

**TAMSOL**<sup>®</sup>  
0,4 mg tamsulosin

Végre megtehetem!

Szubtípus-szelektív\*, alfa-receptorblokkoló gyógyszer a BPH kezelésében,  
amely újra lehetőséget ad egy felszabadult, örömteli, elégedett élethez.



RICHTER GEDEON RT.

1103 Budapest, Gyömrői út 19-21. Urológiai Program: 431 4394 Fax: 431 4449 www.richter.hu

**Tamsol 0,4 mg retard kapszula. Minőségi és mennyiségi összetétel:** 0,40 mg tamsulosin hidroklorid retard kapszulánként. **Terápiás javallatok:** Benignus prostata hyperplasia-val (BPH) kapcsolatos alsó húgyúti tünetek kezelése. **Adagolás és az alkalmazás módja:** Naponta 1 kapszula, amelyet minden nap azonos napszakban, étkezés után kell bevenni. A kapszulát egészben kell lenyelni, és nem szabad összetörni vagy szétrágni, mert ez befolyásolhatja az aktív hatóanyag elhúzódó kioldódását. **Ellenjavallatok:** A készítmény bármely összetevőjével szembeni túlérzékenység, Orthostatikus hypotonia az anamnézisben, súlyos májelégtelenség. **Mellékhatások:** szédülés, fejfájás, palpítatio, orthostatikus hypotonia, rhinitis, székrekedés, hasmenés, hányinger, hányás, kiütés, viszketés, urticaria, retrográd ejakuláció, asthenia, syncope, angiodéma, priapismus. 2005. április 1-től érvényes fogyasztói ár: 4061 Ft, **TB támogatás:** 2031 Ft, **beteg által térítendő díj:** 2030 Ft, OGY- engedélyszáma: 29831/40/2004. Az új közlőny megjelenésével az árak változhatnak. **További részletes információt az alkalmazási előírat tartalmaz!**

## KLINIKAI TANULMÁNYOK

Magyar Urológia, XVII. évfolyam, 2. szám (2005)

<sup>1</sup>Debreceni Egyetem OEC, Urológiai Klinika  
(igazgató: Prof. Dr. Tóth Csaba)

<sup>2</sup>Debreceni Egyetem OEC, Patológiai Intézet, Debrecen  
(igazgató: Prof. Dr. Nemes Zoltán)

### Vesesejtes karcinóma prognosztikai faktorai

Varga Attila dr.<sup>1</sup>, Kovács Judit dr.<sup>2</sup>

**ÖSSZEFOGLALÁS:** A szerzők a klasszikus világos sejtes típusú, szolid és cisztikus formájú vesesejtes karcinóma prognosztikai faktorait tekintik át. 85 beteg adatait elemezve megállapítják, hogy a véletlenül felfedezett, tünetmentes esetekben a jobban differenciált ( $G_1$ ,  $G_2$ ) daganatok fordultak elő, ezek prognózisa jobb. Sejtbiológiai markerek alkalmazásával igazolták, hogy a szolid típusú vesesejtes karcinómával szemben a cisztikus daganatok relatíve kedvezőbb lefolyást mutatnak, ezek proliferációs aktivitása mindig kisebb és differenciáltabb sejtekből épülnek fel. Vizsgálataik bizonyították, hogy a sejtproliferáció a tumor grádussal növekszik, a fokozott sejtproliferáció az anti-apoptotikus hatás, csökkent p53, illetve fokozott bcl-2 expresszió miatt következhet be. Szolid daganatok esetén, a daganatok progressziójában és metasztázis képződésében szerepet játszó sejtheadhéziós molekula, a CD44 expressziója a grádussal párhuzamosan növekszik, míg a cisztikus daganatok esetén szerepe magával a ciszta kialakulásával függ össze.

#### PROGNOSTIC FACTORS OF RENAL CELL CARCINOMA

**SUMMARY:** Authors reviewed the prognostic factors of both solid and cystic forms of classic clear cell renal cell carcinoma. Examining data of 85 patients it can be concluded, that in cases of tumors without symptoms and revealed by any chance mostly better differentiated ( $G_1$ ,  $G_2$ ) alterations were found, prognosis is better in these patients. It was justified with cell molecular markers, that against the solid form renal cell cancers, outcome of cystic tumors is relatively more favourable, proliferation activity of these latter tumors is always slower, and consist of more differentiated cells. It was proved, that cell proliferation grows with tumor grade, accelerated cell proliferation can happen because of antiapoptotic affect, lower p53 or increased bcl-2 expression. In solid tumors expression of a cell-adhesion molecule, called CD44 taking part in progression and metastasis development of tumors, increases parallelly with grade, while in cystic tumors its role is only in connection with the development of the cyst alone.

**KEYWORDS:** renal cell carcinoma, prognostic factors, cell-biologic markers

\*Jelenlegi munkahelye: Borsod-Abaúj-Zemplén Megyei Kórház, Patológiai Osztály, Miskolc

A vese hámeredetű daganatai a felnőttkori tumorok 3%-át adják és egyre növekvő tendenciát mutatnak. Férfiaknál kétszer gyakrabban fordul elő, az incidencia csúcsa 50–70 év közé esik. A daganatok harmada a felfedezés idején már metasztatizált, ugyanakkor a képalkotó diagnosztika fejlődésével 30%-uk ma már véletlenül, tünetmentesen kerül korai stádiumban felfedezésre. A vesesejtes rák számos prognosztikai tényezője jól ismert. A betegről függő tényezők: a tünetmentesség, súlycsökkenés, fokozott vérszűlyedés, anémia, hypercalcaemia, emelkedett alkalikus foszfatáz. A daganattól függő prognosztikai tényezők: több gócu daganat, áttétek, TNM-stádium, grádus, szövettani típus, biomolekuláris markerek értéke.

A tumorokat hisztológiai alcsoportokba osztályozhatjuk, amelyek különböző klinikai jellemvonásokkal és citogenetikai eltérésekkel jellemezhetők. A szövettani alcsoportok: a klasszikus világossejtes, a kromofób sejt, a papilláris és a gyűjtőcsatorna eredetű karcinóma. A világossejtes és a papilláris altípusok gyakran cisztikus megjelenésűek, ami 6–15%-os előfordulási gyakoriságot jelent (1). A vesesejtes karcinómák biológiai és klinikai viselkedése változó, lehetnek relatíve ártalmatlanok, de agresszív növekedési mód is jellemezheti. Bár a stádium és a grádus fontos tényezők a biológiai viselkedés megítélésében, egyéb laboratóriumi és patológiai tényezőknek is tulajdoníthatunk prognosztikai előrejelzést. A leggyakrabban alkalmazott markerek a proliferatív markerek, mint a Ki-67, az apoptotikus markerek, így a bcl-2, p53 és p21, az adhéziós markerek, tumor vaszkuláris markerek és a ploiditás meghatározása (2–8).

Jelen munkánkban különböző grádusú, klasszikus világossejtes karcinómás esetekben vizsgáltuk a betegség tüneteit, az alkalmazott terápiát és a markerek jelenlétét, figyelembe véve a daganatok cisztikus vagy szolid megjelenését. Arra voltunk kíváncsiak, hogy prognosztikai szempontból a két morfológiai típus különbözik-e, tekinthető-e a cisztikus daganatok kedvezőbb kimenetelűnek.

### Betegcsoport és módszer

2001 és 2003 között a Debreceni Egyetem Orvos- és Egészségtudományi Centrum Urológiai Klinikáján 119 vesesejtes karcinóma került eltávolításra, ezek közül 85 bizonyult klasszikus világossejtes típusnak. A továbbiakban a morfológiai vizsgálatokat csak ezen betegcsoportnál végeztük el.

A betegek 65%-a férfi (55 beteg) és 35%-a nő (30 beteg), átlagéletkoruk 58 év volt (26 és 84 év között). A megbetegedettek tüneteit értékelve (1. táblázat) azt találtuk, hogy a G<sub>1</sub>-G<sub>2</sub>-es tumoroknál fordult elő leggyakrabban a tünetmentesség, míg a G<sub>3</sub>-as daganatok felfedezéséhez valamely tünet vezetett. Saját betegcsoportunkban

1. táblázat: A betegség tünete

	G <sub>1</sub> (n=28)	G <sub>2</sub> (n=42)	G <sub>3</sub> (n=15)
Tünetmentes	11 (40%)	11 (26%)	2 (13%)
Más betegség tünete	2	10	2
Fogyás, gyengeség	3	4	2
Fájdalom	6	4	4
Láz	1	–	–
Hányinger, hányás	1	1	–
Haematuria	4	10	4
Nehézlézés, haemopt. (pulm. met.)	–	2	1

2. táblázat: A daganat TNM-stádiumai

	Tumor stádium					
	T <sub>1</sub>	T <sub>2</sub>	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	N <sub>1</sub>	M <sub>1</sub>
G <sub>1</sub> (n=28)	17	9	2	–	–	1
G <sub>2</sub> (n=42)	10	25	6	1	3	6
G <sub>3</sub> (n=15)	4	7	4	–	1	3

3. táblázat: Az alkalmazott terápiák

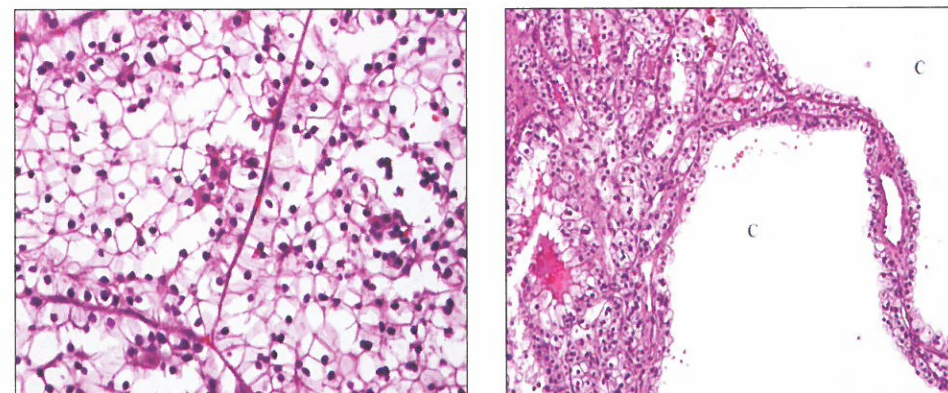
Műtétek	G <sub>1</sub>	G <sub>2</sub>	G <sub>3</sub>
Nephrectomia	23	38	15
Lap. nephrectomia	3	3	–
Reszekció	3	1	1
Kiegészítő terápia			
Interferon + Vinbl.	4	13	9

is a daganatok közel 30%-át fedeztük fel a korai, tünetmentes stádiumban. Az alacsonyabb grádushoz inkább alacsonyabb tumor stádiumok tartoznak, míg magasabb grádus esetén (G<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>) előrehaladottabb tumor stádiumot figyeltünk meg (2. táblázat). A betegség miatti kezelést a 3. táblázatban foglaltuk össze, jól látható, hogy a posztoperatív immuno-kemoterápiára is leggyakrabban a G<sub>2</sub>-G<sub>3</sub>-as tumorok esetén került sor.

A tumorok közel fele (46/85) bizonyult cisztikusnak makroszkóposan vagy szöveti vizsgálattal (1. ábra). G<sub>1</sub> stádiumú volt 28 (32,9%), G<sub>2</sub> stádiumú 42 (49,4%) és 3-as grádusba tartozott 15 (17,7%). A cisztikus daganatok 34,8%-a volt 1-es grádusú, G<sub>2</sub>-tumor 54% és G<sub>3</sub>-as grádusú csupán 10,2%. Az eltávolított daganatos vesék a DEOEC Patológiai Intézetében kerültek feldolgozásra. A kivágott szövet blokkokat formalinban fixáltuk és paraffinba ágyasztuk. A szokásos hematoxin- és eozinfestés mellett immunhisztokémiai reakciókat alkalmaztunk. Ehhez a metszeteket deparaffináltuk, majd endogén peroxidáz gátlást alkalmaztunk 5%-os hidrogén-peroxiddal. Antigénfeltáráshoz a metszeteket citrát pufferben (pH 6,0) túlnyomásos kuktában előkezeltük, majd az elsődleges antitesttel inkubáltuk. Ezt követően Avidin-Biotin-peroxidáz-Complex (ABC) hozzáadásával inkubáltuk a metszeteket, majd a reakciót Vector Red kromogénnel (DAKO) hívtuk elő.

A markerek kifejeződését szemi-quantitatív módon adtuk meg, azaz meghatároztuk a pozitívan festődő sejtek átlagos százalékát nagy nagyítású látótérben számolt 1000 sejt reakciója alapján. Statisztikai elemzést, korrelációt, regressziót, továbbá T-próbát és  $\chi^2$  próbát végeztünk az SPSS 11.5 software program segítségével (Windows).

1. ábra: G<sub>1</sub>-es típusú szolid és cisztikus vesesejtes rák szövettani képei



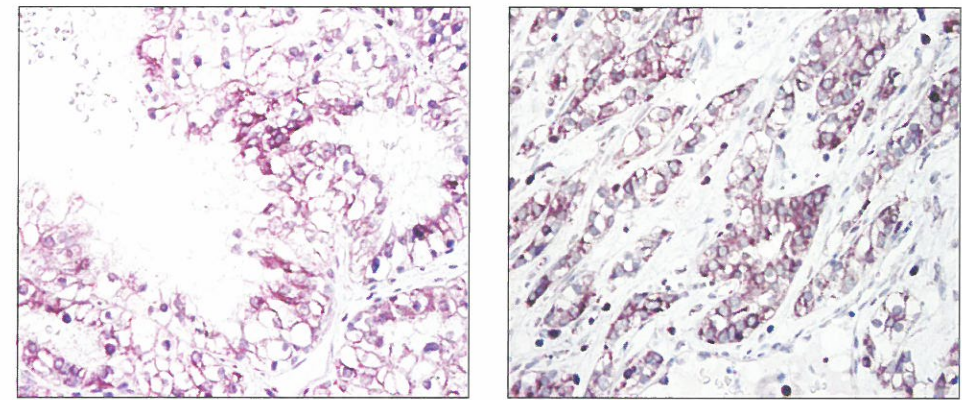
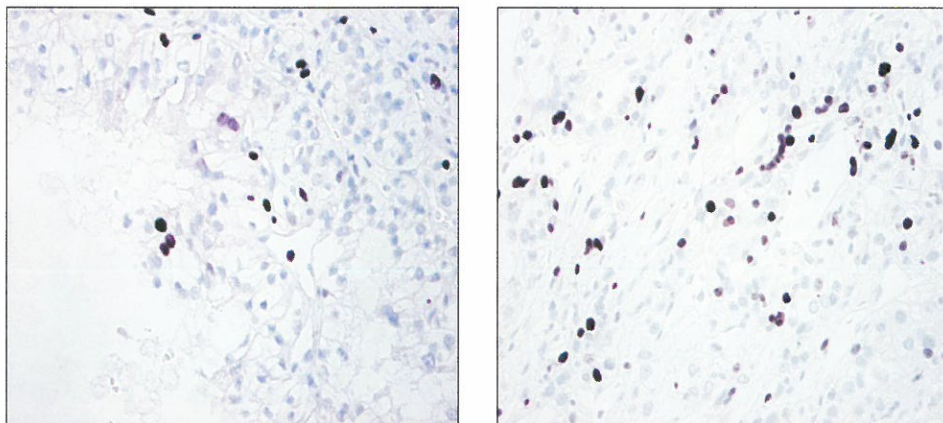
4. táblázat: A kezelés eredményei

	Eredmények		
	G <sub>1</sub> (n=28)	G <sub>2</sub> (n=42)	G <sub>3</sub> (n=15)
Követési idő	15–63 hó (á: 32 hó)	11–51 hó (á: 31 hó)	6–49 hó (á: 23 hó)
Halálozás	3	6	2

### Eredmények

A kezelések eredményeit a 4. táblázatban foglaltuk össze. A közel azonos követési idők mellett a leghosszabb átlagos túlélést a G<sub>1</sub>-es csoportban láttuk, ehhez közel hasonló a G<sub>2</sub>-es csoport átlagos túlélése, míg a G<sub>3</sub>-as csoportnál tapasztaltuk a leg-rövidebb átlagos túlélést. Az első és a második csoportban a betegek valamivel több, mint 10%-át veszítettük el, a G<sub>3</sub>-as csoportban viszont már a betegek negyede meghalt. A megfigyelés ideje alatt a klinikai eredményekben a cisztózus és a szolid daganatok között lényeges különbséget nem láttunk. A daganatos vesék patológiai feldolgozása során azt tapasztaltuk, hogy a sejtproliferációs marker MIB-1 (Ki-67) szignifikánsan kisebb százalékban volt megfigyelhető ( $p < 0,05$ ) a cisztikus tumorokban, függetlenül a tumor grádusától (2. ábra). A sejtciklus szabályozásában szereplő p27, retinoblastoma protein (Rb) és cyclin D1 közül az utóbbi nem szignifikánsan, de kisebb százalékban volt jelen a cisztikus tumor sejteiben. Ez azonban csak az 1-es grádusú tumorokra volt jellemző, a magasabb grádusokban ezen markerekben lényeges eltérés nem mutatkozott. Az apoptotikus hatású bcl-2 expressziójában szignifikáns különbséget nem tapasztaltunk a cisztikus és szolid daganatok között (3. ábra), ugyanakkor az anti-apoptotikus p53 és p21 a 2-es és 3-as grádusú cisztás vesesejtes karcinómában jelentősen, de nem szignifikánsan kisebb százalékban volt jelen. A tumorsejtek differenciáltságának mértékét jelző cerb-B2 és CD10 reakció a cisztikus daganatokban nagyobb százalékban fordult elő, a CD10 esetében szignifikánsan ( $p < 0,05$ ), de csak az 1-es és 2-es grádusú daganatokban. A CD44-reakció a cisztikus tumorok hámszejteiben közel azonos százalékban volt kimutatható minden

2. ábra: Perinukleáris bcl-2 pozitivitás szolid és cisztikus vesesejtes rák esetén



3. ábra: Perinukleáris bcl-2 pozitivitás szolid és cisztikus vesesejtes rák esetén

grádusban. Ugyanakkor a szolid tumorok esetében a gyakoriság a grádussal együtt növekedett, bár nem szignifikáns mértékben (5. táblázat).

### Megbeszélés

A vesesejtes daganatok gyakori komplikációi a szerzett és örökletes vesecisztának (9). A vesesejtes daganatok ugyanakkor lehetnek szolid, de cisztikus jellegűek is (10). A cisztikus vesesejtes daganatok az irodalom szerint relatíve kedvezőbb lefolyást mutatnak (11).

Betegcsoportunk adatainak elemzése és az irodalmi adatok áttekintése során, azal összhangban, megállapítottuk, hogy a vesesejtes rák prognosztikai faktorai több tényezősek, amelyben a betegre és a daganatra vonatkozó adatok meghatározóak (12–14). A tünetmentesen, véletlenszerűen felfedezett tumorok általában korai stádiumúak, kezelésük után ezért kedvezőbb eredmény várható (15–16). A rossz prognózis jele a fokozott vérsejtsüllyedés, a testsúlyvesztés, az anémia, a hypercalcaemia

5. táblázat: A sejtbioológiai marker vizsgálatok eredményei szolid és cisztikus daganatok esetén (\*Szignifikáns különbség,  $p < 0,05$ )

	G <sub>1</sub> szolid	G <sub>1</sub> cisztikus	G <sub>2</sub> szolid	G <sub>2</sub> cisztikus	G <sub>3</sub> szolid	G <sub>3</sub> cisztikus
<b>Cerb-B2</b>	0,69±0,3*	0,85±0,36*	0,83±0,21	1,16±0,34	0,44±0,18	1,0±0,63
<b>Bcl-2</b>	4,60±0,9	4,40±0,89	7,39±1,86*	2,21±0,68*	4,8±1,49	3,8±1,49
<b>P21</b>	3,23±1,5	3,71±2,8	9,62±4,64	4,42±2,04	17,5±17,5	10,0±10,0
<b>P27</b>	30,57±5,8	43,0±1,89	46,31±9,5	27,78±6,41	25,3±7,93	32,0±13,93
<b>P53</b>	15,18±8,9	18,64±9,9	5,45±3,6	1,35±0,9	10,2±5,87	3,0±2,0
<b>Rb</b>	46,37±9,2	41,88±10,9	52,33±9,54	51,25±9,29	61,5±10,06	64,0±10,77
<b>MIB-1</b>	6,61±1,5	2,92±1,04	13,13±2,15	3,67±1,95	13,2±2,47	4,0±2,75
<b>CD44</b>	3,75±2,6	18,79±9,29	22,50±8,43	28,89±12,07	38,57±11,69	25,0±14,43
<b>CD10</b>	21,67±1,7	60,0±10	27,5±10,31	50,0±12,39	40,0±30,55	40,67±30,12
<b>Cyclin D1</b>	53,33±3,3*	23,33±3,33	20,0±8,16*	23,2±7,86	24,5±15,63*	28,33±13,02*

és az emelkedett alkalikus foszfatáz érték. Rosszak a túlélés esélyei, ha nyirokcsomó, vagy távoli áttéteket okozott a daganat, ha több gócu vagy szoliter, de nem reszekabilis, és ugyancsak rossz jel a kevésbé differenciált tumorsejtek jelenléte.

Jelen vizsgálatunk során megállapítottuk azt is, hogy a prognózis szempontjából a szövettani típus és a sejtbioológiai markerek eredményei is meghatározóak. A biológiai markerek vizsgálati eredményeit összegezve azt találtuk, hogy a MIB-1-reakció alapján számított sejtproliferáció a 2-es és 3-as grádusban mindkét tumortípusban szignifikánsan növekedett, ugyanakkor a cisztikus daganatokban az érték szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyult, ami kedvező prognosztikai jelnek tekinthető. A sejtciklus szabályozásában közreműködő, gátló hatású markerek, mint a p27, Rb és cyclin D1 nagyobb arányú expressziója feltehetően ezt a fokozottabb sejtciklus-aktivitást ellensúlyozza, amely jelenség mindkét csoportban megfigyelhető volt, különösen a retinoblastoma protein esetében. A fokozott sejtproliferáció összefüggésbe hozható a csökkenő apoptosissal, amely egyfelől a fokozódó anti-apoptotikus hatás következménye, ugyanis a p21-reakció aránya növekedett a grádussal, bár nem szignifikánsan, és a bcl-2-reakció lényegileg változatlan volt.

A CD44 sejtadhéziós molekula szerepe a daganatok progressziójában és metasztatízis képződésében ismert tény (17–19). Esetünkben a G<sub>1</sub>-es cisztikus tumorok CD44 reakciója százalékos gyakorisága magasabbnak bizonyult a szolid tumorokhoz képest. Ez az érték azonban a magasabb grádusokban alig növekedett, ezért azt feltételezzük, hogy a CD44 ezen esetekben inkább magával a ciszta kialakulásával függ össze, semmint az áttétképződéssel. Ugyanakkor a szolid daganatok esetében a grádussal növekedő CD44-pozitivitás megfelel az irodalomban közölteknek.

A kéttípusú daganat differenciáltsági fokát jelző markerek, a cerb-B2 és CD10 tekintetében megállapíthatjuk, hogy a cisztikus tumorok immunfenotípusa közelebb áll a normális vese hámsejtékéhez, azaz differenciáltabb a folyamat.

Összességében szignifikáns különbségek a kéttípusú tumor között nem említhetők, de a cisztikus tumorok alacsonyabb proliferációs aktivitással rendelkeznek, és differenciáltabb sejtekből épülnek fel. Prognózis szempontjából azonban, az eddigi vizsgálatok és hosszabb utánkövetés hiányában nem állítható, hogy a cisztikus daganatok kedvezőbb prognózissal bírnának. Erre utal az a megfigyelés is, hogy a műtét időpontjában 4 cisztás vesesejtes karcinóma mellett volt észlelhető mellékvese, vese, nyirokcsomó vagy májmetasztázis, míg 2 szolid tumor adott nyirokcsomóáttétet.

## Irodalom

1. *Hatano T, Koyama Y, Hayakawa M, et al.* Evidence for association between renal cell carcinoma and renal cystic disease: nationwide survey in Japan. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi* 1996; 87: 1297–1304.
2. *De la Taille A, Buttyan R, Katz AE.* Biomarkers of renal cell carcinoma. Past and future considerations. *Urol Oncol* 2000; 5: 139–148.
3. *Hofstadter F, Knuchel R, Ruschoff J.* Cell proliferation assessment in oncology. *Virchows Arch* 1995; 427: 323–341.
4. *Cheville JC, Lloyd RV, Sebo TJ, et al.* Expression of p27 kip1 in prostatic adenocarcinoma. *Mod Pathol* 1998; 11: 314–318.
5. *Benedict WF, Xu HJ, Takahashi R.* The etinoblastoma gene: its role in human malignancies. *Cancer Invest* 1990; 8: 535–540.
6. *Barnes DM.* Cyclin D1 in mammary carcinoma. *J Pathol* 1997; 181: 267–269.
7. *Haitel A, Wiener HG, Blaschitz U, et al.* Biologic behaviour and p53 overexpression in multifocal renal cell carcinoma of clear cell type. *Cancer* 1999; 85: 1593–1598.
8. *Buzogany I, Magyarlaci T, Sükösd F.* Szövettani és immunológiai eredmények immun- és

- bio-kemoterápiában részesült vesecarcinomás betegekben. *Magy Urol* 2001; 13: 347–356.
9. *Chu P, Arber D.* Paraffin-section detection of CD10 in 505 nonhematopoietic neoplasms. Frequent expression in renal cell carcinoma and endometrial stromal sarcoma. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 374–82.
10. *Masahito P, Nishioka M, Kondo Y, et al.* Polycystic disease of the kidneys and renal cell carcinoma in chronic renal insufficiency without dialysis treatment. *Nephron* 1989; 53: 157–61.
11. *Brasnanac D, Todorovic V, Knezevic-Usaj S, et al.* Histiogenesis of renal cell carcinoma. *Med Pregl* 1996; 49: 23–25.
12. *Steiner T, Knels R, Schubert J.* Prognostic significance of tumor size in patients after tumor nephrectomy for localised renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2004; 36: 327–330.
13. *Ficarra V, Righetti R, Piloni S, et al.* Prognostic factors in patients with renal cell carcinoma: retrospective analysis of 675 cases. *Eur Urol* 2002; 41: 190–198.
14. *Ficarra V, Prayer-Galetti T, Novella G, et al.* Incidental detection beyond pathological factors as prognostic predictor of renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2003; 43: 663–69.
15. *Szokoly V.* A vesedaganatok felismerése és kezelése. *Háziorvos Továbbképző Szemle* 1996; 1: 232–234.
16. *Szendrő A, Székely E, Riesz P, et al.* Vesedaganat kezelése klinikánkon (1997–2002). *Magy Urol* 2003; 15: 224–232.
17. *Zolota V, Tsamadas AC, Melachrinou M, et al.* Expression of CD44 protein in renal cell carcinomas carrying wild-type p53. *nt. J Cancer* 1996; 66: 322–325.
18. *Dahiya R, Deng G, Selph C, et al.* A novel p53 mutation hotspot at codon 032 (AAG→AGG) in human renal cancer. *Biochem Mol Biol Int* 1998; 44: 407–415.
19. *Rioux-Leclercq N, Epstein JI, Bansard J-J, et al.* Clinical significance of cell proliferation, microvessel density and CD44 adhesion molecule expression in renal cell carcinoma. *Hum Pathol* 2001; 32: 1209–1215.