78 ± 11.86	40.95 ± 10.99	61.00	0.253
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.64 ± 8.00	8.30 ± 9.71	6.60 ± 7.10	17.00	0.263
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	29.74 ± 34.34	28.68 ± 31.92	27.78 ± 31.63	53.00	0.911
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	29.90 ± 15.85	32.85 ± 14.67	28.98 ± 12.92	15.00	0.208
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	50.02 ± 18.32	50.91 ± 37.99	47.10 ± 14.84	38.00	0.620
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	20.66 ± 14.48	21.64 ± 16.87	18.75 ± 15.20	2.00	0.510
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	45.09 ± 25.24	44.78 ± 25.25	40.90 ± 25.70	0.00	0.510
Entrópia	129.84 ± 11.22	129.80 ± 11.59	130.52 ± 12.16	149.00	0.910

27. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval HBL - expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

A kis elemszám (N=5) miatt a kissejtes carcinomás eseteket nem vettük figyelembe a statisztikai számításoknál. A nem festődő tumorsejtek aránya a laphámcarcinománál a legkisebb, míg ugyanitt a legnagyobb az intenzíven festődő sejtek aránya. Pontosan fordított helyzet látható a nagysejtes carcinománál. A tumorsejtek közötti átlagos távolság a nagysejtes carcinomáknál a legnagyobb, a laphámcarcinomáknál átlagosan 2.17 μm -rel kevesebb. Hasonló tendencia látható a közepesen és az intenzíven festődő tumorsejtek átlagos távolságánál, ahol a makrocelluláris carcinomasejtek átlagos távolsága felülmúlja az adenocarcinoma és a laphámcarcinoma sejteinek átlagos távolságát. A clusterenkénti tumorsejtszám a nagysejtes carcinománál mintegy 30%-kal alacsonyabb, mint a laphámcarcinománál vagy az adenocarcinománál. A közepesen és az intenzíven festődő sejtek alkotta clusterok esetén is a macrocelluláris carcinomás betegeknél a sejtszám jelentősen kisebb, mint a másik két szövettani típusnál, a laphám- és az adenocarcinoma között nincs jelentős különbség. A laphámcarcinoma sejtek clustereinek átmérője a legkisebb, de csak 1.2 μm -rel nagyobb az adenocarcinoma sejtszoptok átmérője. A nagysejtes carcinoma sejteinél az átmérő 10%-kal nagyobb. Az adenocarcinomás esetekben észleltük a legnagyobb entrópiát (28. táblázat).

5.2.3.7. Hialuronsav-kötőkapacitás

Bár szignifikáns különbség nem észlelhető, az előrehaladottabb pT stádiumokban a tumorsejtek, valamint a közepesen és az intenzíven festődő tumorsejtek közötti távolság fokozatosan nő. A többi paraméternél hasonló tendencia nem figyelhető meg, a pT klasszifikáció és szintaktikai struktúraanalízis eredményei között nem találtunk összefüggést (29. táblázat).

A pN1 stádiumban a közepesen festődő tumorsejtek és a tumorszövetben található lymphocyták közötti távolság szignifikánsan nagyobb, mint a pN0 vagy pN2 stádiumban ($p=0.003$). Más paraméterek és a pN között nem találtunk kapcsolatot (30. táblázat).

	Laphám N=155	Adeno N=143	Nagysejtes N=44	Kissejtes N=5	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	10.14 ± 8.95	13.67 ± 11.81	16.10 ± 11.75	7.10 ± 5.55	0.001
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	53.07 ± 12.45	56.39 ± 11.60	56.07 ± 11.07	57.23 ± 10.19	0.044
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	36.79 ± 16.63	28.84 ± 15.26	27.66 ± 17.51	35.67 ± 13.31	0.000
Tumorsejtek távolsága (µm)	11.99 ± 2.08	12.48 ± 2.17	14.23 ± 2.57	10.80 ± 1.30	0.000
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	35.50 ± 19.96	34.45 ± 16.83	38.39 ± 15.06	41.80 ± 13.26	0.451
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.66 ± 2.85	16.17 ± 3.41	18.48 ± 4.62	14.00 ± 2.00	0.000
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	19.04 ± 6.50	24.29 ± 20.94	27.02 ± 13.05	17.80 ± 5.85	0.001
Lymphocyták távolsága (µm)	34.79 ± 40.76	33.36 ± 39.93	38.95 ± 42.01	51.00 ± 33.74	0.727
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	4.40 ± 11.30	7.35 ± 14.58	5.48 ± 10.02	14.00 ± 23.58	0.132
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	31.12 ± 30.07	26.27 ± 26.19	30.27 ± 29.30	26.60 ± 17.40	0.321
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	18.10 ± 21.54	12.89 ± 19.35	16.77 ± 22.91	24.20 ± 16.86	0.094
Tumorsejtek száma clusterenként	42.14 ± 21.29	40.39 ± 17.67	31.73 ± 12.43	49.00 ± 18.41	0.006
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	41.04 ± 13.01	42.27 ± 12.74	46.55 ± 13.94	38.20 ± 10.03	0.048
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.63 ± 8.23	7.31 ± 8.68	8.27 ± 7.98	5.00 ± 5.39	0.490
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	26.43 ± 32.00	30.83 ± 34.32	35.45 ± 33.15	11.60 ± 25.94	0.227
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	32.37 ± 14.59	30.43 ± 15.24	22.36 ± 13.61	43.60 ± 13.09	0.000
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	49.29 ± 31.73	48.47 ± 15.64	56.09 ± 18.98	40.40 ± 12.22	0.188
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	23.43 ± 15.95	19.55 ± 15.20	13.64 ± 10.63	18.20 ± 7.43	0.000
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	44.75 ± 22.78	41.55 ± 25.70	47.23 ± 30.84	70.80 ± 28.46	0.337
Entrópia	126.81 ± 10.13	133.66 ± 11.57	130.09 ± 12.70	124.40 ± 8.73	0.000

28. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típussal HBL - expresszáló tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pT1 N=26	pT2 N=101	pT3 N=32	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	12.93 ± 11.66	14.87 ± 12.63	15.64 ± 13.43	0.704
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	57.88 ± 10.55	56.43 ± 10.20	54.43 ± 11.97	0.456
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	28.35 ± 13.90	28.63 ± 16.02	29.37 ± 16.18	0.965
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.50 ± 2.32	12.55 ± 2.57	13.69 ± 3.60	0.116
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	38.12 ± 16.70	33.60 ± 15.37	33.16 ± 22.24	0.453
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.12 ± 3.39	16.24 ± 3.73	17.25 ± 3.11	0.337
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.42 ± 7.09	23.32 ± 9.62	24.78 ± 11.15	0.417
Lymphocyták távolsága (µm)	34.88 ± 40.26	43.50 ± 43.70	37.38 ± 40.75	0.574
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	3.85 ± 11.71	6.06 ± 10.61	3.88 ± 7.61	0.433
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	25.58 ± 22.89	25.99 ± 23.16	29.28 ± 27.86	0.777
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	15.77 ± 19.08	11.65 ± 17.72	13.09 ± 17.40	0.571
Tumorsejtek száma clusterenként	41.08 ± 12.39	40.43 ± 16.02	46.66 ± 59.71	0.587
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	38.54 ± 8.90	42.20 ± 13.86	45.16 ± 38.87	0.488
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	5.58 ± 5.91	7.72 ± 7.69	8.88 ± 13.90	0.379
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	39.73 ± 41.08	35.53 ± 31.73	25.66 ± 31.09	0.228
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	28.69 ± 8.76	31.22 ± 18.21	27.41 ± 12.75	0.453
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	47.62 ± 11.11	48.69 ± 19.28	46.16 ± 21.40	0.794
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	20.77 ± 14.17	18.63 ± 15.28	19.34 ± 17.65	0.821
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	46.35 ± 25.56	42.13 ± 24.66	52.44 ± 26.33	0.127
Entrópia	132.35 ± 10.72	131.79 ± 10.40	127.29 ± 26.26	0.301

29. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval hialuronsav-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 N=83	pN1 N=41	pN2 N=35	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	14.41 ± 12.91	15.52 ± 13.70	14.45 ± 10.64	0.891
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	56.06 ± 9.85	55.72 ± 11.99	57.41 ± 10.92	0.762
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	29.26 ± 14.81	28.18 ± 17.21	28.14 ± 16.02	0.908
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.69 ± 2.33	12.90 ± 3.35	12.83 ± 3.16	0.914
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	34.78 ± 16.40	31.37 ± 19.02	36.37 ± 16.60	0.414
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.45 ± 3.30	16.24 ± 3.36	16.57 ± 4.41	0.921
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	22.33 ± 7.85	24.20 ± 11.76	24.57 ± 10.52	0.403
Lymphocyták távolsága (µm)	41.35 ± 44.03	37.93 ± 38.68	43.11 ± 43.92	0.860
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	5.05 ± 10.56	6.29 ± 11.64	4.54 ± 7.75	0.736
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	22.19 ± 22.32	37.39 ± 27.20	24.34 ± 20.33	0.003
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	13.59 ± 19.60	13.10 ± 18.05	9.74 ± 12.53	0.556
Tumorsejtek száma clusterenként	39.47 ± 14.24	47.90 ± 52.91	40.11 ± 17.42	0.314
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	40.81 ± 11.53	41.02 ± 16.00	46.86 ± 37.00	0.327
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.27 ± 7.91	8.32 ± 12.01	7.57 ± 7.69	0.832
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	35.71 ± 33.60	32.73 ± 35.18	32.49 ± 31.49	0.845
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	29.37 ± 16.47	32.17 ± 16.09	29.11 ± 15.03	0.614
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	49.70 ± 17.96	45.68 ± 22.21	46.71 ± 15.28	0.476
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	19.47 ± 14.22	18.80 ± 18.08	18.69 ± 15.76	0.958
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	46.70 ± 24.50	43.76 ± 27.84	41.94 ± 24.49	0.615
Entrópia	132.04 ± 11.19	126.63 ± 22.94	133.54 ± 9.46	0.087

30. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval hialuronsav-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

A tumorsejtek közötti távolság kb. 20%-kal nagyobb, mint a laphám- és adenocarcinómánál. A közepesen és intenzíven festődő daganatsejtek közötti átlagos távolságnál is ilyen arányú különbséget látunk. A nem festődő tumorsejtek és lymphocyták közötti távolság a laphámcarcinómánál 3.35 μm , míg a nagysejtes carcinómánál 11.68 μm . Az intenzíven festődő sejteknél ezek az adatok 16.58, ill. 10 μm , tehát a tendencia fordított.

A közepesen és az intenzíven festődő sejtek clustereinek sejt száma a differenciáltabb laphámcarcinómában nagyobb, az adeno- és nagysejtes carcinómában fokozatosan csökken. A közepes festődésű sejtek alkotta clusterek átmérője a laphámráknál 42.62 μm , a nagysejtes carcinómánál 56.84 μm , az adenocarcinómánál 51.69 μm .

Az entrópia itt is az adenocarcinómáknál a legnagyobb, a nagysejtes ráknál az entrópia értéke kissé csökkent, a laphámcarcinómánál viszont jelentősen csökkent (31. táblázat).

5.2.3.8. Hialuronsav-kötőkapacitás Ca^{++} -tartalmú közegben

Azon tumoroknál, amelyek kalciumtartalmú közegben kötnek hialuronsavat, sem a pT, sem pN klasszifikáció nem mutatott összefüggést a szintaktikai struktúraanalízis eredményeivel (32-33. táblázat).

A tumorsejtek közötti átlagos távolság 12 μm a laphámráknál, a legnagyobb értékű macrocelluláris carcinómánál 14.75 μm . A közepesen festődő sejtek közötti távolság hasonló tendenciát mutat, itt a különbség kb. 4 μm ($p < 0.0001$). Ezzel függhet össze, hogy a közepesen festődő sejtek clustereinek átlagos átmérője a laphámcarcinómánál a legnagyobb (34.18 μm), a nagysejtes ráknál a legkisebb (16.75 μm)(34. táblázat).

	Laphám N=69	Adeno N=67	Nagysejtes N=19	Kissejtes N=4	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	11.13 ± 10.82	16.62 ± 12.82	21.22 ± 14.13	13.42 ± 15.45	0.002
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	55.75 ± 12.36	55.53 ± 8.96	59.95 ± 9.47	60.08 ± 6.92	0.259
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	32.55 ± 16.71	27.74 ± 14.33	18.84 ± 11.04	26.50 ± 17.59	0.002
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.42 ± 2.96	12.61 ± 2.21	15.00 ± 3.28	11.00 ± 0.82	0.001
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	35.09 ± 19.91	33.46 ± 15.15	32.47 ± 8.96	41.50 ± 28.90	0.777
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.68 ± 3.11	16.70 ± 3.39	18.74 ± 4.75	13.50 ± 1.29	0.003
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.28 ± 9.86	23.48 ± 8.31	29.84 ± 9.86	24.25 ± 13.00	0.002
Lymphocyták távolsága (µm)	37.77 ± 40.97	36.27 ± 44.21	61.37 ± 29.31	73.50 ± 63.26	0.057
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	3.35 ± 8.03	5.01 ± 11.06	11.68 ± 11.57	11.75 ± 14.06	0.006
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	25.58 ± 23.20	26.55 ± 26.66	27.89 ± 18.84	38.25 ± 13.33	0.928
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	16.58 ± 21.26	8.97 ± 14.94	10.00 ± 10.63	17.75 ± 13.55	0.037
Tumorsejtek száma clusterenként	42.38 ± 15.50	39.10 ± 13.94	47.47 ± 78.03	49.50 ± 17.06	0.544
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	39.29 ± 13.01	43.37 ± 27.51	49.53 ± 16.91	37.75 ± 9.18	0.148
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	6.67 ± 9.96	7.81 ± 7.23	10.58 ± 10.66	6.25 ± 12.50	0.241
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	27.91 ± 33.50	40.18 ± 33.83	40.58 ± 28.39	13.50 ± 27.00	0.072
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	34.13 ± 16.04	27.64 ± 15.86	21.21 ± 11.21	41.50 ± 14.46	0.002
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	42.62 ± 18.02	51.69 ± 17.68	56.84 ± 19.27	37.25 ± 11.35	0.002
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	23.64 ± 18.35	16.82 ± 11.72	9.84 ± 8.29	24.00 ± 21.86	0.001
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	42.17 ± 27.78	46.76 ± 21.42	47.95 ± 27.13	46.00 ± 38.01	0.484
Entrópia	126.88 ± 18.98	134.97 ± 10.45	132.84 ± 7.21	125.75 ± 9.11	0.006

31. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típussal hialuronsav-kötő tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pT1 N=19	pT2 N=56	pT3 N=15	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	10.75 ± 6.46	12.07 ± 11.68	9.37 ± 9.01	0.646
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	54.48 ± 12.28	55.75 ± 14.29	51.91 ± 10.32	0.608
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	34.83 ± 14.50	29.55 ± 15.82	38.72 ± 12.95	0.085
Tumorsejtek távolsága (µm)	13.53 ± 2.22	12.73 ± 2.67	13.00 ± 2.73	0.514
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	36.32 ± 15.29	34.18 ± 11.64	41.00 ± 12.26	0.178
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	17.68 ± 2.94	16.32 ± 3.72	16.93 ± 4.01	0.358
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	21.42 ± 5.35	21.18 ± 7.15	20.07 ± 8.31	0.833
Lymphocyták távolsága (µm)	58.26 ± 59.13	36.23 ± 40.60	23.33 ± 30.51	0.060
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	5.53 ± 13.42	5.84 ± 13.51	4.33 ± 8.23	0.921
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	28.79 ± 40.31	22.20 ± 25.54	25.20 ± 24.35	0.686
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	24.47 ± 24.23	18.59 ± 25.30	18.93 ± 34.70	0.704
Tumorsejtek száma clusterenként	37.05 ± 18.29	41.84 ± 21.63	43.00 ± 21.46	0.639
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	45.32 ± 13.32	40.96 ± 12.59	36.60 ± 11.79	0.139
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.05 ± 8.87	7.02 ± 9.69	9.60 ± 16.71	0.710
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	23.42 ± 28.30	28.70 ± 32.01	16.67 ± 23.22	0.367
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	26.68 ± 12.77	30.64 ± 22.02	27.87 ± 20.75	0.727
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	48.16 ± 17.87	47.91 ± 17.56	46.40 ± 19.57	0.952
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	18.11 ± 14.04	20.57 ± 28.54	25.27 ± 11.77	0.685
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	53.63 ± 16.45	44.39 ± 28.95	47.53 ± 20.55	0.398
Entrópia	128.63 ± 9.79	130.54 ± 11.22	124.07 ± 27.90	0.334

32. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pT klasszifikációval hialuronsav-kötő (kalciumtartalmú közegben) tüdőtumorkban (átlag±SD)

	pN0 N=55	pN1 N=16	pN2 N=18	pN3 N=1	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	12.12 ± 11.44	9.62 ± 8.54	10.07 ± 8.27	18.88	0.605
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	54.53 ± 14.40	54.83 ± 11.50	55.16 ± 11.62	66.50	0.985
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	30.69 ± 15.57	35.55 ± 14.21	34.77 ± 15.75	14.62	0.414
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.84 ± 2.85	12.75 ± 2.02	13.22 ± 2.07	17.00	0.832
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	34.25 ± 12.94	41.50 ± 12.98	34.94 ± 11.01	42.00	0.129
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	16.49 ± 3.86	16.81 ± 3.43	17.17 ± 3.22	19.00	0.786
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	20.56 ± 6.64	20.13 ± 5.63	21.83 ± 6.37	48.00	0.702
Lymphocyták távolsága (µm)	38.64 ± 46.01	50.38 ± 44.13	27.33 ± 41.41	63.00	0.331
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	6.69 ± 13.66	0.81 ± 2.23	6.11 ± 14.67	6.00	0.263
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	24.16 ± 30.83	15.81 ± 13.44	30.17 ± 32.45	43.00	0.354
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	18.76 ± 23.53	28.63 ± 33.18	16.50 ± 29.65	3.00	0.355
Tumorsejtek száma clusterenként	41.85 ± 24.66	40.75 ± 13.05	39.56 ± 13.05	26.00	0.919
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	42.15 ± 14.23	37.00 ± 6.87	40.50 ± 10.69	65.00	0.355
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	7.38 ± 11.04	9.50 ± 14.70	6.00 ± 6.13	5.00	0.650
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	27.89 ± 30.42	17.44 ± 31.09	25.44 ± 28.96	31.00	0.480
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	31.35 ± 22.64	26.38 ± 18.60	26.39 ± 11.93	20.00	0.535
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	46.71 ± 17.29	52.13 ± 23.80	47.17 ± 13.42	42.00	0.564
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	22.33 ± 28.54	22.19 ± 15.66	15.94 ± 11.47	5.00	0.609
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	49.85 ± 25.69	42.56 ± 22.46	44.17 ± 26.34	0.00	0.500
Entrópia	129.18 ± 11.62	124.06 ± 25.43	132.83 ± 11.81	134.00	0.239

33. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a pN klasszifikációval hialuronsav-kötő (kalciumtartalmú közegben) tüdőtumorkban (átlag±SD)

	Laphám N=40	Adeno N=37	Nagysejtes N=12	Kissejtes N=1	p
Negatív tumorsejtek aránya (%)	9.47 ± 9.12	12.94 ± 12.08	12.10 ± 7.98	18.00	0.328
Közepesen pozitív tumorsejtek aránya (%)	54.98 ± 14.91	54.22 ± 13.28	55.05 ± 5.85	69.67	0.965
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya (%)	33.12 ± 15.17	31.52 ± 17.12	32.85 ± 9.96	12.33	0.897
Tumorsejtek távolsága (µm)	12.00 ± 1.83	13.41 ± 3.06	14.75 ± 1.96	12.00	0.002
Negatív tumorsejtek távolsága (µm)	34.58 ± 10.34	37.76 ± 14.85	34.58 ± 13.02	24.00	0.513
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	15.20 ± 2.50	17.65 ± 4.11	19.08 ± 3.26	14.00	0.000
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága (µm)	19.33 ± 6.57	21.78 ± 7.50	23.83 ± 5.27	29.00	0.090
Lymphocyták távolsága (µm)	29.90 ± 45.04	46.84 ± 42.94	46.42 ± 47.23	0.00	0.212
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	6.75 ± 15.70	4.62 ± 10.59	4.67 ± 6.57	0.00	0.741
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	17.40 ± 21.39	29.49 ± 36.18	27.08 ± 21.52	56.00	0.168
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága (µm)	17.98 ± 22.51	20.54 ± 29.43	25.92 ± 31.90	0.00	0.664
Tumorsejtek száma clusterenként	43.20 ± 22.58	41.84 ± 20.76	31.08 ± 12.73	43.00	0.204
Tumorsejtclusterok átmérője (µm)	39.68 ± 14.47	40.92 ± 10.24	47.42 ± 13.28	34.00	0.183
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	8.70 ± 12.33	6.70 ± 10.72	4.58 ± 4.01	20.00	0.472
Negatív tumorsejt clusterok átmérője (µm)	26.13 ± 30.89	22.70 ± 28.68	28.58 ± 30.93	74.00	0.801
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	34.18 ± 24.18	28.11 ± 16.29	16.75 ± 7.52	33.00	0.027
Közepesen festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	46.70 ± 17.54	46.24 ± 18.02	56.00 ± 17.71	43.00	0.230
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	21.70 ± 15.31	20.78 ± 33.33	17.92 ± 11.44	23.00	0.894
Intenzíven festődő tumorsejt clusterok átmérője (µm)	47.35 ± 26.90	44.92 ± 26.24	50.92 ± 20.76	51.00	0.773
Entrópia	123.45 ± 17.55	134.78 ± 10.29	130.17 ± 12.55	128.00	0.003

34. táblázat. Szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a szövettani típussal hialuronsav-kötő (kalciumtartalmú közegben) tüdőtumorkban (átlag±SD)

5.2.4. A szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek összefüggése a túléléssel

5.2.4.1. Galektin-1-kötőkapacitás

A galektin-1-kötő tumoroknál egyetlen paraméter sem mutatott szignifikáns összefüggést a túléléssel (35. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	1.0002	0.9999 - 1.0004	0.136
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	1.0000	0.9997 - 1.0000	0.211
Tumorsejtek távolsága	1.0402	0.8546 - 1.0026	0.949
Negatív tumorsejtek távolsága	0.9872	0.9757 - 1.0086	0.890
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	0.9719	0.8275 - 1.0585	0.641
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	0.9888	0.9516 - 1.0247	0.411
Lymphocyták távolsága	1.0008	0.9958 - 1.0027	0.638
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9871	0.9716 - 1.0072	0.513
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9946	0.9885 - 1.0109	0.090
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9959	0.9871 - 1.0089	0.306
Tumorsejtek száma clusterenként	0.9979	0.9784 - 1.0001	0.275
Tumorsejtclusterek átmérője	1.0016	0.9843 - 1.0085	0.585
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	1.0026	0.9703 - 1.0085	0.389
Negatív tumorsejt clusterek átmérője	0.9923	0.9848 - 1.0028	0.247
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	1.0031	0.9846 - 1.0097	0.698
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője	1.0033	0.9921 - 1.0047	0.368
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9862	0.9707 - 1.0052	0.347
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője	1.0020	0.9947 - 1.0008	0.104
Entrópia	0.9973	0.9804 - 1.0164	0.910

35. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése galektin-1-kötő tüdőtumorkban

5.2.4.2. Galektin-3-kötőkapacitás

A nem festődő tumorsejtek távolsága fordítottan befolyásolja a túlélést: minél nagyobb az átlagos távolság a daganatsejtek között, annál jobb a túlélés ($p=0.031$). A nem festődő tumorsejtcsoportok átmérőjének növekedése szintén kedvező prognosztikai jelnek bizonyult ($p=0.046$)(36. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	1.0002	0.9999 - 1.0006	0.193
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	1.0000	0.9997 - 1.0002	0.815
Tumorsejtek távolsága	1.0402	0.8546 - 1.2662	0.694
Negatív tumorsejtek távolsága	0.9872	0.9757 - 0.9988	0.031
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	0.9719	0.8275 - 1.1416	0.729
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	0.9888	0.9516 - 1.0273	0.563
Lymphocyták távolsága	1.0008	0.9958 - 1.0057	0.760
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9871	0.9716 - 1.0028	0.106
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9946	0.9885 - 1.0007	0.082
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9959	0.9871 - 1.0049	0.374
Tumorsejtek száma clusterenként	0.9979	0.9784 - 1.0177	0.832
Tumorsejtclusterek átmérője	1.0016	0.9843 - 1.0192	0.857
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	1.0026	0.9703 - 1.0361	0.875
Negatív tumorsejt clusterek átmérője	0.9923	0.9848 - 0.9999	0.046
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	1.0031	0.9846 - 1.0221	0.742
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője	1.0033	0.9921 - 1.0147	0.562
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9862	0.9707 - 1.0020	0.086
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője	1.0020	0.9947 - 1.0093	0.599
Entrópia	0.9973	0.9804 - 1.0144	0.755

36. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése galektin-3-kötő tüdőtumorkban

5.2.4.3. Galektin-1-expresszió

A túlélés és a struktúraanalízis eredményei között nem találtunk szignifikáns kapcsolatot (37. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	1.0000	0.9997 - 1.0002	0.847
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	1.0001	0.9998 - 1.0004	0.540
Tumorsejtek távolsága	1.0054	0.8966 - 1.1273	0.927
Negatív tumorsejtek távolsága	1.0079	0.9981 - 1.0178	0.116
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	0.9093	0.7894 - 1.0474	0.188
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	1.0186	0.9737 - 1.0655	0.424
Lymphocyták távolsága	0.9977	0.9932 - 1.0023	0.324
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9999	0.9876 - 1.0124	0.991
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9972	0.9918 - 1.0026	0.307
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0008	0.9938 - 1.0077	0.831
Tumorsejtek száma clusterenként	1.0049	0.9857 - 1.0244	0.622
Tumorsejtclusterek átmérője	1.0127	0.9930 - 1.0329	0.207
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	1.0146	0.9899 - 1.0399	0.248
Negatív tumorsejt clusterenként átmérője	0.9978	0.9898 - 1.0059	0.599
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9836	0.9640 - 1.0037	0.110
Közepesen festődő tumorsejt clusterenként átmérője	0.9967	0.9836 - 1.0099	0.618
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9976	0.9794 - 1.0161	0.798
Intenzíven festődő tumorsejt clusterenként átmérője	0.9999	0.9922 - 1.0077	0.987
Entrópia	1.0188	0.9958 - 1.0425	0.110

37. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése galektin-1-expresszáló tüdőtumorkban

5.2.4.4. Galektin-3-expresszió

Az intenzíven festődő tumorsejtclusterek átmérőjének emelkedése kedvező prognosztikai faktor ($p=0.013$)(38. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	1.0000	0.9996 - 1.0003	0.893
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	0.9998	0.9996 - 1.0001	0.200
Tumorsejtek távolsága	0.8695	0.7070 - 1.0694	0.185
Negatív tumorsejtek távolsága	0.9969	0.9877 - 1.0063	0.518
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	1.1444	0.9829 - 1.3325	0.082
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	0.9842	0.9613 - 1.0075	0.182
Lymphocyták távolsága	1.0009	0.9972 - 1.0046	0.640
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9988	0.9895 - 1.0083	0.807
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0020	0.9974 - 1.0066	0.393
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9992	0.9915 - 1.0068	0.831
Tumorsejtek száma clusterenként	0.9971	0.9838 - 1.0105	0.668
Tumorsejtclusterek átmérője	0.9993	0.9855 - 1.0133	0.918
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	0.9993	0.9735 - 1.0258	0.959
Negatív tumorsejt clusterek átmérője	1.0019	0.9961 - 1.0077	0.518
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	1.0096	0.9943 - 1.0251	0.221
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője	1.0087	0.9977 - 1.0198	0.123
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	1.0027	0.9957 - 1.0098	0.448
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője	0.9925	0.9866 - 0.9984	0.013
Entrópia	0.9983	0.9837 - 1.0132	0.823

38. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése galektin-3-expresszáló tüdőtumorkban

5.2.4.5. CL-16-kötőkapacitás

CL-16-kötő daganatoknál a strukturális adatok nem mutatnak szignifikáns összefüggést a prognózissal (39. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	1.0000	0.9997 - 1.0003	0.824
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	0.9999	0.9997 - 1.0001	0.601
Tumorsejtek távolsága	1.0592	0.8979 - 1.0694	0.495
Negatív tumorsejtek távolsága	0.9962	0.9848 - 1.0063	0.516
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	0.9770	0.8470 - 1.3325	0.750
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	0.9911	0.9627 - 1.0075	0.547
Lymphocyták távolsága	0.9999	0.9964 - 1.0046	0.954
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0068	0.9959 - 1.0083	0.224
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9979	0.9926 - 1.0066	0.449
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9961	0.9883 - 1.0068	0.338
Tumorsejtek száma clusterenként	1.0016	0.9913 - 1.0105	0.769
Tumorsejtclusterek átmérője	1.0057	0.9911 - 1.0133	0.445
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	1.0060	0.9853 - 1.0258	0.574
Negatív tumorsejt clusterenként átmérője	1.0015	0.9964 - 1.0077	0.554
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9937	0.9795 - 1.0251	0.387
Közepesen festődő tumorsejt clusterenként átmérője	1.0011	0.9902 - 1.0198	0.846
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9962	0.9858 - 1.0098	0.471
Intenzíven festődő tumorsejt clusterenként átmérője	0.9984	0.9933 - 0.9984	0.535
Entrópia	0.9923	0.9813 - 1.0132	0.171

39. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése CL-16-kötő tüdőtumorokban

5.2.4.6. HBL expresszió

Hasonlóan a CL-16-hoz, a heparin-kötő lektin esetén sem lehetett szignifikáns kapcsolatot kimutatni a túlélés és a struktúraanalízis eredményei között (40. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	1.0002	0.9999 - 1.0005	0.214
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	1.0001	0.9998 - 1.0003	0.480
Tumorsejtek távolsága	1.1566	0.9420 - 1.4201	0.165
Negatív tumorsejtek távolsága	0.9941	0.9852 - 1.0031	0.200
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	0.9038	0.7839 - 1.0421	0.164
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	1.0048	0.9953 - 1.0144	0.320
Lymphocyták távolsága	0.9986	0.9953 - 1.0019	0.410
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9982	0.9871 - 1.0095	0.757
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0004	0.9957 - 1.0052	0.867
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0021	0.9950 - 1.0093	0.555
Tumorsejtek száma clusterenként	0.9966	0.9868 - 1.0065	0.500
Tumorsejtclusterek átmérője	1.0024	0.9899 - 1.0150	0.707
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	0.9874	0.9664 - 1.0090	0.252
Negatív tumorsejt clusterek átmérője	0.9983	0.9932 - 1.0034	0.510
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9879	0.9733 - 1.0026	0.106
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője	0.9915	0.9818 - 1.0012	0.086
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	1.0037	0.9902 - 1.0172	0.595
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője	0.9989	0.9934 - 1.0044	0.688
Entrópia	1.0088	0.9930 - 1.0248	0.276

40. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése HBL-expresszáló tüdőtumorkban

5.2.4.7. Hialuronsav-kötőkapacitás

Mind a közepesen festődő, mind a negatív tumorsejtsoportok átmérőjének növekedése jobb túléléssel jár ($p=0.043$, ill. $p=0.015$). Az első paraméter túlélésre gyakorolt hatása valamivel erősebb (RR: 0.9845), de lényeges különbség nincs a két jellemző között (41. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	0.9998	0.9994 - 1.0003	0.265
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	1.0002	0.9999 - 1.0001	0.238
Tumorsejtek távolsága	0.8206	0.6339 - 1.0694	0.133
Negatív tumorsejtek távolsága	0.9913	0.9773 - 1.0063	0.232
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	1.0856	0.8901 - 1.3325	0.417
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	1.0452	0.9924 - 1.0075	0.094
Lymphocyták távolsága	1.0007	0.9962 - 1.0046	0.761
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0122	0.9947 - 1.0083	0.172
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0069	0.9987 - 1.0066	0.101
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9952	0.9834 - 1.0068	0.433
Tumorsejtek száma clusterenként	0.9965	0.9882 - 1.0105	0.413
Tumorsejtclusterek átmérője	1.0022	0.9935 - 1.0133	0.621
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	1.0072	0.9709 - 1.0258	0.703
Negatív tumorsejt clusterek átmérője	0.9906	0.9831 - 1.0077	0.015
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9885	0.9697 - 1.0251	0.235
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője	0.9845	0.9698 - 1.0198	0.043
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9883	0.9679 - 1.0098	0.269
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője	1.0045	0.9957 - 0.9984	0.319
Entrópia	0.9999	0.9990 - 1.0132	0.872

41. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése hialuronsav-kötő tüdőtumorokban

5.2.4.8. Hialuronsav-kötőkapacitás Ca⁺⁺-tartalmú közegben

A lymphocyták egymás közötti, valamint a nem festődő tumorsejtek és lymphocyták közti átlagos távolság növekedése kedvező prognosztikai faktor ($p=0.011$, ill. 0.014). Ugyancsak nagyobb túléléssel jár, ha a nem festődő tumorsejtek átlagos száma emelkedik egy clusteren belül ($p=0.034$). Legerősebben ez a paraméter befolyásolja a prognózist. Javítja a túlélés esélyeit, ha az intenzíven festődő tumorsejtek alkotta csoportok átlagos átmérője növekszik ($p<0.001$) (42. táblázat).

	Halál relatív kockázata	95%-os konfidencia intervallum	p
Negatív tumorsejtek aránya	1.0002	0.9996 - 1.0009	0.522
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	0.9998	0.9994 - 1.0001	0.179
Tumorsejtek távolsága	0.8558	0.5509 - 1.3294	0.488
Negatív tumorsejtek távolsága	1.0197	0.9927 - 1.0474	0.154
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	1.3221	0.9417 - 1.8562	0.107
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	1.0125	0.9420 - 1.0884	0.735
Lymphocyták távolsága	0.9903	0.9829 - 0.9978	0.011
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9687	0.9446 - 0.9935	0.014
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	0.9925	0.9805 - 1.0047	0.228
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	1.0066	0.9915 - 1.0219	0.394
Tumorsejtek száma clusterenként	1.0163	0.9845 - 1.0492	0.319
Tumorsejtclusterek átmérője	1.0032	0.9702 - 1.0373	0.853
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	0.9492	0.9045 - 0.9960	0.034
Negatív tumorsejt clusterenként átmérője	0.9922	0.9802 - 1.0043	0.203
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	1.0042	0.9757 - 1.0335	0.778
Közepesen festődő tumorsejt clusterenként átmérője	0.9880	0.9671 - 1.0094	0.270
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	0.9977	0.9818 - 1.0139	0.777
Intenzíven festődő tumorsejt clusterenként átmérője	0.9731	0.9584 - 0.9882	0.000
Entrópia	0.9990	0.9619 - 1.0375	0.957

42. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis és a túlélés összefüggése hialuronsav-kötő (kalciumtartalmú közegben) tüdőtumorokban

A 43. táblázatban összefoglaltuk, hogy a szintaktikai struktúraanalízissel mért jellemzők milyen irányban befolyásolják a túlélést. A sejtek festődésének aránya nem mutat egységes tendenciát és szignifikáns kapcsolat sincs a prognózissal.

A nem festődő tumorsejtek átlagos távolsága adja az egyik legkoherensebb eredményt. A nyolcból 6 próbánál a prognózis javulását láttuk, ha a sejtek közötti távolság növekedett. A galektin-3-kötő tumoroknál ez az összefüggés statisztikailag is jelentős. Érdekes, hogy a galektin-1-kötő tumoroknál a sejtek közötti távolság növekedése festődéstől függetlenül javítja a túlélést, míg HS+Ca⁺⁺ esetén a sejtávolságok növekedésével romlik a prognózis.

A clusterenkénti daganatsejtek átlagos számának növekedése 5 vizsgálati sorban javította túlélést. Ha a nem festődő sejtek clusteren belüli átlagos száma növekszik, a túlélés rosszabb lesz, de az egyetlen szignifikáns kapcsolatnál éppen az figyelhető meg, hogy a prognózist javítja az emelkedő sejtszám. A közepesen festődő sejteknél változó a sejtszám és a túlélés kapcsolata (bár egyetlen esetben sem szignifikáns), az intenzíven festődő sejteknél viszont 6 próbánál észleltük, hogy az emelkedő sejtszám egyúttal jobb túlélési eredménnyel is jár.

Szinte teljesen egyirányba mutat a clusterok átlagos átmérőjének prognosztikai szerepe: az átlagos átmérő növekedésével a túlélés esélye csökken, bár egyetlen esetben sem sikerült ennek a kapcsolatnak szignifikáns voltát bizonyítani. Viszont a festődés szerint elkülönített sejtcsoportok esetén ennek az ellenkezőjét látjuk. Összesen 5 esetben észleltük, hogy a különböző festődésű sejtcsoportok átlagos átmérőjének növekedése szignifikánsan jobb prognózissal jár.

Az entrópia esetén nem találtunk szignifikáns eltérést, de a legtöbb esetben az alacsonyabb entrópia érték rosszabb túlélési eredményekkel társult.

5.2.5. A szintaktikai struktúraanalízis eredményeinek felhasználása a tüdőrák prognózisának meghatározásában

Részletesen is megvizsgáltuk, hogy azoknál a jellemzőknél, ahol a túléléssel szignifikáns összefüggést találtunk, lehetséges-e olyan csoportokat kialakítani, amelyek között statisztikailag jelentős túlélés mutatható ki, és ezzel közvetlen prognosztikai faktorokként szerepelhetnek. A 9 lehetséges strukturális tulajdonság közül 4 esetben lehetett ilyen csoportokat kialakítani.

A galektin-3-kötő tumoroknál a nem festődő daganatsejtek közötti távolság növekedésével a túlélés javul. Ha sejtek közötti átlagos távolság 27 μm vagy kevesebb, az átlagos túlélés 24 hónap, ha ennél nagyobb, az MS 46 hónapra növekszik ($p=0.016$)(20. ábra). A galektin-3-expresszázó daganatoknál az átlagos túlélés 35 hónap, ha az intenzíven festődő tumorsejtek

alkotta clusterek átmérője nem haladja meg az 56 μm -t, míg efelett az átlagos túlélés 48 hónap ($p=0.02$)(21. ábra). A hialuronsav-kötő daganatoknál a nem festődő daganatsejtek alkotta csoportok átmérőjénél lehetett „cut-off” pontot meghatározni. Az átlagos túlélés 58 hónap az 57 μm vagy azt meghaladó átmérő esetén, ezzel szemben a kisebb átmérő esetén az MS 26 hónapra csökken ($p=0.007$)(22. ábra). 44 hónapos átlagos túlélést észleltünk azoknál az eseteknél, ahol a kalciumtartalmú közegben hialuronsav-kötő daganatoknál az intenzíven festődő sejtelusterek átmérője 46 μm vagy kevesebb, míg efelett 77 hónap az MS értéke ($p=0.034$)(23. ábra).

A többi vizsgált paraméter esetén nem lehetett egyértelmű határpontokat meghatározni, amelyek alapján konkrét prognózis-meghatározásra alkalmasak csoportokat lehetett volna kialakítani.

5.3. Megbeszélés

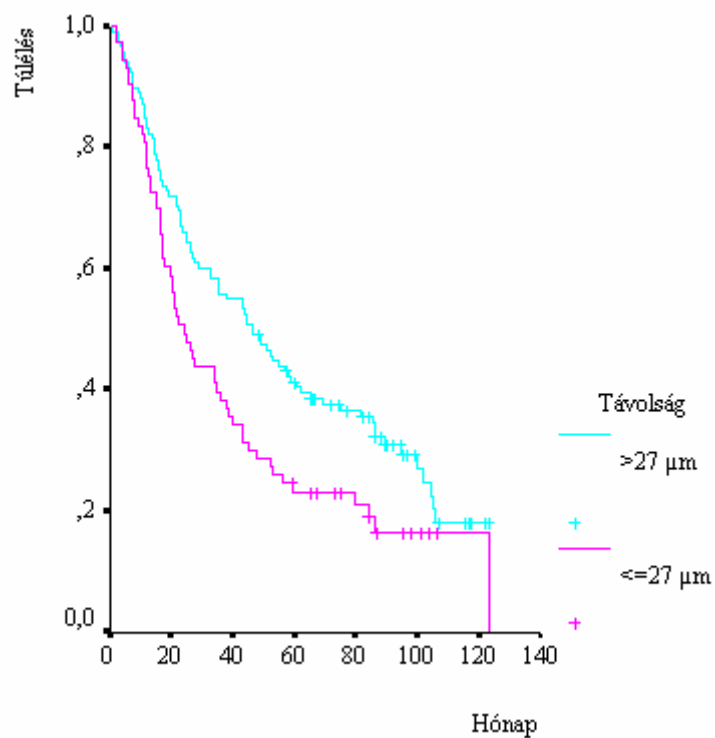
In vitro kísérleti eredmények a lektinek számos, a sejtnövekedésre és a tumorprogresszióra kifejtett hatását igazolták már eddig, amelyek érintik a sejtproliferációt, a sejtek adhéziós képességét, az angiogenezist és a metasztázisok kifejlődését (22, 23, 24, 25). A sokrétű funkciók is magyarázhatják, hogy a tumorsejtek lektinkötő képessége ill. a daganatsejtek felszínén megjelenő lektinek prognosztikai szerepe a különböző daganatoknál nem egyértelmű.

André és munkatársai szerint emlőtumoroknál az emelkedő galektin-1-kötőkapacitás és a csökkenő galektin-3-expresszió gyakrabban jár együtt nyirokcsomó metasztázisokkal. Ugyanígy a HBL-kötés csökkenését észlelték a nyirokcsomó áttétek megjelenése esetén. Ugyanebben a vizsgálatban a galektin-3-kötőkapacitás csökkenése volt jellemző a nyirokcsomó metasztázisokat adó colorectális carcinomákra, míg az emlőtumorra jellemző változások ennél a daganatnál nem voltak számottevőek (116). Az eredmények arra utalnak, hogy a lektinek szerepe a tumorprogresszióban jelentősen függ a kiindulási szervtől, ezért az egyes szervek daganatait külön-külön kell jellemezni.

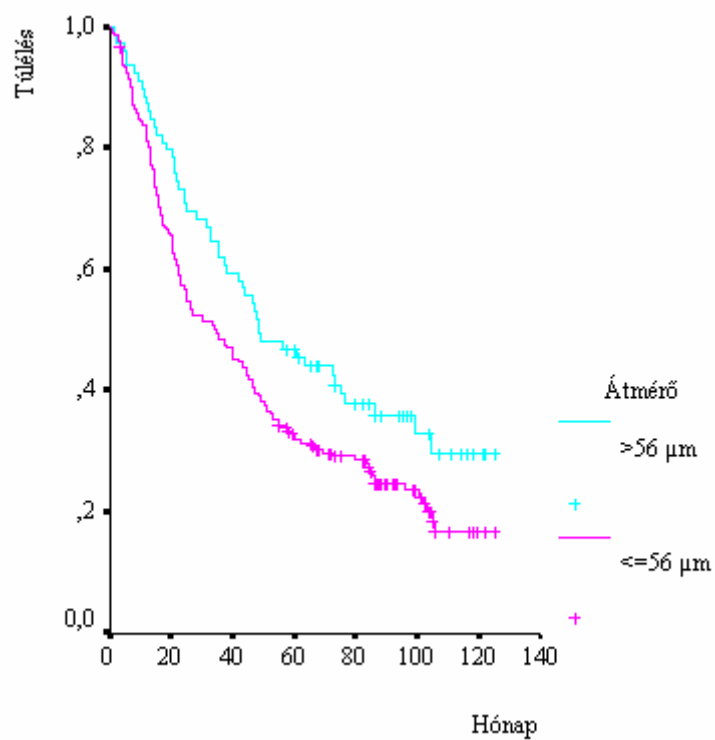
Mellkasi daganatoknál *Kayser* és munkatársai foglalkoztak a lektinek prognosztikai szerepével. Epitheloid mesothelioma szövettani differenciál diagnosztikájában a hialuronsav-kötőkapacitás szenzitivitása 87%, specificitása 91% volt. A hialuronsavkötő képességgel rendelkező mesothelioma túlélése jobb, mint a hisztokémiai vizsgálat során negatívnak bizonyult eseteké (27). A CL-16 kötő tumorok túlélése szignifikánsan rosszabb tüdődaganatoknál, míg a HBL expressziója javítja a túlélést (28).

	Gal-1-KK	Gal-3-KK	Gal-1 EX	Gal-3 EX	CL-16	HBL	HS	HS+Ca ⁺⁺
Negatív tumorsejtek aránya	↓	↓	↑	↑	↑	↓	↑	↓
Intenzíven pozitív tumorsejtek aránya	↑	↓	↓	↑	↑	↓	↓	↑
Tumorsejtek távolsága	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↑
Negatív tumorsejtek távolsága	↑	↑↑	↓	↑	↑	↑	↑	↓
Közepesen pozitív tumorsejtek távolsága	↑	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↓
Intenzíven pozitív tumorsejtek távolsága	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↓	↓
Lymphocyták távolsága	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↓	↑↑
Szomszédos negatív tumorsejtek és lymphocyták távolsága	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑↑
Szomszédos közepesen festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑
Szomszédos intenzíven festődő tumorsejtek és lymphocyták távolsága	↑	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↓
Tumorsejtek száma clusterenként	↑	↑	↓	↑	↓	↑	↑	↓
Tumorsejtclusterek átmérője	↓	↓	↓	↑	↓	↓	↓	↓
Negatív tumorsejtek száma clusterenként	↓	↓	↓	↑	↓	↑	↓	↑↑
Negatív tumorsejt clusterek átmérője	↑	↑↑	↑	↓	↓	↑	↑↑	↑
Közepesen festődő tumorsejtek száma clusterenként	↓	↓	↑	↓	↑	↑	↑	↓
Közepesen festődő tumorsejt clusterek átmérője	↓	↓	↑	↓	↓	↑	↑↑	↑
Intenzíven festődő tumorsejtek száma clusterenként	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↑	↑
Intenzíven festődő tumorsejt clusterek átmérője	↓	↓	↑	↑↑	↑	↑	↓	↑↑
Entrópia	↑	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑

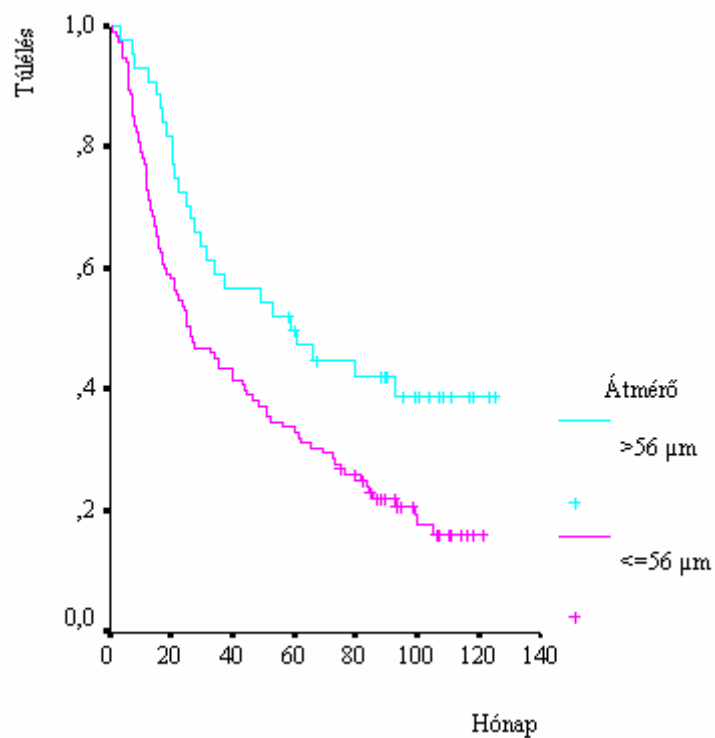
43. táblázat. A szintaktikai struktúraanalízis paramétereinek és a prognózis kapcsolata operált tüdő tumoros esetekben (a paraméter emelkedő értéke esetén ↑ = jobb túlélés, ↑↑ = szignifikánsan jobb túlélés, ↓ = rosszabb túlélés)



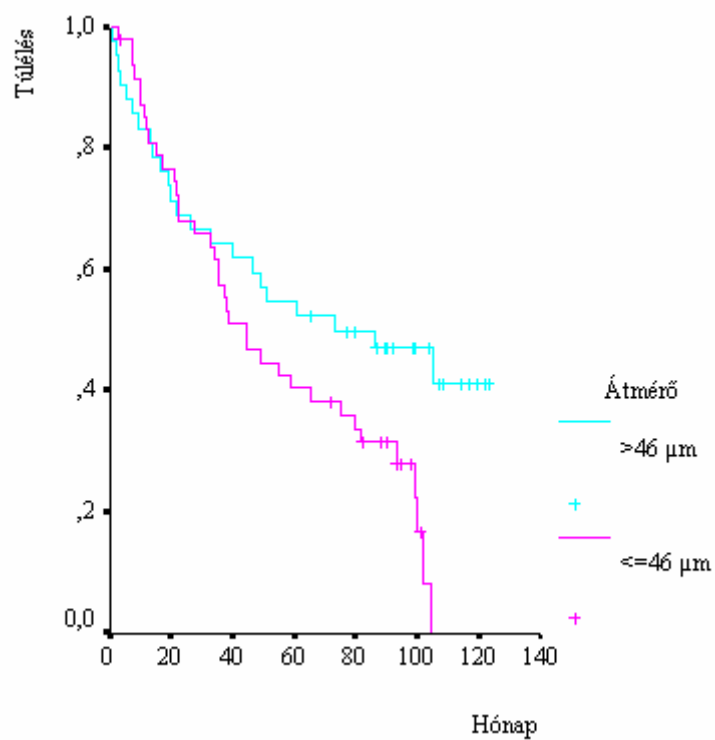
20. ábra. A túlélés összefüggése a nem festődő tumorsejtek közötti távolsággal galektin-3-kötő tüdőtumorknál ($p=0.016$)



21. ábra. A túlélés és az intenzíven festődő tumorsejtclusterek átmérőjének összefüggése galektin-3-expresszáló tüdőtumorknál ($p=0.02$)



22. ábra. A túlélés és a nem festődő tumorsejtclusterek átmérőjének összefüggése hialuronsav-kötő tüdőtumorknál ($p=0.007$)



23. ábra. A túlélés és az intenzíven festődő tumorsejtclusterek átmérőjének összefüggése kalciumos közegben hialuronsavat kötő tüdőtumorknál ($p=0.034$)

Saját eredményeink szerint a galektin-3-kötő tumorok túlélése szignifikánsan rosszabb, mint a negatív eseteké. A galektin-3-expresszió esetén – bár nem szignifikáns mértékben – de szintén csökken a túlélés. A galektin-3 több ponton is szerepet játszik a daganatok progressziójában. Elősegíti a tumorszövet angiogenezisét (50), szubsztrátként szerepel a mátrix metalloproteináz-2 és -9 szintézisében (118). Az emelkedett mátrix-metalloproteináz-2 expresszió bizonyítottan összefügg a tumorok agresszivitásával (119). Az emelkedett galektin-3-expresszió BT549 emlőtumorsejtekben gátolja a nitrogén oxid indukálta apoptózist (26), ill. ugyanilyen daganatsejtekben a cisziaminodichloroplatinum (cysplatin) indukálta polyadenozin-difoszfát-ribóz polimeráz degradációt és apoptózist (55). Irodalmi adatok szerint a tumorszövetben fellépő apoptózis ellensúlyozására a tumorsejtek képesek a galektin-3-expresszió emelkedésével válaszolni (120). *Song* és munkatársai kimutatták, hogy galektin-3-at expresszáló BT549 emlőtumorsejteket kísérleti állatok lépébe oltva a májban metasztázisok alakulnak ki, míg a nem expresszáló tumorsejtekénél ez nem figyelhető meg (121). A szervi metasztázisok kialakulásához szükség van a tumorsejtek extravasációjára, amelynek fontos lépése a daganatsejtek és az endothelsejtek közötti adhézió. Az endothelsejteken megtalálható galektin-3 molekuláknak vezető szerepük van a tumorsejtek megkötésében (122). A lamininhez kötődő galektin-3-nak kísérleti állatokban szerepe van adenocarcinoma májmetasztázisainak kifejlődésében. Ha a tumorsejtek felszínén lévő galektin-3-at ellenanyaggal blokkolták, csökkent a májmetasztázisok száma (123). A galektin-3-expresszió gátlása a tumornövekedés gátlásához vezetett egerekben (52).

Klinikai vizsgálatok is alátámasztják a galektin-3 prognosztikai szerepét. Vastagbél- és nyelvcarcinoma esetén megállapították, hogy a cytoplasmikus galektin-3 expressziója fokozódik a sejtek tumoros elfajulásával és ez a túlélést is csökkenti (124, 125).

A funkciók sokrétűsége megmagyarázhatja a paradox jelenséget, hogy a T- és N-klasszifikáció szerint előrehaladottabb és ezáltal rosszabb prognózisú esetekben inkább csökken a galektin-3-expresszió ill. -kötőkapacitás. Feltehetőleg más támadáspontokon kifejtett hatásával járul hozzá a galektin-3 a tumorprogresszióhoz. Kimutattuk, hogy a tumorok angiogenezise és a T- ill. N-klasszifikáció között nincs szoros összefüggés, tehát az angiogenetikus hatás feltehetőleg hozzájárul a tumorprogresszióhoz, anélkül, hogy akár a lokális növekedést, akár a lymphogen áttétképződést számottevően befolyásolná (ld. 5. fejezet).

A daganatsejtek galektin-1-expressziója és a galektin-1 kötő képességük szintén rosszabb túléléssel jár eredményeink szerint, viszont az előrehaladottabb T- és N-klasszifikációk esetén inkább emelkedik a pozitív festődésű esetek aránya, szemben a galektin-3-mal. Hasonló tendenciát lehet megfigyelni az emlőcarcinománál, ahol a galektin-1-expresszió jóval

nagyobb arányban fordul elő a nyirokcsomó áttétes ill. metasztatikus eseteknél, mint nyirokcsomó-negativitás esetén, viszont ezzel ellentétes eredményeket találtak colon tumoroknál (116) és fej-nyaki tumoroknál (126). Hasonlóan a galektin-3-hoz, a galektin-1 esetében is figyeltek meg klinikailag jelentős hatást: a glioma sejtek erős galektin-1-expressziója rövid túléléssel jár (127). Kísérletek során a galektin-1 expressziójának gátlásával sikerült patkány glioma sejtek növekedését megakadályozni, ami arra utal, hogy az endogén galektin-1-nek a sejtnövekedést beindító hatása van (40).

A galektin-1-nek is számos biológiai hatását mutatták már ki. Szerepe van a desmoplásticos reakció kiváltásában (124), a tumorsejtek és a fibronectin összekapcsolódásában (116). A galektin-1-expressziója összefüggésben lehet a tumorsejtek invazív fenotípusával. Továbbá, a tumorsejtekből felszabaduló faktorok galektin-1 termelődését válthatják ki a stromális fibroblastokból (124). A stromális eredetű galektin-1 befolyásolhatja tumorsejt viselkedését és az aktivált T-lymphocyták apoptózisának indukálásával hozzájárul az antitumoralis immunválasz gyengítéséhez (41, 128). Paz és mtsai mutatták ki, hogy a jelátvitelben fontos szerepet játszó H-Ras(12V) fehérje és a galektin-1 összekapcsolódása az előfeltétele a fehérje sejtmembránhoz kötődésének és aktiválódásának (47).

Látszólag ellentmondásos eredményeket kaptunk a hialuronsav-kötőkapacitás vizsgálatánál. Míg a kalciummentes közegben a negatív esetek túlélése kis mértékben jobb volt, addig a kalciumot tartalmazó oldattal történt festésnél a hialuronsav-kötő esetek túlélése volt hosszabb. A tumorszövet hialuronsav tartalma korrelál számos malignoma (pl. emlő, prostata, colorectális) progressziójával. A hialuronsav-sejtreceptor kapcsolatnak fontos szerepe van a tumorsejtek növekedésében és a metasztatizálásban. Az endogén hialuronsav-receptor kapcsolódás megakadályozásával több állatkísérletes modellben sikerült a tumornövekedést gátolni (81). Ha hialuronsav mammatumorsejtekhez kötődését megakadályozták, ez a daganatsejtek gyors apoptózisához vezetett (82). Több vizsgálat bizonyítja, hogy a tumorstroma magas hialuronsavtartalma kedvezőtlen prognosztikai faktor: a daganatsejtek migrációja könnyebb lehet hialuronsavkötő receptoraik (CD44, RHAMM) által (74, 77). A fentiek magyarázhatják, hogy a hialuronsavat nem kötő tumorok túlélése - ha nem is szignifikánsan -, de jobb. A hialuronsav számos számos sejt felszíni molekulával léphet kapcsolatba. A C típusú lektinek közé tartozó hyallectanok aktiválása, amelyek többek között a fibroblastokon is előfordulnak, kalciumfüggő (20). Feltételezhető, hogy a kalciumot tartalmazó környezetben a hialuronsav más sejt felszíni receptorokhoz kötődik, mint kalciummentes közegben.

Nem tudtunk szignifikáns összefüggést igazolni a tumorsejtek CL-16 kötő képessége, a HBL-expresszió és a túlélés között. Eredményeink tendenciájukban megfelelnek egy másik

beteganyagban kapott eredmények, ahol a CL-16 negatív és a HBL pozitív tumorok prognózisa lényegesen jobb volt (28).

A legtöbb vizsgált lektinnél a kissejtes tüdőrák sejtszelei jelentősen kisebb kötőkapacitást, ill. expressziót mutattak, mint a nem kissejtes tüdőráké. Hasonló eredményt talált *Buttery*, aki galektin-3 expresszióját vizsgálat tüdőrákban (129). Feltételezzük, hogy a kissejtes karcinóma eltérő biológiai viselkedése (gyors terjedés, korai metasztatizálódás, kemoszenzitivitás) összefügghet ezekkel az eredményekkel, de még nem tisztázott, hogy pontosan milyen mechanizmus alapján.

Eredményeink alapján a galektin-3-kötőkapacitás független prognosztikai faktornak bizonyult, elsősorban a nem kissejtes tüdőrákoknál. Vizsgálataink nem igazolták, hogy összefüggés lenne a sejt felszíni lektinek megjelenése és a hagyományos prognosztikai faktorok között. Ez lehetővé teszi, hogy a pTNM rendszer alapján becsült túlélési valószínűséget pontosítani lehessen. Továbbá technikailag lehetséges a lektin-kötőkapacitás és -expresszió további vizsgálata, amelynek során kombinálhatjuk a tumorok fenti tulajdonságainak vizsgálatát a vaszkularizáltság ill. a sejtproliferáció mérésével.

A szintaktikai struktúraanalízis lehetőséget ad arra, hogy a malignus daganatokra jellemző, a szöveti struktúra felbomlásával járó dedifferenciálódást kvantitatív módon jellemezzük. *Kayser* kissejtes tüdőrákos betegeknél jobb túlélést talált, ha a szomszédos daganatsejtek távolsága a 8 μm -t meghaladta (130).

Az irodalomban nem találtunk olyan adatot, amely a szöveti szerkezet kvantitatív jellemzői és a pTN klasszifikáció között összefüggést vizsgálta volna. Eredményeink szerint nincs egyértelmű statisztikailag is bizonyítható kapcsolat a strukturális jellemzők és a pT ill. pN státusz között, bár a különböző stádiumokban mért adatok bizonyos tendenciát mutatnak.

Több lektinnél is tapasztaltuk, hogy a tumorsejtek közötti távolság az előrehaladottabb pT stádiumokban általában nőtt. A legtöbb próbánál a pT1 tumoroknál a sejtek közötti távolság kisebb, mint a pT2 daganatoknál, és ez megfelel a két stádium közötti különbségnek: a pT2 daganatok nagyobbak, vagy környezetüket jobban involválva (pl. viscerális pleura) terjednek. A Gal-1-KK és CL-16-KK pozitív sejteknél a pT2 daganatoknál a daganatsejtek közötti távolság nagyobb, mint a pT3 tumoroknál. Ennek egyik magyarázata lehet, hogy a pT3 lehet a viszonylag kisebb, de centrálisan elhelyezkedő tumor, amely a főhögőt beszűri. További vizsgálatokat igényel, hogy a „lokalizációs” és az „invazív” (rekesz, pericardium, mediasztinális pleura) pT3 daganatoknál van-e értékelhető különbség. Feltételezhető, hogy a sejtek közötti távolság növekedése mögött az intercelluláris kapcsolatok csökkenése és a fokozott migrációs képesség állhat.

Külön megvizsgálva a közepesen és intenzíven festődő tumorsejtek közötti távolság változását, főleg az utóbbi esetén tapasztaltuk, hogy az előrehaladottabb pT stádiumokban

növekszik az átlagos távolság. A galektin-1-kötőkapacitás esetén a különbség szignifikáns mértékű. A galektin-1 gátolja a sejtek közötti adhéziót (46), elősegíti a tumorsejt fibonectinhez való kötődését (116) és ezáltal a sejtek migrációját. Hasonló szerepe lehet a galektin-3-nak, amely szerepet játszik a sejt/fibronectin és a sejt/laminin kapcsolódásban és így elősegíti a daganatsejtek vándorlását az extracelluláris mátrixban. Mint korábban már említettük, a tumorsejt/mátrix kapcsolat kialakulása előfeltétele annak, hogy a daganatsejtek által termelt mátrixbontó proteázok koncentrációja elégséges legyen (17, 131).

A tumorsejtclusterek átmérője és a clustereket alkotó sejtek száma nem mutat koherens összefüggést a pT stádiummal. Egyedül a galektin-1 expresszáló tumoroknál, ill. ezen belül külön a közepesen festődő tumorsejteknél észleltük, hogy az előrehaladottabb pT esetekben a sejtszám csökken. Mivel a clusterek egy adott távolságon belül elhelyezkedő sejtek alkotta csoport, a sejtszám emelkedése indirekt módon a sejtek erősebb intercelluláris adhézióját és/vagy kisebb migrációját is jelzi.

A pN klasszifikációval összevetve az eredményeket, statisztikailag jelentős összefüggést nem mutattunk ki. Összesen két vizsgálati eredménynél észleltük, hogy a pN klasszifikáció növekedésével a struktúraanalízis eredményei is fokozatosan változnak. A legtöbb vizsgálati sorban még tendenciájában sem követhető a pN stádium változása.

A fenti eredmények azt mutatták, hogy a szintaktikai struktúraanalízis eredményei, a szöveti struktúra dezintegrációja nincs közvetlen összefüggésben a pTN stádiummal.

A nem kissejtes tüdőrákos eseteknél a differenciálatlanabb nagysejtes carcinomáknál számos vizsgálati eredmény utal a szabályos szöveti struktúra dezorganizációjára: tumorsejtek közötti távolság növekedése, a tumorsejtclusterek átmérőjének csökkenése, a clustereket alkotó sejtek számának csökkenése. A laphámcarcinoma esetén ezek a paraméterek fordított eredményeket mutatnak, az adenocarcinoma pedig köztes helyzetet foglal el. Kivétel az entrópia értéke, amely legtöbb vizsgálatban az adnocarcinománál a legmagasabb, tehát ez bizonyult a struktúra ill. a festődés együttes mérése alapján a legrendezetlenebb daganatnak.

A kissejtes carcinománál mért értékekre jellemző, hogy a sejtclusterek átmérője általában kisebb, mint az NSCLC csoportban, viszont a clusterek sejtszáma magasabb. A sejtek közötti távolság sokszor kisebb, mint a NSCLC csoportban. Klinikailag ismert, hogy a kissejtes carcinoma jóval differenciálatlanabb, mint a nem kissejtes formák és sokkal agresszívabban terjed. A sejtek közötti távolság csökkenése, vagy a clusterenkénti magasabb sejtszám látszólag ellentmond annak, hogy a daganatsejtek migrációs képessége igen jelentős.

Feltételezhető, hogy a lokális tumorprogresszió során a strukturális jellemzők megváltoznak. A folyamat elején a tumorsejtek bizonyos koncentrációja szükséges ahhoz, hogy a daganatsejtekből elégséges mennyiségben szabaduljanak fel az angiogenezis ill. az extracelluláris mátrix lebontásának megindításához szükséges anyagok (17, 83, 131). Ezután

indulhat meg a daganatsejtek vándorlása, amelynek során a lebontott ECM-on és az újonnan képződött erek falán keresztül belépnek a keringésbe és távoli szóródást okozhatnak. A kissejtes esetek viszonylag korai stádiumú betegségek voltak – ezért is voltak operálhatók ezek a daganatok -, és valószínűleg olyan stádiumban sikerült a szintaktikai struktúraanalízist elvégezni, ahol a daganatsejtek intercelluláris adhéziója még viszonylag erős és nincs számottevő migráció. Ezt alátámasztják a részleteiben a 6. fejezetben ismertetett eredmények, amelyek szerint a vizsgálat SCLC esetekben a mikrovaszkularizáltság nem jelentősebb, mint a NSCLC betegeknél. A NSCLC csoportban viszont különböző stádiumú tumorok voltak, ahol már az intercelluláris adhéziók csökkenése és migráció is jellemző.

A túlélési eredményekből (43. táblázat) levonható az a következtetés, hogy a tumorsejtclusterok átmérője kapcsolódik leginkább a túléléshez: minél nagyobb a sejtcsoport átmérője, annál jobb a prognózis. Ez logikusan következik a fenti gondolatmenetből, hiszen a nagyobb clusterátmérő azt jelenti, hogy a daganatsejtek egymástól való távolsága bizonyos határon belül mozog és a tumoros progresszió még „erősebb adhézió – gyengébb migráció” fázisában van.

6. A TÜDŐRÁK MIKROVASZKULARIZÁLTSÁGA ÉS ÖSSZEFÜGGÉSE A PROGNÓZISSAL

6.1. Beteganyag és módszer

Az 5.1 fejezetben már említett betegek közül 450 radikálisan operált tüdőrákos beteg szövettani anyagát dolgoztuk fel, akiknél 1990. január 1. és 1995. december 31. között történt műtét. 233 beteget a heidelbergi Thoraxklinik mellkassebészeti osztályán, 217 beteget pedig a Szegedi Tudományegyetem Sebészeti Klinikáján operáltak. A betegek statisztikai adatait (nem, szövetten, stádium) a 44. táblázat tartalmazza. A két központ beteganyagának paraméterei és a túlélés között nem találtunk szignifikáns különbséget, kivéve az életkort (44. táblázat). Az utánkövetés átlagosan 48 hónap (2-122 hónap) volt.

A tumor perifériás részéből vett és paraffinba ágyazott szövettani anyagból 4-5 μm vastag metszeteket készítettünk, és tripszines előemésztést követően kereskedelmi forgalomban kapható VIII-as faktor asszociált antigén ellenes ellenanyaggal (BioGenex, San Ramon, USA) immunhisztokémiai módszerrel megfestettük. Jelölőrendszerként alkalikus foszfátazzal konjugált streptavidint (BioGenex, San Ramon, USA) használtunk. Kernechtrot ellenfestést végeztünk a tumorsejtek magjának megjelölésére. Pozitív és negatív kontrollmetszeteket használtunk ismert vaszkularizált szövet felhasználásával, ill. a primer antitest kihagyásával (24. ábra).

A tumor mikroereit mint a tumoros szövetben elhelyezkedő vérereket definiáltuk. Nem vizsgáltuk, hogy a tumoros területen található érstruktúrák az angiogenezis során képződött új erek vagy a normál tüdőszövetben már korábban is meglévő, de a daganat által incorporált erek. Az elkészült metszeteket áttekintve 4 „normális” vaszkularizáltságú és 2 kifejezetten vaszkularizált területet választottunk ki a morfometriás mérések és szintaktikai struktúraanalízis számára.

A kiválasztott területeket 10x-es nagyítás mellett az 5.1. pontban már leírt rendszerrel színes 512*512 pixeles felbontással digitalizáltuk és saját készítésű képanalizáló szoftvert használtunk, amelynek alapja kereskedelmi forgalomban kapható Digital Image Analysing System (DIAS, Towersoft, Berlin). A kiválasztott erek legkisebb és legnagyobb átmérőjét interaktív módon jelöltük ki. Ez alapján a számítógép az ereket ellipszisként definiálta és határozta meg az erek kerületét és felületét. A kiválasztott erek morfometriai vizsgálata alapján meghatároztuk következő abszolút és relatív paramétereket:

Relatív paraméterek:

- volumenfrakció (V_v): erek kalkulált térfogata/tumorszövet kalkulált térfogata, amely az adott szövet érsűrűségét jellemzi. Technikailag az összes ér kalkulált területe és a teljes metszet területének hányadosa adja.

- felületfrakció (S_v): erek kalkulált felszíne/tumorszövet kalkulált térfogata, amely a szöveti oxigénellátás intenzitására utal. Technikailag az összes ér kalkulált felületének és a teljes metszet területének hányadosa adja.

Abszolút paraméterek:

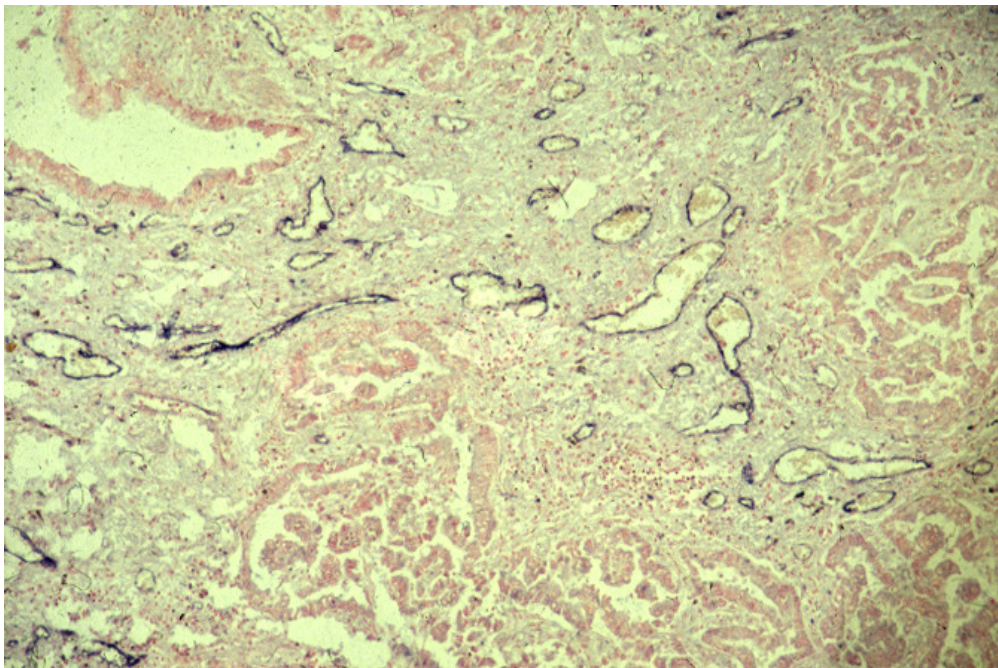
- legkisebb érátmérő (μm)

- átlagos érkerülete (μm)

- átlagos érfelület (μm^2).

A számítógép által meghatározott ellipsziseket a program 4 lépésben 20 μm -ként koncentrikus formában felnagyította, majd szintaktikai struktúraanalízissel meghatároztuk a tumorsejtek sűrűségét (tumorsejt/ μm^2) a hozzájuk legközelebb eső szomszédos ér környezetében.

A kapott eredményeket összevetettük a pT, pN státuszokkal, valamint a szövettani eredményekkel és túlélési adatokkal. Az adatok statisztikai feldolgozását chi-négyzet próbával, ANOVA-val és Pearson szerinti korrelációs számítással végeztük. Túlélésszámításhoz a Kaplan-Meier módszert és Cox regressziós analízist használtuk, az előbbi metodikánál a szignifikanciát log-rank módszerrel állapítottuk meg. Statisztikai feldolgozáshoz az SPSS 11.0 (SPSS Corp., IL) programot használtuk.



24. ábra. Tumorszövetben található mikroerek festése VIII-as faktor asszociált antigén ellenes antitesttel végzett immunhisztokémiai reakcióval (adenocarcinoma, eredeti nagyítás 224x)

	Heidelberg	Szeged	Összes	p
Férfi	190	176	366	0.866
Nő	43	41	84	
Átlagéletkor (év)	60.13±8.86	57±9.68	58.6±9.38	0.001
Szöveti típus				
Laphámcarcinoma	105	96	201	0.741
Adenocarcinoma	87	79	166	
Nagysejtes carcinoma	34	31	65	
Kissejtes carcinoma	7	11	18	
Stádium				
I/A	28	29	57	0.521
I/B	90	73	163	
II/A	4	2	6	
II/B	43	44	87	
III/A	66	63	129	
III/B	2	3	5	
IV	0	3	3	
Túlélés				
5 éves túlélés (%)	42.3	37.5		0.279
Medián túlélés (hónap)	45.9	40		

44. táblázat. A mikrovaszkularizáltság vizsgálatában résztvevő malignus tüdő tumor miatt operált betegek adatai.

6.2. Eredmények

6.2.1. Morfometriai eredmények (45-46. táblázat)

6.2.1.1. N-status alapján

A vaszkularizációs paraméterek nem mutatnak egyértelmű összefüggést a különböző szintű nyirokcsomóáttétekkel. Az N0 daganatoknál a legkisebb érátmérő, az átlagos érkerület és érterület nagyobb, mint a hilusi vagy mediasztinális nyirokcsomó-metasztázisok esetén. A legkisebb érátmérő értékei minden nyirokcsomóstádiumban 18-19 μm körül vannak és

hasonlóan kicsi az eltérés az átlagos kerületnél, ahol a legnagyobb és legkisebb átlagos érték között mindössze 8 μm a különbség.

A relatív adatok (volumenfrakció, felületfrakció) az N2 metasztázisok esetén nagyobbak, mint a nyirokcsomó-negatív esetekben, bár ez a különbség mindössze 0.3% ill. 0.1%. Az N1 tumorok vaszkuláris jellemzői nemcsak az N2, de az N0 tumorokénál is kisebbek, kivéve a látóterenkénti érszámot.

Az N3 esetek adatai a kis elemszám miatt nem értékelhetők, a szignifikanciaszámítás során ezeket nem is vettük figyelembe. Az N0, N1 és N2 esetek – a fentiekben észlelt különbségek ellenére – nem mutatnak szignifikáns eltérést egymástól.

	N	Kötőszövet térfogata (%)	Felületfrakció (‰)	Volumenfrakció (%)
pN0	247	31.68±42.4	68.11±50.67	5.14±2.05
pN1	113	36.83±51.68	63.12±37.66	5.03±1.63
pN2	88	27.5±29.35	71.15±48.57	5.25±1.85
pN3	2	19±1.41	97.5±55.86	7.5±0.7
		p=0.3	P=0.465	p=0.731
pT1	70	28.57±35.81	58.21±34.5	5.14±2.25
pT2	276	33.41±45.25	72.25±52.44	5.25±1.92
pT3	100	31.63±41.09	60.62±38.33	4.79±1.58
pT4	4	15.25±2.99	83.5±27.23	7±1.63
		p=0.693	P=0.022	p=0.116
Szövet-típus				
Laphámcc.	201	32.96±42.81	67.62±43.51	5.2±1.68
Adenoc.	166	32.63±45.65	66.21±50.52	5.07±1.99
Nagysejtes cc.	65	28.78±39.77	68.56±49.75	5.12±2.34
Kissejtes cc.	18	29.56±22.58	76.27±51.15	5.33±2.22
		p=0.906	P=0.856	p=0.895

45. táblázat. A relatív vaszkularizációs jellemzők összefüggése a pT, pN klasszifikációval és a szövettani típussal

6.2.1.2. T-status alapján

A látóterenkénti érszám kivételével minden vizsgált adat a T2 tumoroknál nagyobb, mint a T1-es daganatoknál, de meghaladják a T3-as tumoroknál mért értékeket is. Az abszolút vaszkularizációs paramétereknél (legkisebb érátmérő, átlagos érkerület és terület, látóterenkénti érszám) az átlagértékek jobban eltérnek egymástól, mint a különböző N stádiumokban, de ez nem bizonyult szignifikánsnak.

A felület- és volumenfrakciónál jelentősebb az eltérés a csoportok között (1.4% ill. 0.4%), a felületfrakciónál ez a különbség szignifikáns lett ($p=0.022$)

A legerősebb vaszkularizációt a T4-es tumoroknál észleltük, de a többi csoporthoz viszonyított kis esetszám miatt ez inkább csak tájékoztató jellegű, és a szignifikanciaszámításnál – hasonlóan az N3-as esetekhez – ezt a csoportot kihagytuk. Az átlagos érkerület és terület a T4-es tumoroknál nem nagyobb, mint a kevésbé előrehaladott formáknál, de a látóterenként érszám, és ennek következtében az Sv és Vv jelentősen meghaladja az előbbi csoportok értékeit.

6.2.1.3. Szöveti típus alapján

A nem kissejtes carcinomákon belül az érmorfológiai paramétereket tekintve nem találtunk lényeges különbséget a különböző szöveti típusok között. A kissejtes carcinomás eseteknél a legtöbb paraméter (felület- és volumenfrakció, az átlagos érkerület és érfelület nagyobb, mint a nem kissejtes esetekben, de nem különbözik szignifikánsan az NSCLC esetektől.

	N	Legkisebb érátmérő (μm)	Átlagos érkerület (μm)	Átlagos érfelület (μm^2)	Érszám
pN0	247	19.44±8.43	113.57±44.32	1915.5±2518.38	52.75±21.63
pN1	113	17.87±6.19	105.38±32.66	1629.58±1315.5	55.46±23.29
pN2	88	18.22±7.03	111.47±41.74	1863.59±2142.21	56.64±25.44
pN3	2	19±16.97	107.5±82.73	1825.5±1918.38	101±69.29
		$p=0.143$	$P=0.224$	$p=0.497$	$p=0.311$
pT1	70	18.3±5.36	104.75±28.61	1457.98±931.26	55.65±25.99
pT2	276	19.3±8.46	114.69±45.8	2003.74±2528.37	54.32±22.99
pT3	100	17.67±6.7	105.62±37.36	1637.19±1468.76	52.71±20.28
pT4	4	20±9.02	108.75±40.24	1531±710.75	81.75±46.94
		$p=0.149$	$p=0.069$	$p=0.095$	$p=0.700$
Szöveti típus					
Laphámcc.	201	18.91±7.8	110.01±38.87	1765.61±1611.36	55.47±22.8
Adenocc.	166	18.59±7.78	110.33±45.12	1873.31±2799.48	53.81±23.46
Nagysejtes cc.	65	19.04±7.79	113.93±40.87	1869.06±1568.79	53.15±24.88
Kissejtes cc.	18	18.83±5.77	119.5±48.11	2088.22±2204.63	52.72±21.49
		$p=0.973$	$p=0.751$	$p=0.912$	$p=0.847$

46. táblázat. Az abszolút vaszkularizációs jellemzők összefüggése a pT, pN klasszifikációval és a szöveti típussal

6.2.2. Szintaktikai struktúra analízis eredményei

6.2.2.1. N-status alapján (47. táblázat)

Az előrehaladottabb N stádiumokban a sejtsűrűség fokozatosan emelkedik minden egyes távolságtartományban. Minden N stádiumban megfigyelhető, hogy a tumorsejtek sűrűsége fokozatosan emelkedik a különböző távolságtartományokban és a 40 és 60 μm közötti szakaszon éri el a legnagyobb értéket. Az erektől 80 μm -nél messzebb lévő területek a sejtsűrűség jelentősen nagyobb a közelebbi tartományokhoz képest. A morfometriai adatokhoz hasonlóan a kis elemszám miatt itt sem vettük figyelembe az N3, ill. a következő pontban a T4 eseteket.

	pN0	pN1	pN2	pN3	p
	N=247	N=113	N=88	N=2	
Sejtsűrűség < 20 μm	14.94 \pm 18.36	16.04 \pm 25.25	17.79 \pm 30.14	17.5 \pm 2.12	0.599
Sejtsűrűség 20-40 μm	17.66 \pm 32.93	18.45 \pm 32.07	21.4 \pm 40.28	22.5 \pm 2.12	0.680
Sejtsűrűség 40-60 μm	18.81 \pm 48.14	19.02 \pm 37.81	21.66 \pm 42.35	27 \pm 4.24	0.871
Sejtsűrűség 60-80 μm	14.87 \pm 44.77	15.58 \pm 40.26	15.78 \pm 29.35	22.5 \pm 6.36	0.979
Sejtsűrűség > 80 μm	45.76 \pm 12.79	46.03 \pm 12.03	44.15 \pm 12.77	29.5 \pm 6.36	0.516

47. táblázat. A mikroerek környezetében mért tumorsejtsűrűség (tumorsejt/ μm^2) összefüggése a pN klasszifikációval

6.2.2.2. T-status alapján (48. táblázat)

A tumorsejtek sűrűsége az érközeli területeken a T2 tumoroknál a legnagyobb, valamivel kisebb a T4 tumoroknál. A T1 és T3 tumoroknál a sejtsűrűség minden területen, de elsősorban a 20-40 μm ill. 40-60 μm -es területen lényegesen kisebb. Ezek az eredmények hasonló tendenciát mutatnak, mint a morfometriai paraméterek. Az érközeli területek közül itt is a 40 és 60 μm közötti területen legnagyobb a sejtsűrűség.

	pT1	pT2	pT3	pT4	p
	N=70	N=276	N=100	N=4	
Sejtsűrűség < 20 μm	13.3 \pm 6.75	17.52 \pm 28.74	12.7 \pm 3.6	16.5 \pm 7.32	0.120
Sejtsűrűség 20-40 μm	14.97 \pm 8.44	21.15 \pm 43.18	14.09 \pm 4.96	19.75 \pm 10.4	0.132
Sejtsűrűség 40-60 μm	15.11 \pm 10.22	22.54 \pm 56.2	13.9 \pm 6.04	21.25 \pm 12.63	0.171
Sejtsűrűség 60-80 μm	11.48 \pm 9.55	18.02 \pm 51.7	10.16 \pm 4.96	18 \pm 12.02	0.184
Sejtsűrűség > 80 μm	47.37 \pm 13.78	44.44 \pm 12.63	47.18 \pm 11.43	37 \pm 11.34	0.073

48. táblázat. A mikroerek környezetében mért tumorsejtsűrűség (tumorsejt/ μm^2) összefüggése a pT klasszifikációval

6.2.2.3. Szöveti típus alapján (49. táblázat)

A különböző szövettani típusok közül az adenocarcinomáknál mértük a legnagyobb sejtsűrűséget. A laphámcarcinomák és a nagysejtes carcinomák esetén a sejtsűrűség hasonló. A kissejtes tüdőrákoknál a sejtsűrűség minden távolságtartományon belül kisebb, mint a többi szövettani típusnál. Az NSCLC esetekben a legnagyobb sejtsűrűséget a 40 és 60 μm közötti területen figyeltük meg, míg a kissejtes carcinomáknál a sejtsűrűség a 20 és 40 μm közötti szakaszon a legnagyobb.

	Laphámcc.	Adenocc.	Nagysejtes cc.	Kissejtes cc.	p
	N=201	N=166	N=65	N=18	
Sejtsűrűség < 20 μm	15.40 \pm 21.15	17.04 \pm 28.97	14.52 \pm 9.12	13.05 \pm 2.88	0.599
Sejtsűrűség 20-40 μm	17.58 \pm 25.81	21.06 \pm 47.99	16.67 \pm 11.87	14.55 \pm 3.71	0.680
Sejtsűrűség 40-60 μm	17.98 \pm 29.91	22.71 \pm 64.8	17.09 \pm 13.72	14.38 \pm 4.46	0.871
Sejtsűrűség 60-80 μm	14.16 \pm 31.3	17.82 \pm 57.48	13.26 \pm 12.43	11.05 \pm 4.88	0.979
Sejtsűrűség > 80 μm	44.93 \pm 12.01	45.72 \pm 13.31	46.57 \pm 13.12	44.61 \pm 11.37	0.516

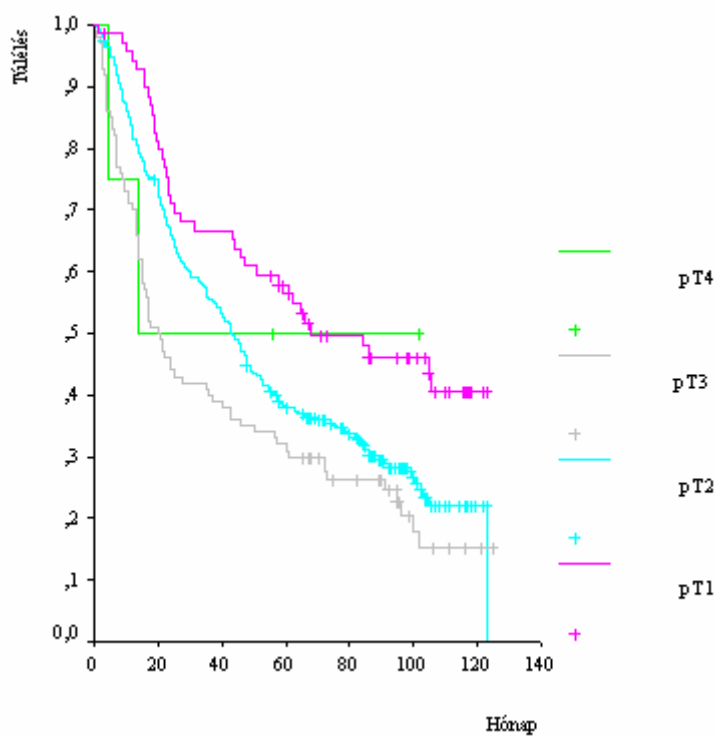
49. táblázat. A mikroerek környezetében mért tumorsejtsűrűség (tumorsejt/ μm^2) összefüggése a szövettani típusal

6.2.3. Túlélési eredmények

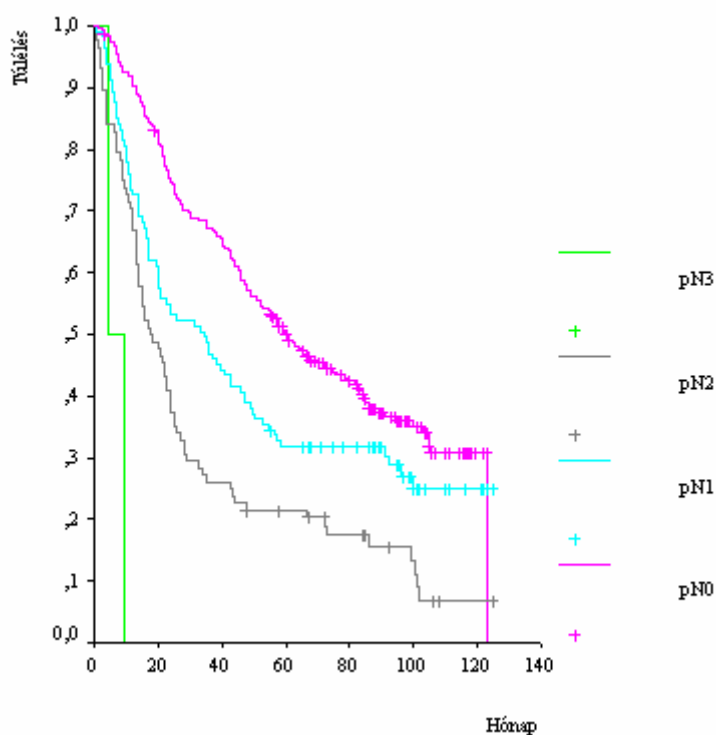
6.2.3.1. Egyváltozós túlélésanalízis

Az előrehaladottabb T stádiumokban szignifikánsan csökken a túlélés ($p=0.006$) (25. ábra). Még erősebben rontja a prognózist a nyirokcsomó-metasztázisok megjelenése ($p<0.0001$) (26. ábra).

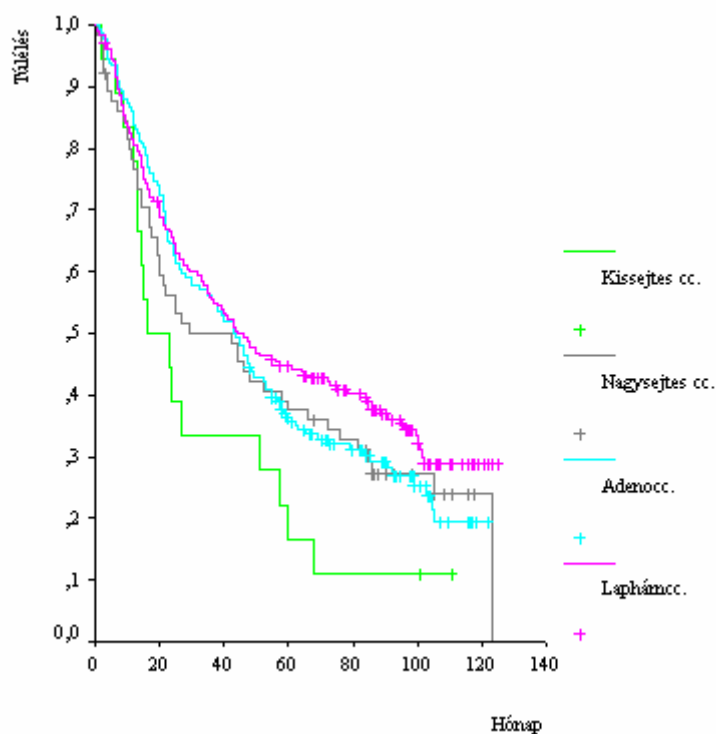
A szövettani típusok legjobb túlélést a laphámcarcinomás betegeknél láttunk, hasonló az adenocarcinoma és a nagysejtes carcinoma túlélése egymáshoz. A kissejtes carcinoma prognózisa rosszabb, de a szövettani típusok között nem találtunk eltérést ($p=0.069$) (27. ábra).



25. ábra. Radikális műtéten átesett tüdő tumoros betegek kumulatív túlélése a pT klasszifikáció alapján ($p=0.006$)



26. ábra. Radikális műtéten átesett tüdő tumoros betegek kumulatív túlélése a pN klasszifikáció alapján ($p<0.0001$)



27. ábra. Radikális műtéten átesett tüdő tumoros betegek kumulatív túlélése szövettani típus alapján ($p=0.069$)

6.2.3.2. Többváltozós túléléselemzés

Többváltozós elemzés során a TNM stádium, a tumorvolumen, a morfológiai paraméterek és a szintaktikai struktúraelemzés eredményeinek összefüggését vizsgáltuk a túléléssel. Az összes esetet figyelembe véve, a nyirokcsomó-metasztázisok megjelenése rontotta legjobban a prognózist ($p<0.001$). A túlélést erősen befolyásolta a szövettani típus ($p=0.002$). Az értől 20 μm -en belüli sejtek sűrűségének növekedése szignifikánsan csökkenti a túlélést. Ezzel szemben a 20 és 40 μm -en belül elhelyezkedő sejtek sűrűségének növekedése viszont jobb prognózissal jár. A morfológiai paraméterek nem befolyásolták szignifikánsan a túlélést és nem találtunk kapcsolatot a tumor térfogata és a túlélés között sem (50. táblázat).

Külön megvizsgáltuk a paramétereket a NSCLC csoportban, ahol szintén a nyirokcsomóáttétek jelentették a legerősebb prognosztikai faktort ($p<0.001$). Hasonlóan a fenti csoporthoz a 20 μm -en belüli, ill. a 20-40 μm közötti tumorsejtek arányának változása szignifikánsan befolyásolja a túlélést ($p=0.020$, ill. $p=0.049$). A szövettani típus a nem kissejtes csoporton belül kevésbé befolyásolja a prognózist, mint az egész beteganyagban ($p=0.013$) (51. táblázat).

	Halál relatív kockázata	p	95%-os konfidencia intervallum
Szövettan		0.002	
Laphámcc. vs. adenoc.	1.43	0.008	1.10-1.88
Laphámcc. vs. nagysejtes cc.	1.48	0.028	1.04-2.07
Laphámcc. vs. kissejtes cc.	2.51	0.001	1.45-4.34
pT		0.47	
T1 vs T2	1.38	0.088	0.95-1.99
T1 vs T3	1.75	0.014	1.12-2.72
pN		<0.001	
N0 vs N1	1.43	0.015	1.07-1.93
N0 vs N2	2.36	<0.001	1.74-3.20
Kötőszövet térfogata	1.00	0.642	0.99-1.00
Felületfrakció	1.00	0.956	0.99-1.00
Volumenfrakció	1.06	0.587	0.85-1.32
Legkisebb érátmérő	0.99	0.560	0.95-1.02
Átlagos érkerület	0.97	0.484	0.98-1.00
Átlagos érterület	1.00	0.305	1.00-1.00
Sejtsűrűség < 20 µm	1.05	0.020	1.01-1.09
Sejtsűrűség 20-40 µm	0.93	0.046	0.86-0.99
Sejtsűrűség 40-60 µm	1.05	0.108	0.99-1.10
Sejtsűrűség 60-80 µm	0.99	0.353	0.96-1.01
Sejtsűrűség > 80 µm	0.99	0.777	0.98-1.01
Érszám	0.99	0.308	0.97-1.00
Tumor térfogata	1.00	0.104	1.00-1.00

50. táblázat. Radikálisan operált tüdő tumoros betegek többváltozós túlélésvizsgálata mikrovaszkularizációs jellemzők bevonásával

	Halál relatív kockázata	p	95%-os konfidencia intervallum
Szövettan		0.013	
Laphámcc. vs. adenoc.	1.43	0.008	1.10-1.88
Laphámcc. vs. nagysejtes cc.	1.47	0.026	1.05-2.08
pT		0.079	
T1 vs T2	1.36	0.117	0.93-1.99
T1 vs T3	1.69	0.025	1.07-2.69
pN		<0.001	
N0 vs N1	1.51	0.007	1.12-2.04
N0 vs N2	2.36	<0.001	1.73-3.23
Kötőszövet térfogata	1.00	0.569	0.99-1.00
Felületfrakció	0.99	0.751	0.99-1.00
Volumenfrakció	1.07	0.551	0.86-1.34
Legkisebb érátmérő	1.00	0.852	0.96-1.04
Átlagos érkerület	0.99	0.411	0.98-1.00
Átlagos érterület	1.00	0.237	1.00-1.00
Sejtsűrűség < 20 µm	1.05	0.023	1.01-1.09
Sejtsűrűség 20-40 µm	0.93	0.049	0.87-1.00
Sejtsűrűség 40-60 µm	1.05	0.103	0.99-1.10
Sejtsűrűség 60-80 µm	0.99	0.321	0.96-1.01
Sejtsűrűség > 80 µm	0.99	0.885	0.98-1.01
Érszám	0.99	0.301	0.98-1.01
Tumor térfogata	1.00	0.114	1.00-1.00

51. táblázat. Radikálisan operált nem kissejtes tüdő tumoros betegek többváltozós túlélésvizsgálata mikrovaskularizációs jellemzők bevonásával

6.2.4. Összefüggés a 20 µm-en belüli és 20-40 µm közötti tumorsejtsűrűség között

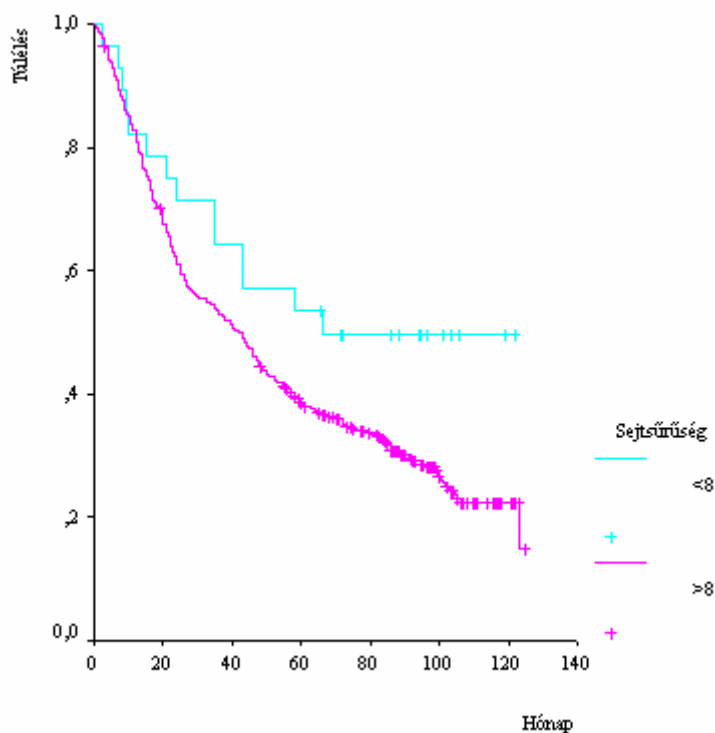
Az összes beteg adatait figyelembe véve, a 20 µm-en belüli és 20-40 µm közötti tumorsejtsűrűség igen erős pozitív korrelációt mutat, tehát a 20 µm-en belüli sejtsűrűség emelkedése együtt jár a következő terület sejtsűrűségének növekedésével. Hasonlóan szoros kapcsolat mutatható ki a nem kissejtes csoporton belül (52. táblázat).

	r	p
Egész beteganyag	0.963	<0.001
NSCLC	0.962	<0.001

52. táblázat. A 20 μm -en belüli és 20-40 μm közötti tumorsejtsűrűség korrelációja az egész beteganyagban és a nem kissejtes tüdőrákos betegeknél

6.2.5. A mikrovaszkularizációs paraméterek felhasználása a tüdőrák prognózisának meghatározásában

Ha a tumorsejtek sűrűsége nem haladja meg a 8 sejt/ μm^2 értéket az erektől mért 0-20 μm területen belül, akkor a túlélés szignifikánsan jobb, mint az ennél nagyobb sejtsűrűség esetén ($p=0.048$)(28. ábra). A 20 és 40 μm közötti területén mért sejtdenzitás esetén hasonló „cut-off” pont meghatározása sikertelen volt.



28. ábra. Radikálisan operált tüdő tumoros betegek túlélése a mikroerek 20 μm -en belüli környezetének tumorsejtsűrűsége alapján ($p=0.048$)

6.3. Megbeszélés

A tumorok növekedéséhez megfelelő tápanyag és oxigénellátásra van szükségük. Az ehhez szükséges erek lehetnek a gazdaszervezet saját erei és lehetnek a tumorsejtek által termelt angiogenetikus faktorok hatására képződött új erek, amelyek a kapillárisok és a venulák endothelsejtjeinek növekedéséből keletkeznek (89). A folyamatban nem vesznek részt az arteriák, arteriolák és a vénák. Az endothel sejtszlopok egymással kapcsolatba lépve hurkokat formálnak, amelyekben lumen képződik, lehetővé téve a véráramlást. A tumorsejtek hatására a proliferáló kapillárisok bazális membránja sérül, fragmentálódik, és így lehetővé válik, hogy a migráló tumorsejtek a legkisebb ellenállás irányába vándorolva bejussanak a vérkeringésbe (87).

Vizsgálatainkban a morfológiai mérések és szintaktikai struktúraanalízis eredményeit hasonlítottuk össze a klasszikus prognosztikai faktorok (pT, pN, szövettan) egyes csoportjai között, valamint összefüggést kerestünk vaszkularizációt jellemző értékek és a túlélés között. Célunk az volt, hogy olyan paramétereket találjunk, amelyek a hagyományos prognosztikai tényezők mellett a betegség kimenetelének pontosabb meghatározásában, ezáltal a multimodális kezelés tervezésében segítenek. Ezek a jellemzők más paraméterekkel kombinálva részei lehetnek egy molekuláris substaging rendszernek (15).

Kísérleteink során VIII-as faktor ellenes antitesteket használtunk az érfestéshez. A CD34-el, ill. CD31-el történt festést több szerző érzékenyebbnek tartja a mikroerek detektálásában különböző tumoroknál (98, 99, 104, 132), de *Duarte* szerint a CD31 I. stádiumú NSCLC esetén nem korrelál a túléléssel, míg a VIII faktor festése igen (133). *Toi* vizsgálatai szerint a VIII-faktor ellenes antitesttel végzett festés szorosabban korrelál a túléléssel, mint a CD31-el végzett vizsgálat (97). *Meert* és *mtsai* metaanalízissel vizsgálták, hogy tüdőráknál a megfestett mikroerek száma (MVC) befolyásolja-e a túlélést. Összesen 32 vizsgálatot feldolgozva arra a következtetésre jutottak, hogy a magasabb MVC rosszabb prognózist jelent mindhárom lehetséges markerrel történő festés esetén (95).

Korábbi közleményünkben ugyanezt a beteganyagot dolgoztuk fel CD34-el történt immunhisztokémiai festést követően és a kapott eredmények nem különböznek egymástól lényegesen (134). A VIII-as faktor ellenes ellenanyaggal történő festés során a VIII-as faktor feltárása tripszines előemésztéssel (demaszkirozás) történt. Az irodalomban jelzett közlemények nem jelzik, hogy saját metodikájukban végeztek-e antigén demaszkirozást és ez is magyarázhatja a VIII-faktor ellenes antitestekkel történő festődés elégtelenségét.

Az ereket olyan struktúráként definiáltuk, amelyek pozitívan festődtek a VIII faktor ellenes antitestekkel. Nem vizsgáltuk, hogy a tumoros területen található érstruktúrák az angiogenezis során képződött új erek vagy a normál tüdőszövetben már korábban is meglévő, de a daganat által körbevett erek. A mikrovaszkularizáltság vizsgálata során szükségünk van kvantitatív jellemzőkre, amelyek a vaszkularizáltság fokáról tájékoztatnak. A leggyakrabban használt

adat a látóterenkénti mikroérszám. Több közleményben a mikroérszám növekedése negatív prognosztikai faktor tüdőrákban (15, 95). Ugyanakkor *Mattern* és mtsai az tapasztalták 87 laphámcarcinomás eset feldolgozása során, hogy a túlélés és a mikroerek száma között nincs kapcsolat (135). A többváltozós elemzés során mi sem tudtuk bizonyítani a túlélés és a mikroerek számának kapcsolatát sem az egész beteganyagban, sem a nem kissejtes tüdőtumoros csoporton belül.

Vizsgálataink során ezért az érszám mellett több morfometriai paramétert mértünk: az abszolút vaszkuláris jellemzők közül a legkisebb érátmérőt, átlagos érkerületet, átlagos érfeületet, a sztereológiai adatok közül pedig a mikroerek felületének, ill. térfogatának a tumor nagyságához való arányát (Sv és Vv).

A tumorok progressziójában és metasztatizálódásában az angiogenezis csak az egyik tényező. Bizonyos enzimek (kollagenáz, mátrix metalloproteinázok) fokozott termelésének hatására a tumorsejteket körülvevő stroma dezintegrálódik és a daganatsejtek inváziója lehetségessé válik. Az angiogenezis során képződött venulák, valamint a nyirokerek vékony falának kicsi az ellenállóképesége, ezért a daganatsejtek könnyen bekerülhetnek az ér lumenébe és ezáltal a szisztémás keringésbe (86, 87).

A fentiekből az is következik, hogy nemcsak a mikroerek száma befolyásolhatja a tumorok terjedését, hanem az intercelluláris kapcsolatok dezorganizációja és a tumorsejtek migrációja is. Ennek a folyamatnak a jellemzésére használjuk a mikroerek közelében elhelyezkedő tumorsejtek sűrűségének meghatározását. *Kayser* és mtsai több közleményben foglalkoztak azzal a kérdéssel, hogy a tumorsejtek térbeli elhelyezkedése és más sejtekhez ill. szöveti struktúrákhoz való távolsága hogyan változik a különböző szövettani típusú tüdődaganatokban és milyen összefüggést mutat a túléléssel (20, 136, 137). Szintaktikai struktúraanalízis során kimutatták, hogy az S-fázisban lévő tumorsejtek aránya fokozatosan emelkedik a legközelebbi szomszédos értől mért távolság csökkenésével (93). CD34 antitesttel végzett festés után a legközelebbi értől mért 20 μm -es távolságon belül elhelyezkedő tumorsejtek sűrűségét meghatározva azt tapasztaltuk, hogy a sejtsűrűség emelkedése szignifikánsan csökkenti a túlélést (134).

A T statusnál azt tapasztaltuk, hogy a T2 tumorok vaszkularizáltabbak, mint a T1-es daganatok, és a T4-es tumorok érellátása is jobban fejlett a T3-as tumorokénál. Érdekes, hogy a T2-es tumorok vaszkularizáltsága nagyobb, mint T3 esetén. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagyni, hogy főleg a T3 esetén a besorolás alapvetően nem a tumor méretétől, hanem a tumor elhelyezkedésétől függ. További vizsgálatot igényelne annak eldöntése, hogy az "invazív" T3 formák (mellkasfal, pericardium, rekeszinfiltráció) vaszkularizáltsága jobb-e, mint a lokalizáció alapján (bifurcatiót 2 cm-nél jobban megközelítő) T3-nak minősülő esetek. A T2 eseteknél a Sv értéke szignifikánsan nagyobb, mint a T1 és T3 stádiumokban. A

látóterenként érszám hasonló mindhárom csoportban, viszont az átlagos érkerület és érterület kb. 10%-kal nagyobb T2-es tumorok esetén. Úgy tűnik, hogy a Sv szignifikáns eltéréseért elsősorban a nagyobb érkerület (és következményesen a nagyobb érterület) a felelős. A T4 tumorokat a kis esetszám miatt a szignifikanciaszámításoknál nem vettük figyelembe. Az adatokból annyi látható, hogy a Vv és Sv értéke jelentősen meghaladja a többi csoportét. Mivel az abszolút paraméterek nem különböznek a többi csoportétól, ennek okát egyértelműen a területegységre eső erek számának növekedésében látjuk.

A tumorsejtek sűrűsége a legközelebbi szomszédos erek környezetében hasonló tendenciát mutat, mint a morfometriai paraméterek. Minden távolságtartományban a T2 és T4 tumoroknál legmagasabb a sejtsűrűség. Az angiogenetikus folyamat során a meglévő erek bazális membránját a tumorsejtekből felszabaduló proteolitikus enzimek (mátrix metalloproteináz (138), plazminogen aktivátorok (139)) bontják le. A proteolízis során az extracelluláris mátrixból angiogenetikus faktorok szabadulnak fel (140), ill. bizonyos angiogenetikus anyagok aktiválják az urokináz típusú plasminogen aktivátort (141). Feltehetőleg a nagyobb sejtsűrűség miatt az angiogenetikus és proteolitikus anyagok nagyobb koncentrációban szabadulnak fel és ez vezethet fokozott vaszkularizációhoz.

A nagyobb tumoroknál a vaszkularizáltság nem egyenletes a tumoron belül, ezért egy-egy rész vizsgálata egy nagyobb tumoron belül nem ad mindig megfelelő képet a tumor tényleges vérellátásáról. *Harpole* vizsgálatai szerint a tumor perifériás (ép tüdőhöz közeli) területein az érsűrűség szoros összefüggést mutat a legvaszkularizáltabb területek érsűrűségével, míg a centrális területeken a gyakori nekrozisok miatt indifferens eredményeket kaptak (15).

A nyirokcsomó-metasztázisok kialakulásában nem tudtuk bizonyítani a fokozott mikrovaszkularizáció szerepét. Az abszolút paraméterek az N0 nyirokcsomóstátusz esetén voltak a legnagyobbak, csak az alacsonyabb látóterenkénti érszám miatt nincs a sztereológiai adatokban hasonló különbség. A Sv és Vv az N1 státustól felfelé fokozatosan emelkedik, de ez a különbség nem szignifikáns, bár tendenciájában arra utal, hogy az előrehaladottabb nyirokcsomó-metasztázisok esetén nagyobb lehet a vaszkularizáltság. Ugrásszerű emelkedés csak az N2 és N3 stádiumok között figyelhető meg, de ezt a különbséget az N3 esetek kis száma miatt fenntartással kell kezelni. Az erősebb mikrovaszkularizáltság és a nyirokcsomó-metasztázisok közötti összefüggést elsősorban emlőcarcinománál írták le (98, 143), más tumoroknál (többek között tüdőtumornál is) a mikroérszám és a lymphogen metasztázisok közötti kapcsolatot a legtöbb szerző nem tudta kimutatni (96, 100, 102), bár *Slodkowska* vizsgálataiban szoros összefüggést mutatott ki a nyirokcsomó státusz és a vaszkularizáltság között adenocarcinomáknál (107).

A legközelebbi szomszédos értől számított 20 μm -en belül elhelyezkedő tumorsejtek sűrűsége fokozatos emelkedést mutat a nyirokcsomó-metasztázisoknak megfelelően, de ez a különbség

minden távolságtartományban minimális. Eredményeink alapján úgy véljük, hogy a tüdőtumrok mikrovaszkularizációjának növekedése nem befolyásolja a daganat lymphogen metasztatizáló képességét.

A kissejtes tüdőcarcinomás esetek a többi szövettani típushoz a morfometriai paraméterek alapján fokozott vaszkularizáltságot mutattak. A kissejtes carcinoma biológiai viselkedését figyelembe véve – gyors haematogen metasztatizálódás – ez az eredmény nem meglepő. Elsősorban a felületfrakció átlagos értéke haladja meg több, mint 10%-kal a többi szövettani csoport hasonló eredményét. Magasabb a V_v , valamint az érkerület és érterület átlagos értéke is. Mivel a látóterenkénti érszám kisebb, mint a nem kissejtes esetekben, a nagyobb S_v és V_v érték egyértelműen a nagyobb méretű ereknek köszönhető. Az átlagos sejtsűrűség az érközeli területen kisebb, mint a nem kissejtes carcinomáknál. A különbségek nem szignifikánsak a kissejtes és nem kissejtes csoport között. Ez is magyarázhatja, hogy ezekben a kissejtes esetekben a tumor korai stádiumú, operábilis folyamat volt, ahol az 5 éves túlélés meghaladja a 20%-t. A NSCLC csoporton belül nem találtunk különbséget és ez az eredményünk megegyezik több szerző megfigyelésével (15, 96).

Egyváltozós túlélési vizsgálatok során szignifikáns különbséget találtunk a különböző T és N stádiumok között. Ezek az eredmények megfelelnek számos korábbi vizsgálat adatainak (144, 145, 146). A különböző szövettani típusok esetén a túlélésbeli különbség nem bizonyult statisztikailag jelentősnek. Többváltozós analízis során a nyirokcsomó-metasztázisok megjelenésével mutatta a legszorosabb összefüggést a túlélés ($p < 0.001$). Ezenkívül a szövettani típusnak volt szignifikáns összefüggése a túléléssel.

A vaszkularizációs paraméterek közül a legközelebbi szomszédos értől 20 μm -en belül elhelyezkedő tumorsejtek sűrűségének emelkedése rosszabb túléléssel jár. Ezek az eredmények megegyeznek a CD34 ellenes festéssel kapott adatainkkal (134). Mint korábban már említettük, *Kayser* és *mtsai* azt tapasztalták, hogy a tumorközeli erektől mért 20 μm -es területen belül a proliferáló sejtek aránya nagyobb, mint az értől távolabbi területen. *Kirkali* vesecarcinománál bizonyította a kapcsolatot az angiogenezis és a proliferációs ráta között (106). Ezek az eredmények alátámasztják azt az elképzelésünket, hogy az angiogenezis, a tumorsejtek migrációja és proliferációja együtt befolyásolják a daganatok terjedését és ezáltal a prognózist. Ez magyarázhatja azt is, hogy az önmagában csak a mikrovaszkularizációt jellemző morfometriai paraméterek közül egyik sem mutatott szignifikáns kapcsolatot a túléléssel. A 20 és 40 μm között elhelyezkedő sejtek sűrűsége viszont kedvező irányban befolyásolja a túlélést. Ezt a tényt nem lehet azzal megmagyarázni, hogy a kedvezőbb prognózis esetén a daganatsejtek távolabb vannak az erektől. A két paraméter között szignifikáns pozitív korreláció van, tehát minél nagyobb a sejtsűrűség 20 μm -en belül, annál nagyobb a 20 és 40 μm közötti területen is.

A NSCLC csoportban a többváltozós analízis ugyanúgy a nyirokcsomó-metasztázisok, a tumorvolumen, szövettani típus, valamint a 0–20 és 20-40 μm között lévő tumorsejtek sűrűsége mutatott összefüggést a túléléssel. A szövettani típusnak azonban gyengébb volt a kapcsolata túléléssel, mint a sejtsűrűségnek.

Eredményeink alapján a vaszkularizáció mértéke gyenge kapcsolatot mutat a különböző tumorstádiumokkal, és általában az előrehaladottabb pN és pT stádiumok fokozott vaszkularizációval járnak, amelyek elsősorban Az Sv és Vv adatokban ill. a tumorsejtek sűrűségében észlelhető. A betegek túlélését legerősebben a nyirokcsomó-metasztázisok megjelenése befolyásolja, a vaszkuláris paraméterek közül az érhez közeli tumorsejtek sűrűsége befolyásolja kedvezőtlenül a betegek sorsát. Ha a daganatsejtek sűrűsége nem haladja meg a $8 \text{ sejt}/\mu\text{m}^2$ -t, a túlélés szignifikánsan magasabb és ez felhasználható a közvetlen prognózis meghatározásában.

7. ÖSSZEFOGLALÁS – ÚJ EREDMÉNYEK ÉS KÖVETKEZTETÉSEK

7.1. Kvalitatív immunhisztokémiai vizsgálatokkal bizonyítottuk, hogy a tüdőcarcinomasejtek galektin-1- expresszáló képessége és galektin-3-kötőképessége szignifikánsan rontja a radikálisan operált betegek prognózisát. A fenti galektinek expressziója és kötőkapacitása nem függ össze sem a T stádiummal, sem a nyirokcsomóáttétek megjelenésével. Több prognosztikai paraméter közül a galektin-3-kötőképesség és a galektin-3-expresszió többváltozós vizsgálat során független prognosztikai faktornak bizonyult. Mivel összefüggés nem mutatható ki a pTN klasszifikációval, feltételezhetően egyéb módon (a sejt-sejt, sejt-ECM kapcsolatok befolyásolásával) van szerepe a tumorprogresszióban. A kissejtes tüdőcarcinomáknál a pozitív reakciót adó tumorok aránya szignifikánsan kisebb, mint a nem kissejtes tüdőtumoros eseteknél. Véleményünk szerint a fenotípusban észlelt különbség összefügg a kissejtes tüdőrák eltérő biológiai viselkedésével.

7.2. A szöveti struktúra vizsgálatának (szintaktikai struktúraanalízis) eredményei nem mutatnak szignifikáns összefüggést sem a pT, sem a pN klasszifikációval. Több vizsgálati sorban tapasztaltuk, hogy az előrehaladottabb pT stádiumokban fokozatosan nő a tumorsejtek, valamint – külön megvizsgálva – a közepesen és intenzíven festődő sejtek közötti távolság, ugyanakkor ez az összefüggés statisztikailag nem jelentős. A pN változását a struktúraanalízis eredményei legtöbbször még tendenciájukban sem követik.

A differenciáltabb NSCLC típusokban (laphám- és adenocarcinoma) a tumorsejttávolságok kisebbek, a sejtklusterátmérők nagyobbak, mint a differenciálatlanabb nagysejtes carcinománál. Ezek az adatok arra utalnak, hogy a differenciálatlan tumoroknál a sejtek adhéziója csökken, a migráció fokozódik és ez a folyamat kvantitatívan is jellemezhető.

A tumorsejtklusterek átmérőjének növekedése kedvező prognosztikai faktornak bizonyult több vizsgálati sorban is, amelynek magyarázata az lehet, hogy ezekben az esetekben az intercelluláris kötődések még erősek és minimális a tumorsejtek migrációja.

4 paraméternél tudtunk közvetlen prognózis-meghatározásra is alkalmas kategóriákat felállítani. A galektin-3-kötő tumoroknál a nem festődő daganatsejtek közötti nagyobb átlagos távolság ($>27 \mu\text{m}$), a galektin-3-expresszáló daganatoknál az intenzíven festődő tumorsejtklusterek nagyobb átmérője ($>56 \mu\text{m}$), a hialuronsavkötő tumor esetén a nem festődő tumorsejtklusterek nagyobb átmérője ($>56 \mu\text{m}$), a kalcium mediálta hialuronsavkötő tumoroknál pedig az intenzíven festődő tumorsejtklusterek nagyobb átmérője ($>46 \mu\text{m}$) szignifikánsan jobb prognózissal jár.

7.3. A mikrovaszkularizáltság vizsgálata során a felületfrakció és a pT között találtunk szignifikáns összefüggést. Az egyéb morfometriai és szintaktikai struktúraanalízissel kapott jellemzők nem mutattak kapcsolatot a pTN klasszifikációval, ill. a szövettani típussal. A

mikroértől 20 μm -en belül, valamint a 20 és 40 μm között elhelyezkedő tumorsejtek sűrűsége független prognosztikai faktornak bizonyult. A 20 μm -en belül lévő daganatsejteknel 8 sejt/ μm^2 –nél kisebb sűrűség esetén a túlélés szignifikánsan javul. Ez a paraméter nemcsak a mikrovaszkularizáltság jellemzésére alkalmas, hanem tájékoztatást nyújt a sejtek migrációs képességéről is, ezáltal a progresszió kvantitatív jellemzése pontosabb lehet.

8. IRODALOM

1. Pataki G, Megyesi Á, Fehér I: A pulmonológiai intézmények 2002. évi epidemiológiai és működési adatai. p. 70. Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet (2003)
2. Kovács G: Prevenció: egy reális lehetőség a tüdőrák visszaszorítására. *Magyar Onkológia* 44:183-188 (2000)
3. Strausz J: A tüdődagaganatok diagnózisa. *Magyar Onkológia* 44:189-193 (2000)
4. Henschke CI, McCauley D, Yankelevitz DF et al: Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. *Lancet* 354:99 (1999)
5. Mountain CF: Revision in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 111:1710-1717 (1997)
6. Csekeő A: Változások a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) sebészi kezelésének algoritmusában. *Magyar Onkológia* 44:203-209 (2000)
7. Szőke T, Troján I, Furák J, Tiszlavicz L, Balogh Á: Intrapulmonalis metasztázisok prognosztikai jelentősége operált tüdőrákos esetekben. *Magyar Onkológia* 47:397-401 (2003)
8. Furák J, Troján I, Szőke T, Agócs L, Csekeő A, Kas J, Svastics E, Eller J, Tiszlavicz L: Lung cancer and its operable brain metastasis. Survival and staging problems. *Ann Thorac Surg* 79:241-247 (2005)
9. Gruenenwald DH, Andre F, Le Pechoux F, Girad P, Lamer C, Laplanche A, Tarayre M, Arriagada R, Le Chevalier T: Benefit of surgery after chemoradiotherapy in stage III/B (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 122:796-802 (2001)
10. Wada H, Yokomise H, Tanaka F, Hirata T, Fukose T, Bando T, Inui K, Ike O, Mizuno H, Hitomi S: Surgical treatment of small cell carcinoma of the lung: advantage of small cell carcinoma of the lung: advantage of preoperative chemotherapy. *Lung Cancer* 13:45-56 (1995)
11. Ostoros Gy: A tüdőrák és a mellhártya elsődleges rosszindulatú megbetegedéseinek diagnosztikája és kezelése – Irányelvek 2001. *Medicina Thoracalis* 54:4 Suppl. 2 (2001)
12. Szőke T, Troján I, Furák J, Tiszlavicz L: A sebészi kezelés eredményei és lehetőségei a tüdőrák terápiájában. *Magyar Sebészet* 57:325-331 (2004)
13. Yasumoto K, Osaki T, Watanabe Y, Kato H, Yoshimura T: Prognostic value of cytokeratin-positive cells in the bone marrow and lymph nodes of patients with resected nonsmall cell lung cancer: a multicenter prospective study. *Ann Thorac Surg* 76:194-202 (2003)
14. Moldvay J: Tumormarkerek és prognosztikai faktorok primer hörgőrákban. *Magyar Onkológia* 44:195-202 (2000)

15. Lau CL, Moore MB, Brooks KR, D'Amico TA, Harpole DHj. Molecular staging of lung and esophageal cancer. *In: The Surgical Clinics of North America. General Thoracic Surgery* W.B. Saunders Company, Philadelphia p.497-524. (2002)
16. Tímár J: A daganatos progresszió molekuláris mechanizmusa. *Magyar Onkológia* 48:3-11 (2004)
17. Kopper L: A daganatok növekedése és terjedése. *In: Kopper L, Jeney A: Onkológia. Medicina, Budapest* p.93-106 (2002)
18. Gabius HJ: Concepts of tumor lectinology. *Cancer Investigation* 15(5):454-464 (1997)
19. Gabius HJ, Kayser K, Gabius S: Protein-Zucker-Erkennung. *Naturwissenschaften* 82:533-543 (1995)
20. Gabius HJ: Animal lectins. *Eur J Biochem* 243:543-576 (1997)
21. Kayser K, Gabius HJ: Graph theory and the entropy concept in histochemistry. *Gustav Fischer, Stuttgart* (1997)
22. Takenaka Y, Fukumori T, Raz A. Galectin-3 and metastasis. *Glycoconj J* 19:543-549 (2004)
23. Grassadonia A, Tinari N, Iurisci I, Piccolo E, Cumashi A, Innominato P, D'Egidio M, Natoli C, Piantelli M, Iacobelli S. 90K (Mac-2 BP) and galectins in tumor progression and metastasis *Glycoconj J* 19:551-556 (2004)
24. Ochieng J, Furtak V, Lukyanov P. Extracellular function of galectin-3. *Glycoconj J* 19:527-535 (2004)
25. Hsu DK, Liu FT. Regulation of cellular homeostasis by galectins. *Glycoconj J* 19:507-515 (2004)
26. Moon BK, Lee YJ, Battle P, Jessup JM, Raz A, Kim HRC. Galectin-3 protects human breast carcinoma cells against nitric oxide-induced apoptosis. *Am J Pathol* 159:1055-1060 (2001)
27. Kayser K, Böhm G, Blum S, Beyer M, Zink S, André S, Gabius HJ. Glyco- and immunohistochemical refinement of the differential diagnosis between mesothelioma and metastatic carcinoma and survival analysis of patients. *J Pathol* 193:175-180 (2001)
28. Kayser K, Ziehms S, Kayser G, Andre S, Bovin NV, Song X, Kaltner H, Gabius HJ. Glycohistochemical properties of malignancies of lung and pleura. *Int J Oncol* 12:1189-1194 (1998)
29. Kuwabara I, Kuwabara Y, Yang RY, Schuler M, Green DR, Zuraw BL, Hsu DK, Liu FT. Galectin-7 (PIG1) exhibits pro-apoptotic function through JNK activation and mitochondrial cytochrome c release. *J Biol Chem* 277:3487-3497 (2002)

30. Hadari YR, Arbel-Goren R, Levy Y, Amsterdam A, Alon R, Zakut R, Zick Y. Galectin-8 binding to integrins inhibits cell cell adhesion and induced apoptosis. *J Cell Sci* 113:2385-2397 (2000)
31. Wada J, Ota K, Kumar A, Wallner EI, Kanwar YS. Developmental regulation, expression and apoptotic potential of galectin-9, a β -galaktoside binding lectin. *J Clin Invest* 99:2452-2461 (1997)
32. Saita N, Goto E, Yamamoto T, Cho I, Tsumori K, Kohrogi H, Maruo K, Ono T, Takeya M, Kashio Y, Nakamura K, Hirashima M. Assotiation of galectin-9 with eosinophil apoptosis. *Int Arch Allergy Immunol* 128:42-50 (2002)
33. Yang RY, Hsu DK, Yu L, Ni J, Liu FT. Cell cycle regulation by galectin-12, a new member of the galectin superfamily. *J Biol Chem* 276:20252-20260 (2001)
34. Hotta K, Funahashi T, Matsukawa Y, Takahashi M, Nishizawa H, Kishida K, Matsuda M, Kuriyama H, Kihara S, Nakamura T, Tochino Y, Bodkin NL, Hansen BC, Matsuzawa Y. galectin-12, an adipose-expressed galectin-like molecule possessing apoptosis-inducing activity. *J Biol Chem* 276:34089-34097 (2001)
35. Sanford GL, Harris-Hooker S. Stimulation of vascular cell proliferation by β -galactoside specific lectins. *FASEB J* 4:2912-2918 (1990)
36. Yamaoka K, Ingendoh A, Tsubuki S, Nagai Y, Sanai Y. Structural and functional characterisation of a novel tumor-derived rat galectin-1 having transforming growth factor (TGF) activity: The relationship between intramolecular disulfide bridges and TGF activity. *J Biochem (Tokyo)* 119:878-886 (1996)
37. Kopitz J, Von Reitzenstein C, Burchert M, Cantz M, Gabius HJ. Galectin-1 is a major receptor for ganglioside GM1, a product of the growtg-controlling activity of a cell surface ganglioside sialidase, on human neuroblastoma cells in culture. *J Biol Chem* 273:11205-11211 (1998)
38. Allione A, Wells V, Forni G, Malucci L, Novelli F. β -galaktoside-binding protein (β GBP) alters the cell cycle, up-regulates expression of the α - and β -chains of the IFN-gamma receptor, and triggers IFN-gamma-mediated apoptosis of activated human T lymphocytes. *J Immunol* 161:2114-2119 (1998)
39. Blaser C, Kaufmann M, Müller C, Zimmermann C, Wells V, Malucci L, Pircher H. β -galaktoside binding protein secreted by activated T cells inhibits antigen-induced proliferation of t cells. *Eur J Immunol* 28:2311-2319 (1998)
40. Yamaoka K, Mishima K, Nagashima Y, Asai A, Sanai Y, Kirino T. Expression of galectin-1 mRNA correlates with the malignant potential of human gliomas and expression of antisense galectin-1 inhibits the growth of 9 glioma cells. *J Neurosci Res* 59:722-730 (2000)

41. Perillo NL, Pace KE, Seilhamer JJ, Baum LG. Apoptosis of T cells mediated by galectin-1. *Nature* 378:736-739 (1995)
42. Wells V, Davies D, Malucci L. Cell cycle arrest and induction of apoptosis by beta galactoside binding protein (beta GBP) in human mammary cancer cells. A potential new approach to cancer control. *Eur J Cancer* 35:978-983 (1999)
43. Ellenhorst J, Nguyen T, Cooper DN, Estrov Y, Lotan D, Lotan R. Induction of differentiation and apoptosis in the prostate cancer cell line LNCaP by sodium butyrate and galectin-1. *Int J Oncol* 14:225-232 (1999)
44. Walzel H, Schulz U, Neels P, Brock J. Galectin-1, a natural ligand for the receptor -type protein phosphatase CD45. *Immunol Lett* 67:193-202 (1999)
45. Novelli F, Allione A, Wells V, Forni G, Malucci L. Negative cell cycle control of human T cells by beta-galactoside binding proteine (beta GBP): Induction of programmed cell death in leukaemic cells. *J Cell Physiol* 178:102-108 (1999)
46. Cooper DNW, Massa SM, Barondes SH. Endogenous muscle lectin inhibits myoblast adhesion to laminin. *J Cell Biol* 115:1437-1448 (1991)
47. Paz A, Haklai R, Elad-Sfadia G, Ballan E, Kloog Y. Galectin-1 binds oncogenic H-Ras to mediate Ras membrane anchorage and cell transformation *Oncogene* 20:7486-7493 (2001)
48. Inohara H, Akahani S, Raz A: galectin-3 stimulates cell proliferation. *Exp Cell Res* 245:294-302 (1998)
49. Sasaki S, Bao Q, Hughes RC. Galectin-3 modulates rat mesangial cell proliferation and matrix synthesis during experimental glomerulonephritis induced by anti-Thy 1.1 antibodies. *J Pathol* 187:481-489 (1999)
50. Nangia Makker P, Honjo Y, Sarvis R, Akahani S, Hogan V, Pienta KJ, Raz A. Galectin-3 induces endothelial cell morphogenesis an angiogenesis. *Am J Pathol* 156:899-909 (2000)
51. Krugluger W, Frigeri LG, Lucas T, Schmer M, Forster O, Liu FT, Boltz-Nitulescu G: Galectin-3 inhibits granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF)-driven rat bone marrow cell proliferation and GM-CSF-induced gene transcription. *Immunobiology* 197:97-109 (1997)
52. Honjo Y, Nangia-Makker P, Inohara H, Raz A. Down-regulation of galectin-3 supresses tumorigenicity of human breast carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 7:661-668 (2001)
53. Van den Brule FA, Bellahcene A, Jackers F, Liu FT, Sobel ME, Castonovo V. Antisense galectin-3 alters thymidine incorporation in human MDA-MB435 breast cancer cells *Int J Oncology* 11:261-264
54. Paron I, Scaloni A, Pines A, Bachi A, Liu FT, Puppini C, Pandolfi M, Ledda L, Di Loreto C, Dalmante G, Tell G. Nuclear localisation of galectin-3 in transformed thyroid cells: A role in transcriptional regulation. *Biochem Biophys Res Commun* 302:545-553 (2003)

55. Akahani S, Nangia-Makker P, Inohara H, Kim HR, Raz A. Galectin-3: a novel antiapoptotic molecule with a functional BH1 (NWGR) domain of Bcl-2 family. *Cancer Res* 1997;57:5272-5276
56. Yu F, Finley RL Jr, Raz A, Kim HR. Galectin-3 translocates the perinuclear membranes and inhibits cytochrome c release from the mitochondria. A role of synexin in galectin-3 translocation. *J Biol Chem* 277:15819-15827 (2002)
57. Yang RY, Hsu DK, Liu FT. Expression of galectin-3 modulates T cell growth and apoptosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 93:6737-6742 (1996)
58. Wu AM, Wu JH, Tsai MS, Kaltner H, Gabius HJ. Carbohydrate specificity of a galectin from chicken liver (CG-16). *Biochem J* 358:529-538 (2001)
59. Beyer EC, Barondes SH. Quantitation of two endogenous laktose-inhibitable lectins in embryonic and adult chicken tissues. *J Cell Biol.* 92:23-27 (1982)
60. Akimoto Y, Obinata A, Hirabayashi J, Sakura Y, Endo H, Kasai K, Hirano H. Secretion of endogenous 16-kDa β -galaktoside-binding lectin from vitamin A-prepared chick embryonic cultured skin. *Exp Cell Res* 205:251-260 (1993)
61. Lips KS, Kaltner H, Reuter G, Stierstorfer B, Sinowatz F, Gabius HJ. Correspondence of gradual developmental increases of expression of galectin reactive glycoconjugates with alterations of the total contents of the differentially regulated galectins in chicken intestine and liver as indication for overlapping functions. *Histol Histopathol* 14:143-760 (1999)
62. Matsutani E, Yamagata T. Chick endogenous lectin enhances chondrogenesis of cultured chick limb bud cells. *Dev. Biol.* 92:544-548 (1982)
63. Rabinovich, GA, Modesti NM, Castagna LF, Landa CA, Riera CM, Sotomayor CM. Specific inhibition of lymphocyte proliferation and induction of apoptosis by CLL-1, a β -galaktoside-binding lectin. *J Biochem* 122:365-373 (1997)
64. Schneller M, Andre S, Chak J, Kaltner H, Merkle H, Rademaker GJ, Haverkamp J, Thomas-Oetes JE, Lösch U, Gabius HJ. Differential binding of two chicken β -galaktoside-specific lectins to homologous lymphocyte subpopulation and evidence for inhibitor activity of the dimeric lectin on stimulated T-cells. *Cell Immunol.* 166:35-43 (1995)
65. Casu B. Structure and biological activity of heparin. *Adv Carbohydr Chem Biochem* 43:51-134 (1985)
66. Farach MC, Tang JP, Decker GL, Carson DD. Heparin/heparan sulfate is involved in attachment and spreading of mouse embryos *in vitro*. *Dev Biol* 123:401-410 (1987)
67. Kohnke-Godt B, Gabius HJ. Heparin-binding lectin from human placenta: further characterization of ligand binding and structural properties and its relationship to histones and heparin-binding growth factors. *Biochem* 30:55-65 (1991)
68. Rouslahti E: Proteoglycans in cell regulation. *J Biol Chem* 264:13369-13372 (1989)

69. Azizkhan RG, Azizkhan JC, Zetter BR, Folkman J. Mast cell heparin stimulates migration of capillary endothelial cells *in vivo*. *J Exp Med* 152:2828-2834 (1980)
70. Kohnke-Godt B, Gabius HJ. Heparin-binding lectin from human placenta: purification and partial molecular characterization and its relationship to basic fibroblast growth factors. *Biochem* 28:6531-6538 (1989)
71. Gabius HJ, Kohnke-Godt B, Leichsenring M, Bardosi A. Heparin binding lectin of human placenta as a tool for histochemical ligand localization and isolation. *J Histochem Cytochem* 39:1249-1256 (1991)
72. Machovich R. A kötőszövet és a hám struktúrfehérjéi. In: Ádám V, editor. *Orvosi biokémia*. Medicina, Budapest (2002)
73. Bartolazzi A, Peach R, Aruffo A, Stamenkovic I. Interaction between CD44 and hyaluronate is directly implicated in the regulation of tumor development. *J Exp Med* 180:53-66 (1994)
74. Zhang S, Chang MC, Zylka D, Turley S, Harrison R, Turley EA. The hyaluronan receptor RHAMM regulates extracellular-regulated kinase. *J Biol Chem* 273:11342-11348 (1998)
75. Banjeri S, Ni J, Wang SX, Clasper S, Su J, Tammi R, Jones M, Jackson DG. LYVE-1, a new homologue of the CD44 glycoprotein, is a lymph-specific receptor for hyaluronan. *J Cell Biol* 144:789-801 (1998)
76. Knudson CB, Knudson W. Hyaluronan-binding proteins in development, tissue homeostasis, and disease. *FASEB J* 7:1233-1244 (1993)
77. Böhm J, Niskanen L, Tammi R, Tammi M, Eskelinin M, Pirinen R, Hollmen S, Alhava E, Kosma VM. Hyaluronan expression in differentiated thyroid carcinoma. *J Pathol* 196:180-185 (2002)
78. Simpson MA, Wilson CM, McCarthy JB. Inhibition of prostate tumor cell hyaluronan synthesis impairs subcutaneous growth and vascularization in immunocompromised mice. *Am J Pathol* 161:849-857 (2002)
79. Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A, Sacchetti C, Di Gregorio C, Fante R, Zanghieri G, Melotti G, Gatta G. A clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. A population-based study. *Cancer* 69:626-635 (1992)
80. Pirinen R, Tammi RH, Tammi, Hirvikosi P, Parkkinen JJ, Johansson R, Böhm J, Hollmén S, Kosma VM. Prognostic value of hialuronan expression in non-small cell lung cancer: increased stromal expression indicates unfavorable outcome in patients with adenocarcinoma. *Int J Cancer* 95:12-17 (2001)
81. Toole BP, Hascall VC. Hyaluronan and tumor growth. *Am J Pathol* 161:745-747 (2002)

82. Yu Q, Toole BP, Stamenkovic I. Induction of apoptosis of metastatic mammary cell carcinoma cells in vivo by disruption of tumor cell surface CD44 function. *J Exp Med*. *186*:1985-1996 (1997)
83. Jacobson A, Rahmanian M, Rubin K, Heldin P. Expression of hyaluronan synthase 2 or hyaluronidase 1 differentially affect the growth rate of transplantable colon carcinoma cell tumors. *Int J Cancer* *102*:212-219 (2002)
84. Folkman J. What is the evidence that tumors are angiogenesis dependent? *J Natl Cancer Inst* *82*:4-6 (1990)
85. Marmé D. Tumorangiogenese: Molekulare Fakten und therapeutische Möglichkeiten. *Chirurg* *70*:7031-7035 (1999)
86. Fox SB, Gatter KC, Harris AL. Tumour angiogenesis. *J Pathol* *179*:232-237 (1996)
87. Herbst RS, Hidalgo M, Pierson AS, Holden SN, Bergen M, Eckhardt SG. Angiogenesis inhibitors in clinical development for lung cancer. *Semin Oncol* *29*(I,Suppl 4):66-77 (2002)
88. Döme B, Paku S, Tímár J. Angiogenesis és tüdőrák: terápiás lehetőségek. *Medicina Thoracalis* *57*:39-45 (2004)
89. Passalidou E, Trivella M, Singh N, Ferguson M, Hu J, Cesario A, Granone P, Nicholson AG, Goldstraw P, Ratcliffe C, Tetlow M, Leigh I, Harris AL, Gatter KC, Pezzela F. Vascular phenotype in angiogenic and non-angiogenic lung non-small cell carcinomas. *Br J Cancer* *86*:244-249 (2002)
90. Pezzela F, Pastorino U, Tagliabue E, Andreola A, Sozzi G, Gasparini G, Menard S, Gatter KC, Harris AL, Fox S, Buyse M, Pilotti S, Pierotti M, Rilke F. Non-small cell lung carcinoma tumour growth without neo angiogenesis. *Am J Pathol* *5*:1417-1423 (1997)
91. Offersen BV, Pfeiffer P, Hamilton-Dutoit S, Overgaard J. Patterns of angiogenesis in nonsmall-cell lung carcinoma. *Cancer* *91*:1500-1509 (2001)
92. Macchiarini P, Fontanini G, Hardin MJ, Squartini F, Angeletti CA. Relation of neovascularisation to metastasis of non-small-lung cancer. *Lancet* *340*:145-146 (1992)
93. Kayser K, Richter B, Stryciak R, Gabius HJ. Parameters derived from integrated nuclear fluorescence, syntactic structure analysis, and vascularization in human lung carcinomas. *Analytical Cellular Pathology* *15*:73-83 (1997)
94. Harpole DHJ, Richards WG, Herndon JE, Sugarbaker DJ. Angiogenesis and molecular biologic substaging in patients with stage I non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* *61*:1470-1476 (1996)
95. Meert A, Paesmans M, Martin B, Delmotte P, Berghmans T, Verdebout J, Lafitte J, Mascaux C, and Sculier J. The role of microvessel density on the survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Brit J Cancer* *87*:694-701 (2002).

96. Matsuyama K, Chiba Y, Sasaki M, Tanaka H, Muraoka R, Tanigawa N. Tumor angiogenesis as a prognostic marker in operable non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 65:1405-1409 (1998)
97. Toi M, Kashitani J, Tominaga T. Tumor angiogenesis is an independent prognostic indicator in primary breast carcinoma. *Int J Cancer* 55:371-374 (1993)
98. Horak ER, Leek R, Klenk N, LeJeune S, Smith K, Stuart N, Greenall M, Stepniowska K, Harris AL: Angiogenesis, assessed by platelet/endothelial cell adhesion molecule antibodies, as indicator of node metastases and survival in breast cancer. *Lancet* 340:1120-1124 (1992)
99. Weidner N, Carrol PR, Flax J, Blunenfeld W, Folkman J: Tumor angiogenesis correlates with metastasis in invasive prostate cancer. *Am J Pathol* 143:401-409 (1993)
100. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Shimomatsuya T, Hriuchi T, Muraoka R, Iki M: Extent of tumor vascularization correlates with prognosis and hematogenous metastasis in gastric carcinoma. *Cancer Research* 56:2671-2676 (1996)
101. Isozaki H, Fuji K, Nomura E, Mabuchi H, Hara H, Sako S, Nishiguchi, Ohtani M, Tenjo T, Nohara T, Tanigawa N. Prognostic value of tumor cell proliferation and intratumor microvessel density in advanced gastric cancer treated with curative surgery. *Int J Oncol* 13:255-259 (1998)
102. Tanigawa N, Amaya H, Matsumura M, Lu C, Kitaoka A, Matsuyama K, and Muraoka R. Tumor angiogenesis and mode of metastasis in patients with colorectal cancer. *Cancer Research* 57:1043-1046 (1997)
103. Sristava A, Laider P, Davies RP, Horgan K, Hughes LE. The prognostic significance of tumor vascularity in intermediate-thickness (0,76-4,0 mm thick) skin melanoma: a quantitative histological study. *Am J Pathol* 133:419-423 (1988)
104. Hollingsworth HC, Kohn EC, Steinberg SM, Rothenberg ML, Merino MJ. Tumor angiogenesis in advanced stage ovarian carcinoma. *Am J Pathol* 147(1):33-41 (1995)
105. Tomita M, Matsuzaki Y, Edagawa M, Maeda M, Shimizu T, Hara M, Onitsuka T: Correlation between tumor angiogenesis and invasiveness in thymic epithelial tumors. *J Thorac Cardivasc Surg* 124:493-498 (2002)
106. Kirkali Z, Yorukoglu K, Ozkara E, Kazimoglu H, Mungan U. Proliferative activity, angiogenesis and nuclear morphometry in renal carcinoma. *Int J Urol* 8:697-703 (2001)
107. Sklodowska J, Sikora J, Kobos J, Radamyski A, Kuca P. The clinicopathological assessment of proliferation, metastatic potential and angiogenesis of lung adenocarcinomas. *Elec J Pathol Histol* 2:962-973 (1996)
108. Lucchi M, Mussi A, Fontanini G, Faviana P, Ribechini A, Angeletti CA. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon. *Biotech Histochem* 77:1081-1087 (2002)
109. GIBLIN PJ. Graphs, Surfaces and Homology. Chapman & Hall, London (1977)

110. Andrásfai B. Gráfelmélet. JATE Bólyai Intézet, Szeged (1997)
111. Lu SY, Fu KS. A syntactic approach to texture analysis. *Comp Graphics Image Proc* 7:303-330 (1978)
112. Serra J. *Image Analysis and Mathematical Morphology*. Academic Press, London (1982)
113. Dussert C, Rasigni M, Palmari J, Rasigni G, Llebaria A, Marty F. Minimal spanning tree analysis of biological structures. *J Theor Biol.* 125(3):317-323 (1987)
114. Hoffmann R, Jain A. A test of randomness based on the minimal spanning tree. *Pattern Rec Lett* 175-180 (1983)
115. Zahn CT. Graph-theoretical methods for detecting and describing gestalt clusters. *IEEE Tran Comput C-20*:68-86 (1971)
116. André S, Kojima S, Yamazaki N, Fink C, Kaltner H, Kayser K, Gabius HJ. Galectins-1 and -3 and their ligands in tumor biology. *J Cancer Res Clin Oncol* 125:461-474 (1999)
117. Hassid S, Salmon I, Bovin NV, Kiss R, Gabius HJ, Danguy A. Histochemical detection of expression of binding sites for labelled hyaluronic acid and carrier-immobilized synthetic (histo-blood group trisaccharides) or biochemically purified (ganglioside GM1) glycoligands in nasal polyps and other human lesions including neoplasms. *Histol Histopathol* 11:985-992 (1996)
118. Ochieng J, Green B, Evans S, James O, Warfield P. Modulation of the biological function of galectin-3 by matrix-metalloproteinases. *Biochim Biophys Acta* 1379:97-106 (1998)
119. Chen WT. Critical appraisal of the use of matrix metalloproteinase inhibitors in cancer treatment. *Oncogene* 19:6642-6650 (2000)
120. Sheikoleslam-Zadeh R, Decaestecker C, Delbrouck C, Danguy A, Salmon I, Zick Y, Kaltner H, Hassid S, Gabius HJ, Choufani G. The levels of expression of galectin-3, but not of galectin-1 and galectin-8, correlate with apoptosis in human cholesteatomas. *Laryngoscope* 111:1042-1047 (2001)
121. Song YK, Billiar TR, Lee YJ. Role of galectin-3 in breast cancer metastasis: Involvement of nitric oxide. *Am J Pathol* 160:1069-1065 (2002)
122. Glinsky VV, Glinky GV, Rittenhouse-Olson K, Huflejt ME, Glinskii OV, Deutscher SL, Quinn TP. The role of Thomsen-Friedenreich antigen in adhesion of human breast and prostate cancer cells to the endothelium. *Cancer Res* 61:4851-4857 (2001)
123. Inufusa H, Nakamura M, Adachi T, Aga M, Kurimoti M, Nakatani Y, Wakano T, Miyake M, Okuno K, Shiozaki H, Yasutomi M. Role of galectin-3 in adenocarcinoma liver metastasis. *Int J Oncol* 19:913-919 (2001)

124. van den Brule, Califice S, Castronovo V. Expression of galectins in cancer: a critical review. *Glycoconj J* 19:537-542 (2004)
125. Honjo Y, Inohara H, Akahani S, Yoshii T, Takenaka Y, Yoshida J, Hattori K, Tomiyama Y, Raz A, Kubo T. Expression of cytoplasmic galectin-3 as prognostic marker in tongue carcinoma. *Clin Cancer Res* 6:4635-4640 (2000)
126. Choufani G, Nagy N, Saussez S, Marchant H, Bisschop P, Burchert M, Danguy A, Louryan S, Salmon I, Gabius HJ, Kiss R, Hassid S. The levels of galectin-1, galectin-3 and the Thomsen-Friedenreich antigen and their binding sites decrease as clinical aggressiveness increases in head and neck cancers. *Cancer* 86:2353-2363 (1999)
127. Rorive S, Belot N, Decaestecker C, Lefarnc F, Gordower L, Micik S, Maurage CA, Kaltner H, Ruchoux MM, Danguy A, Gabius HJ, Salmon I, Kiss R, Camby I. Galectin-1 is highly expressed in human gliomas with relevance for modulation of invasion of tumor astocytes into the brain parenchyma. *Glia* 33:241-255 (2001)
128. Rabinovich GA, Iglesias MM, Modesti NM, Castagna LF, Todel CW, Riera CM, Sotomayor CM. Activated rat macrophages produce a galectin-1-like protein that induces apoptosis of T cells: biochemical and functional characterization. *J Immunol* 160:4831-4840 (1998)
129. Buttery R, Monaghan H, Salter DM, Sethi T. Galectin-3: differential expression between small-cell and non-small-cell lung cancer. *Histopathology* 44:339-344 (2004)
130. Kayser K, Fitzner M, Bülzebruck H, Bosslet K, Drings P: TNM stage, immunohistology, syntactic structure analysis, and survival in patients with small cell anaplastic carcinoma of the lung. *J Cancer Res Clin Oncol* 113:473-480 (1987)
131. Tímár J: A daganatos progresszió molekuláris mechanizmusa. Krompechertől a DNS-chip-ig. *Magyar Onkológia* 48:3-11 (2004)
132. Martin L, Green B, Renshaw C, Lowe D, Rudland P, Leinster SJ, Winstainley J: Examining the technique of angiogenesis assessment in invasive breast cancer. *Br J Cancer* 76:1046-1054 (1997)
133. Duarte IG, Bufkin BL, Pennington MF, Gal AA, Cohen C, Kosinski AS, Mansour KA, Miller JI: Angiogenesis as predictor of survival after surgical resection for stage I non-small cell lung cancer. *J Thor Cardiovasc Surg* 115:652-659 (1998)
134. Kayser G, Baumhäkel J-D, Szöke T, Troján I, Riede U, Werner M, and Kayser K. Vascular diffusion density and survival of patients with primary lung carcinomas. *Virchows Arch* 442:462-467 (2003)
135. Mattern J, Koomägi R, Volm M. Biological characterization of subgroups of squamous cell lung carcinomas. *Clin Cancer Res* 5:1459-1463 (1999)

136. Kayser K, Berthold S, Eichhorn S, Kayser C, Ziehms, Gabius HJ. Application of attributed graphs in diagnostic pathology. *Anal Quant Cytol Histol* 18:286-292 (1997)
137. Kayser K, Gabius HJ. The application of thermodynamic principles to histochemical and morphometric tissue research: principles and practical outline with focus on the glycosciences. *Cell Tissue Res* 296:443-455 (1999)
138. Fischer C, Gilbertson BS, Powers EA, Petzold G, Poorman R, Michtchell MA. Interstitial collagenase is required for angiogenesis *in vitro*. *Dev Biol* 162:499-510 (1994)
139. Pepper M, Montessano R. Proteolytic balance and capillary morphogenesis. *Cell Diff Dev* 32:19-28 (1990)
140. Vlodaysky I, Korner G, Ishai MR, Bashkin P, Bar SR, Fuks Z. Extracellular matrix-resident growth factors and enzymes: possible involvement in tumour metastasis and angiogenesis. *Cancer Metastasis Rev* 9:203-226 (1990)
141. Montessano R, Pepper MS, Orci L. Paracrine induction of angiogenesis *in vitro* by Swiss 3T3 fibroblasts. *J Cell Sci* 106:1013-1024 (1993)
142. Pepper MS, Ferrara N, Orci L, Montessano R. Vascular endothelial growth factor (VEGF) induces plasminogen activators and plasminogen activator inhibitor-1 in microvascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 181:902-906 (1991)
143. Bosari S, Lee AKC, DeLellis RA, Wiley BD, Heatley GJ, Silvermann ML. Microvessel quantitation and prognosis in invasive breast carcinoma. *Hum Pathol* 23:755-761 (1992)
144. Kayser K, Altiner M, Dienemann H, Gabius H-J. Changes during the last decade in clinical parameters of operated lung carcinoma patients of a center for thoracic surgery and the prognostic significance of TNM, morphometric, cytometric and glycohistochemical properties. *Thorac Cardiovasc Surgeon* 45:196-199 (1997)
145. Naruke T, Goya T, Tsuchiya R, Suemasu K. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system *J Thorac Cardiovasc Surg.* 96:440-447 (1988)
146. Thomas P, Doddoli C, Thirion X, Ghez O, Payan-Defais MJ, Giudicelli R, Fuentes P. Stage I non-small cell lung cancer: a pragmatic approach to prognosis after complete resection. *Ann Thorac Surg* 73:1065-1070 (2002)

9. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Nemes Zoltán Professzor Úrnak** és **Dr. Horváth Ákos Tanár Úrnak**, hogy támogatták tudományos elképzeléseimet és lehetővé tették munkám elkészítését.

Köszönettel és hálával tartozom tanítómesteremnek, **Dr. Troján Imre Főorvos Úrnak**, hogy megtanított a mellkasebészet művelésére és személyes példájával mutatta meg, hogy munkánkban mindig keressük az újabb és jobb lehetőségeket. Köszönöm, hogy lehetőséget adott, hogy osztályán, az ő vezetésével végezhettem tudományos munkámat.

Hálásan köszönöm **Dr. Heinz Neef** és **Dr. Klaus Kayser Professzoroknak**, hogy lehetővé tették németországi tanulmányutamat. Az ott végzett kutatómunka közvetlen eredménye ez a doktori értekezés. Köszönöm, hogy azóta is figyelemmel kísérik és támogatják tevékenységemet, újabb és újabb munkára inspirálva engem.

Köszönöm **Dr. Balogh Ádám Professzor Úrnak**, korábbi, és **Dr. Lázár György Professzor Úrnak**, jelenlegi intézetvezetőmnek, hogy minden segítséget megadtak munkámhoz.

Köszönetemet szeretném kifejezni **Dr. Tiszlavicz László Tanár Úrnak** a hisztológiai vizsgálatok elvégzésében nyújtott segítségéért, valamint publikációim és disszertációm patológiai részét érintő tanácsaiért és észrevételeiért.

Köszönetet mondok munkatársamnak, **Dr. Furák József Adjunktus Úrnak**, a tanulmány létrejöttéhez nyújtott segítségéért.

Köszönöm feleségemnek és gyermekeimnek, hogy állandó támogatást és biztatást nyújtottak munkám során, még a nehéz időkben is. Türelmük és szeretetük nélkül ez a disszertáció nem készült volna el.

10. SAJÁT PUBLIKÁCIÓK

10.1. A disszertációban felhasznált saját közlemények

1. Kayser G., Baumhäkel JD., **Szöke T.**, Trojan I., Riede U., Werner M., Kayser K. Vascular diffusion density and survival of patients with primary lung carcinomas. *Virchows Arch* 442: 462-267 (2003) **IF: 2,357**
2. **Szöke T.**, Trojan I, Furák J, Tiszlavicz L, Balogh Á. Intrapulmonalis metastasisok prognosztikai jelentősége operált tüdőrákos esetekben. *Magyar Onkológia* 47:397-401 (2003)
3. **Szöke T.**, Trojan I, Furák J, Tiszlavicz L. A sebészi kezelés eredményei és lehetőségei a tüdőrák terápiájában. *Magyar Sebészet* 57:325-331 (2004)
4. Furak J, Trojan I, **Szöke T.**, Agócs L, Csekeő A, Kas J, Svastics E, Eller J, Tiszlavicz L. Lung Cancer and Its Operable Brain Metastasis: Survival Rate and Staging Problems. *Ann Thorac Surg* 79:241-247 (2005) **IF: 2,041**
5. **Szöke T.**, Kayser K, Baumhäkel JD, Trojan I, Furak J, Tiszlavicz L, Eller J, Boda K. Prognostic significance of microvascularization in cases of operated lung cancer *Eur J Cardiothorac Surg* (elfogadva) **IF: 1,465**
6. **Szöke T.**, Kayser K, Baumhäkel JD, Trojan I, Furak J, Tiszlavicz L, Horvath A, Szluha K, Gabius HJ, Andre S. Prognostic significance of endogenous adhesion/growth-regulatory lectins in lung cancer. *Oncology* (benyújtva)

10.2. A témával kapcsolatos, lektorált folyóiratban megjelent absztraktok

1. **Szöke Tamás**, Trojan Imre, Furák József, Csada Edit, Szalontai Klára, Martyin Péter, Tiszlavicz László. A kissejtes tüdőrák sebészi kezelésének eredményei. *Medicina Thoracalis Suppl.* P55 (2004)
2. **Szöke Tamás**, Kayser, Klaus, Baumhäkel, Jan-Dirk, Trojan Imre, Furák József, Tiszlavicz László, Gabius, Hans-Joachim. Lektinexpresszió és lektinkötő kapacitás kvalitatív jellemzői és prognosztikai jelentősége tüdőrákos esetekben. *Medicina Thoracalis Suppl.* P44 (2004)

3. **Szóke Tamás**, Kayser, Klaus, Baumhäkel, Jan-Dirk, Troján Imre, Furák József, Tizslavicz László. Microvascularizáltság mérése és prognosztikai jelentősége operált tüdőrák esetén. *Medicina Thoracalis Suppl.* P45 (2004)
4. **Szóke Tamás**, Troján Imre, Furák József, Csada Edit, Barna Katalin, Martyin Péter, Tizslavicz László. A sebészi kezelés lehetőségei és eredményei a tüdőrák gyógyításában. *Medicina Thoracalis Suppl.* P108 (2004)
5. Furák József, Troján Imre, **Szóke Tamás**, Höhn József, Kahán Zsuzsanna, Tizslavicz László, Barzó Pál, Balogh Ádám. Tüdőrák és agyi metastázisának sebészi kezelése. *Magyar Onkológia* 45:3 261 (2001)
6. **Szóke Tamás**, Troján Imre, Furák József, Höhn József. Intrapulmonalis metasztázisok prognosztikai jelentősége operált tüdőrákos esetekben. *Magyar Onkológia* 45; 3 308
7. **Szóke Tamás**, Troján Imre, Furák József, Tizslavicz László. Intrapulmonalis metasztázisok prognosztikai jelentősége operált tüdőrákos esetekben. *Medicina Thoracalis Suppl* 2 55: K29 (2002)

10.3. A témával kapcsolatban elhangzott előadások

1. **Szóke, T.**, Troján, I., Furák, J., Höhn, J. Prognostic significance of intrapulmonary metastases in operated lung cancer cases. EACTS/ESTS Joint Meeting, Lisszabon (2001)
2. **Szóke, T.**, Troján, I., Furák, J., Tizslavicz, L. Die prognostische Bedeutung der intrapulmonalen Metastasen bei Lungenkarzinom. 11. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Wiesbaden (2002)
3. **Szóke T.**, Baumhäkel, J-D., Kayser, K., Trojan, I., Furak, J., Tizslavicz, L., Gabius, H-J. Auswertung histologischer prognostischer Faktoren beim operierten nicht-keinzelligen Lungenkrebs. VIII. Bilaterales Deutsch-Ungarisches Symposium, Leipzig (2002)
4. **Szóke T.**, Baumhäkel, J-D., Kayser, K., Trojan, I., Furak, J., Tizslavicz, L., Gabius, H-J. Prognostic significance of lectins and lectin-binding capacity in patients with lung cancer. 10th European Conference on General Thoracic Surgery, Istambul (2002)

5. **Szóke,T.**, Baumhäkel, J.-D., Kayser, K., Troján, I., Furák, J., Tizslavicz, L., Gabius, H.-J. Die prognostische Rolle der Lektinen beim Lungenkarzinom. 12. Jahrestagung der Deutsche Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Schöntal (2003)
6. **Szóke,T.**, Baumhäkel, J.-D., Kayser, K., Troján, I., Furák, J., Tizslavicz, L. Microvascularization and survival in operated lung cancer patients. 2nd EACTS/ESTS Joint Meeting, Wien (2003)
7. **Szóke,T.**, Baumhäkel, J.-D., Kayser, K., Troján, I., Furák, J., Tizslavicz, L. Measurement and prognostic significance of microvascularization in cases of operated lung cancer patients. 10th International Thoracic Surgery Congress, Kecskemét (2004)
8. **Szóke,T.**, Baumhäkel, J.-D., Kayser, K., Troján, I., Furák, J., Tizslavicz, L. Prognostische Bedeutung der Angiogenese beim operierten Bronchialkarzinom. 13. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Thoraxchirurgie, Heidelberg (2004)

10.4. A munkában fel nem használt közlemények

1. **Szóke Tamás**, Horváth Örs Péter, Farkas Gyula, Tószegi Anna, Mágori Anikó. Gyomorcarcinoid operált esetei. Magyar Sebészet 46:75-80 (1993)
2. Bende János, Baltás Béla, Oláh Tibor, **Szóke Tamás**, Bajusz Huba. Programozott diagnosztikus relaparoscopia tartósan benthagyott porttal. Magyar Sebészet 46:245-250 (1993)
3. Furák József, Troján Imre, **Szóke Tamás**, Módok Szabolcs. Acut ellátást igénylő sternumtumor. Medicia Thoracalis 50:624-628 (1997)
4. Troján Imre, **Szóke Tamás**, Furák József. A videotorakoszkópia szerepe a jóindulatú mediastinalis térfoglaló folyamatok kezelésében. Magyar Sebészet 52:45 (1999)
5. Furák J, Troján I, **Szóke T.** Video-Assisted Thoracic Surgery (VATS) for the treatment of primary pneumothorax (ptx): early indications and "blind resection". Acta Chirurgica 38(2):151-154 (1999)

6. Furák J, Troján I, **Szőke T**, Tiszlavicz L, Morvay Z, Balogh Á. Surgical interventions for pulmonary tuberculosis: analysis of the indications and perioperative data of the therapeutic and diagnostic resections. *Eur J Cardiothorac Surg* 20:722-727 (2001) **IF: 1,676**
7. Furák J, Troján I, **Szőke T**, Tiszlavicz L, Morvay Z, Eller J, Balogh Á. Bronchioloalveolar lung cancer: occurrence, surgical treatment and survival. *Eur J Cardiothorac Surg* 23:818-824 (2003) **IF: 1,465**
8. Furák J., Troján I., **Szőke T.**, Tiszlavicz L., Morvay Z., Balogh Á. Bronchioloalveolaris tüdőrák előfordulása klinikai anyagunkban. *Magyar Onkológia* 47:349-353 (2003)
9. Furák József, Farkas Gyula, Troján Imre, **Szőke Tamás**, Tiszlavicz László. Hasnyálmirigy reszekció tüdőrák áttéte miatt. *Magyar Sebészet* 56:209-210 (2003)
10. Furák J., Szolnoky, J., Troján, I., Bogáts, G., **Szőke, T.** Combined off-pump coronary artery bypass and right upper lobectomy for lung cancer through median sternotomy. *Magyar Sebészet* 56:247-248 (2003)
11. Furák J., Troján I., **Szőke T.**, Tiszlavicz L., Boda K., Balogh Á., Róth E. A tüdő tuberkulotikus granulomájának szövettani és immunhisztokémiai szerkezet antituberkulotikummal kezelt és kezeletlen esetben. *Orv Hetilap* 143:1347-1353 (2003)