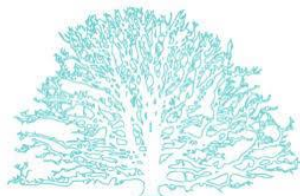


MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Új lehetséges biomarkerek és prognosztikai tényezők vizsgálata mellkasi daganatokban

Dr. Rényi-Vámos Ferenc



**Semmelweis Egyetem, Mellkassebészeti Klinika
Országos Onkológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály
Országos Korányi Pulmonológiai Intézet, Mellkassebészeti Osztály**

Budapest

2020.

Tartalomjegyzék

Az értekezésben használt rövidítések jegyzéke	4
Bevezetés	6
I. Kitűzött kutatási feladatok rövid összefoglalása, irodalmi háttér	7
I.1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban	7
I.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén	8
I.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan	9
I.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben	10
I.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában	10
II. Az elvégzett vizsgálatok, kísérletek rövid leírása	11
II.1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban	11
II.1.1. A nyirokrendszer karakterizálása immunhisztokémiai módszerekkel	11
II.1.2. A nyirokrendszer komputer-asszisztált morfolometriai analízise	11
II.1.3. SCLC betegek perifériás véréből történő LVEPC szám meghatározás	11
II.1.4. Perifériás vér VEGF-C szint mérése	11
II.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén	12
II.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan	12
II.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben	13
II.4.1. ELISA assay	13
II.4.2. Immunhisztokémia	13
II.4.3. Tumortérfogat meghatározás	13
II.4.4. Cut-off meghatározás	13
II.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában	14
III. A tudományos eredmények rövid összefoglalása	14
II.1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban	14
III.1. A nyirokerek azonosítása normál tüdőszövetben LYVE-1 és D2-40 antitesttel	14
III.1.2. A nyirokerek karakterizálása NSCLC-ben	15
III.1.3. Nyirokér denzitás és terület NSCLC-ben	15
III.1.4. Túlélési mutatók az LVD és az angiogén fenotípus függvényében	15
III.1.5. Lymphatikus proliferáció	16
III.1.6. VEGF expresszió NSCLC-ben	16
III.1.7. LVEPC szint meghatározás SCLC betegek perifériás vérében	16
III.1.8. Az LVEPC szint és a klinikopatológiai paraméterek összefüggései	16

III.1.9. VEGF-C szint SCLC betegek perifériás vérmintájában	17
III.1.10. Túlélési mutatók a perifériás LVEPC szint függvényében	17
III.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén.....	17
III.2.1. A klinikai és az immunhisztokémiai paraméterek prognosztikus jelentősége	17
III.2.2. A gyulladásos paraméterek és a szövettani jellemzők közötti összefüggések	17
III.2.3. Gyulladásos paraméterek, mint prognosztikai faktorok	18
III.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára. 18	
III.3.1. Metasztatikus mintázat a távoli szervi áttétek időbeli és térbeli megjelenése szerint.....	18
III.3.1. A primer tumor lokalizációjának hatása a metastatikus mintázatra	18
III.3.3. Túlélési mutatók a primer tumor elhelyezkedése függvényében	19
III.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben.....	19
III.4.1. A C4d plazmaszintje MPM-es betegek esetében.....	19
III.4.2. Korreláció a radiológiailag meghatározott tumor térfogatával	19
III.4.3. Összefüggések a keringő gyulladásos markerek tekintetében	19
III.4.4. A C4d plazmaszintje összefügg az indukciós kezelésre adott válasszal	20
III.4.5. A C4d plazmaszint prognosztikai jelentősége MPM esetén.....	20
III.4.6. A keringő C4d korrelációja más komplement komponensekkel	20
III.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában.....	20
III.5.1. Apelin expresszió vizsgálata szövettani mintákon és NSCLC sejtvonalakon	20
III.5.2. Exogén apelin kezelés és apelin expressziós vektorral történő transzfekció hatása az NSCLC vonalak növekedésére <i>in vitro</i>	21
III.5.3. Fokozott apelin expresszió hatása az NSCLC növekedésére <i>in vivo</i>	21
III.5.4. Humán NSCLC daganatminták apelin expressziójának, beereződésének és klinikai viselkedésének összehasonlítása.....	21
III.5.5. A megnövekedett apelin protein expresszió prognosztikus jelentősége	21
IV. A tézisek legfontosabb új megállapításai	22
IV.1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem- kissejtes tüdőrákban	22
IV.1.1. A lymphangiogenesis vizsgálata és jelentősége NSCLC-ben	22
IV.2.2. A lymphovaskulogenezis (LVEPC-k) vizsgálata és jelentősége SCLC-ben	23
IV.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén	24
IV.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára..25	
IV.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben.....	26
IV.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában.....	27
Következtetések.....	28
Köszönetnyilvánítás	30
Az értekezés alapját képező saját közlemények	31
A disszertációban nem szereplő tudományos szakcikkek, rövid közlemények.....	32

Az értekezésben használt rövidítések jegyzéke

APJ	Humán apelin receptor
BAL	Bronchoalveolaris lavage
C4d	Keringő komplement komponens 4d
CHT	Kemoterápia
CI	Konfidencia intervallum
CRC	Kolorektális carcinoma
CRP	C-reaktív protein
CT	Számítógépes tomográfia
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EFS	Esemény nélküli túlélés
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay
EPP	Extrapleurális pneumonektómia
FFPE	Formalin fixed and paraffin embedded, formalin fixált és paraffinba ágyazott
GPCR	G-protein kapcsolt receptor
HA	Hialuronsav
HR	Hazard ratio, kockázati arány
HV	Healthy volunteers, egészséges önkéntesek
IASCL	International Association for the Study of Lung Cancer
IGF	Insulin-like growth factor
IMIG	International Mesothelioma Interest Group
LEC	Lymphatic endothelial cell
LVD	Lymphatic vascular density, nyirokér denzitás
LVEPC	Lymphatic vascular endothelial progenitor cell
MBL	Mannose binding lectin, mannóz kötő lektin
MMT	Multimodális terápia
MPM	Malignus pleurális mezotelióma
MRI	Mágnesesrezonancia-képalkotás
NA	Not available, nem elérhető
NLR	Neutrofil-limfocita arány
NMPD	Non-malignant pleural disease, nem-malignus pleurális megbetegedés
NSCLC	Non-small cell lung cancer, nem kissejtes tüdőrák
OKPI	Országos Korányi Pulmonológiai Intézet
OR	Odds ratio
OS	Overall survival, teljes túlélés

dc_1844_20

PC	Pleural calcification, pleurális kalcifikáció
PD	Progressive disease, progrediáló betegség
RECIST	Response evaluation criteria in solid tumors
ROC	Receiver Operating Characteristics
RT	Sugárkezelés
SCLC	Small cell lung cancer, kissejtes tüdőrák
SD	Stable disease, stabil betegség
SEER	Surveillance, Epidemiology, and End Results
SFT	Szoliter fibrózus tumor
TILA	Tumor indukálta lymphangiogenesis
VATS	Video-assisted thoracoscopic surgery, video-asszisztált mellkasi műtét
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WBC	White blood count, fehérvérsejt szám

Bevezetés

A malignus mellkasi daganatok (beleértve a tüdődaganatokat és a malignus pleurális mezoteliómát) hazánkban és világviszonylatban is a vezető daganatos halálokok egyike. Tekintettel emelkedő incidenciájukra és agresszív mivoltukra, egyre jelentősebb az igény az új kezelési stratégiák kidolgozására, valamint olyan biológiai markerek azonosítására, melyek segíthetik a diagnosztikát és adott esetben lehetővé teszik a célzott terápiák bevezetését.

Az elmúlt két évtized orvosbiológiai kutatásainak hatására a daganatokkal kapcsolatos ismereteink rohamosan bővülnek és számos új diagnosztikai eljárás vonult be az egészségügyi ellátásba. Ugyanakkor, napjainkban egyre inkább előtérbe kerül a személyre szabott terápia is. Mindezek hatására felértékelődött azon molekulák jelentősége, melyek információt biztosítanak a betegeket kezelő orvosok számára a betegellátás hatékonyságára vonatkozóan. Következésképpen a biomarkerek (vagy biológiai markerek), olyan molekulák, melyek objektív információt szolgáltatnak a találati valószínűsége, a terápiás érzékenységre, valamint a prognózisra vonatkozóan, és elősegítik további molekuláris célopontok azonosítását is.

Tüdődaganatok esetén a biomarkerek szintén jelentős összefüggést mutatnak a célzott terápiák megjelenésével. Az EGFR tirozin-kináz-gátlók és az érépződés-gátló vegyületek mindennapi klinikai gyakorlatba történő bevezetése felértékelte a molekuláris mintázat (EGFR és a KRAS státusz) és az angiogenezisben (illetve a lymphangiogenezisben) résztvevő molekulák – mint lehetséges biomarkerek – szerepét. Az immunterápiák elterjedésével pedig kezdetét vette az immunellenőrzőpont-gátlók prediktív biomarkereinek azonosítása, valamint feltérképezése. Malignus pleurális mezotelióma esetén, szintén megemlítendő a PD-L1 expresszió, mint lehetséges prognosztikus biomarker, de egyéb molekulák (osteopontin, illetve fibulin-3) és paraméterek (neutrofil-limfocita arányszám) is támpontul szolgálhatnak a kezelésre adott válasz, valamint a túlélés meghatározásában. Ugyanakkor, a már azonosított biomarkerek mellett, számos egyéb molekula is létezik, melyek prediktív és prognosztikai jelentősége bár feltételezett, de mindmáig még nem tisztázott.

Vizsgálataink **öt** különböző témára irányultak, amelyeket a biomarkerek daganatos betegségekkel kapcsolatos szerepe köt össze. Tanulmányaink során célunk volt, ismert és új biomarkerek tesztelése különböző mellkasi daganatok esetén, beleértve a tüdőrákot (kissejtes és a nem-kissejtes tüdőrák), a malignus pleurális mezoteliómát, és a mellkasi szoliter fibrózus tumorokat.

I. Kitűzött kutatási feladatok rövid összefoglalása, irodalmi háttér

I.1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban

A nyirokcsomókban kialakult metasztázis a staging meghatározása és a kezelés módjának eldöntése szempontjából alapvető fontosságú malignus tüdődaganatok esetén. Továbbá, a nyirokcsomóáttétek – a stádium meghatározása mellett – jelentős prognosztikai szereppel is bírnak. Maga a nyirokúti invázió folyamata és a metasztázis kialakulása a regionális nyirokcsomókban, valamint az a kérdés, hogy a daganatok az angiogenesishez hasonlóan elősegítik-e a lymphangiogenesis (azaz új nyirokerek kialakulását), még nem tisztázott teljes mértékben.

A nyirokcsomó metasztázisokkal kapcsolatos ismeretek megszerzésének egyik fő akadálya egy olyan marker hiánya volt, amellyel a nyirok endothel specifikusan jelölhető és tanulmányozható lett volna. Az új nyirokér markerek nemrégiben történt azonosítása, amelyek segítségével a szövettani metszetekben pontosan el tudják különíteni a nyirokereket a vérerektől (LYVE-1, podopaplin, D2-40), új távlatokat nyitott az áttétképződés mechanizmusának megértésében. Ezen nyirokspecifikus markerek segítségével kezdetét vette – az angiogenesis és lymphangiogenesis mechanizmusának hasonlóságára alapozva – a tumor indukálta lymphangiogenesis igen összetett folyamatának tanulmányozása.

Egyes tumorok lymphangiogenesis nélkül, az eredeti stroma-hoz tartozó nyirokerek inkorporációja révén tesznek szert nyirokhálózatra. Továbbá, a daganatos nyirokerek másik ismert keletkezési módja az 'in situ' nyirokérképződés, amelynek során a már meglevő nyirokerek mintegy belenőnek a tumormasszába. 2003-ban pedig Salven és mtsai. leírtak egy újabb mechanizmust, miszerint, nem csak az angiogenesisben szerepet játszó vérér progenitor sejtek léteznek, hanem egy másik progenitor sejtpopuláció (Lymphatic Vascular Endothelial Progenitor Cell [LVEPC]) is kimutatható a csontvelőben. Az LVEPC-k szintén a nyirokérképződés folyamatában töltnek be kulcsszerepet, hasonlóan az érkapillárisok képződésénél leírt folyamathoz, ahol a daganatsejt által termelt angiogén faktor (VEGF) a csontvelőbe jutva progenitor sejt felszabadulást vált ki, majd ezen progenitor sejtek a véráram útján a daganatba jutnak és endothel sejtekké differenciálódnak.

A közelmúltban elvégzett kísérletes tanulmányok azt sugallják, hogy egyes daganatok képesek új nyirokér kapillárisok képződését is indukálni, elsősorban olyan citokinek termelésével, mint a VEGF család tagjai. Továbbá feltételezhető, hogy a TILA (Tumor Indukálta Lymphangiogenesis) aktivitása korrelál a nyirokcsomó metasztázisok számával. Ennek ellenére még mindig bizonytalan, hogy a nyirokúton történő daganatos progresszió az újonnan képződött nyirokér-kapillárisok tumoros

invázióján keresztül, vagy a nyirokér-kapillárisok inkorporációján át működik (hasonlóan, mint ahogy leírták a daganatos vérérkapillárisokkal kapcsolatban). NSCLC (Non-Small Cell Lung Cancer, nem kissejtes tüdőrák) esetén egy úgynevezett nem angiogén és egy angiogén növekedési mintát írtak le. Angiogén típus esetén a daganatsejteknek az eredeti szöveti szerkezet elpusztítása után saját stroma kialakítására van szüksége, amelybe bele foglaltatnak a kapillárisok is. Ebben az esetben valódi érképződésről van szó. Ezzel ellentétben, nem angiogén típusban, a daganatsejtek újabb és újabb alveoláris tereket kitöltve növekednek anélkül, hogy új vérérkapillárisok képződését indukálnák. Ebben az esetben a daganatsejtek pusztán a már perzisztáló, az alveoláris septumokban futó gazdaszöveti kapillárisok nyújtotta oxigén- és tápanyagellátást használják, azokat mintegy kooptálva. Hipotézisünk szerint hasonlóság áll fenn az angiogenezis és a lymphangiogenezis között NSCLC-ben. Ennek bizonyítására tisztázni akartuk a nyirokrendszer szerepét a tumor növekedése során. Elemeztük, hogyan épül fel az NSCLC nyirokérrendszere, és megvizsgáltuk, hogy a lymphangiogenezis mértéke összefüggésben van-e az angiogén fenotípussal (angiogén vs. nem angiogén) és/ vagy a nyirokcsomó metasztázissal, valamint a betegek átlagos túlélésével.

Ahogy azt a fentiekben már említettük, a malignus daganatok a vérerek rendszeréhez hasonlóan, nyirokerekre is több mechanizmus útján tehetnek szert. A nyirokér bimbózás (sprouting) mechanizmusán kívül az általunk is leírt nyirokér-inkorporáció és az LVEPC-k is nagy valószínűséggel részt vesznek a nyirokhálózatok kialakításában. Munkánk következő fázisában így arra voltunk kíváncsiak, hogy vajon az LVEPC-knek van-e klinikai jelentősége a tüdőrákok másik gyakori típusában, a kissejtes tüdőrákban (SCLC, Small Cell Lung Cancer). Tanulmányunkban SCLC betegek perifériás véreben flow cytometriával mértük a keringő LVEPC-k szintjét és vizsgáltuk a sejtszám összefüggését a lymphangiogenezis kulcsfontosságú citokinjének, a VEGF-C-nek a szérumszintjével, valamint ennek hatását a nyirok metasztázisok kialakulására és a túlélésre vonatkozóan.

I.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén

A mellkason belül elhelyezkedő (intrathoracalis) szoliter fibrózus tumorok a ritka előfordulású betegségek közé tartoznak. Kb. 80%-a a daganatoknak a zsigeri mellhártyából, míg 20%-a a mellkasfali mellhártyából indul ki. Az esetek megközelítőleg felében a daganatok semmilyen tünetet nem okoznak, és véletlenül kerülnek felfedezésre, egyéb okból elvégzett képalkotó vizsgálatok során.

A szoliter fibrózus tumorok kimenetelének megítélése továbbra is nagy kihívást jelent. Bár a daganatok 80%-a szövettanilag jóindulatúnak igazolódik, a jóindulatú daganatok is kiújulhatnak, illetve átalakulhatnak rosszindulatú daganattokká. Összességében az összes beteg 15-20%-ánál jelentkezik kiújulás a kezdeti terápia után. Ennek megfelelően szükséges minél hamarabb jobb

kockázati rendszerek kidolgozása, melyek segítenek a betegség lefolyását megérteni, illetve támpontokat adnak a megfelelő terápiás terv felállításához.

A kutatócsoportunk korábban – másokkal együttműködve – bebizonyította, hogy a keringő gyulladásos biomarkerek, köztük a C-reaktív protein (CRP), a fibrinogén és a neutrofil-limfocita arány (NLR) prognosztikus, míg a fibrinogén, illetve a CRP – a multimodális terápia megítélése szempontjából – prediktív értékkel is bír malignus pleurális mezotelióma esetén. Továbbá kimutattuk, hogy a gyulladásos állapot negatív hatással van azoknak a betegeknek a túlélésére, akik kuratív tüdőáttét eltávolításon (metastasectomián) estek át, áttétet adó rosszindulatú vastagbél daganatok esetén. Így feltételeztük a kutatásunk kezdetekor, hogy a gyulladásos biomarkerek a szoliter fibrózus daganatok esetén is prognosztikai szereppel bírnak. Következésképpen célunk, olyan gyulladásos markerek vizsgálata volt, melyek segíthetnek a szoliter fibrózus tumorok megismerésében, diagnosztikájában, a prognózis megítélésében, és a terápiás terv felállításában.

I.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan

A tüdőrák továbbra is az egyik leggyakrabban diagnosztizált daganatos megbetegedés világszerte, továbbá a daganatos halálozások legfőbb oka mind a férfiak, mind a nők körében. A kezelési stratégiák tökéletesítése céljából az elmúlt évtizedek során számos lehetséges prediktív és prognosztikus faktort azonosítottak, melyek közül megemlítendő a primer tumor lokalizációja is.

A legújabb adatok szerint, a lebenyi elhelyezkedés nem befolyásolja a kezelés kimenetelét és ugyanazon onkológiai elvek szerint kell minden esetben eljárni. Ugyanakkor, a lebenyi lokalizáción kívül fontos meghatározni, hogy a primer tumor centrálisan vagy periférikusan növekszik, mivel az áttétek kialakulásának és a betegség kimenetelének tekintetében egyértelmű különbségek vannak. Egy nemrégiben végzett tanulmány, amely 417 tüdő adenocarcinomás esetet dolgozott fel, kimutatta, hogy a centrális elhelyezkedés gyakrabban társul regionális nyirokcsomó-áttéttel, magasabb szövettani fokozattal, előrehaladottabb stádiummal és rosszabb túléléssel (szemben a perifériás elhelyezkedés). Ugyanakkor, a metasztatikus mintázatot és annak a túlélésre gyakorolt hatását még nem vizsgálták részletesen a primer tumor elhelyezkedésének (lebenyi elhelyezkedés és centrális vs. perifériás elhelyezkedés) függvényében. Ennélfogva célunk volt, az áttétképzési mintázat feltérképezése és a túlélési mutatók vizsgálata a primer tumor elhelyezkedésének függvényében tüdő adenocarcinoma esetén.

I.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben

A malignus pleurális mezotelióma (MPM) szorosan összefügg az azbeszt expozícióval. Rendkívül agresszív daganatos megbetegedés lévén, a betegek teljes túlélése (Overall Survival; OS) 9-12 hónap a diagnózis megállapításától számítva. Tekintettel a betegség emelkedő incidenciájára egyre jelentősebb az igény a diagnosztikai és a terápiás fejlesztésekre, valamint olyan biomarkerek azonosítására, melyek segíthetik a diagnosztikát és adott esetben lehetővé teszik a célzott terápiák bevezetését

A komplement rendszer a humorális immunválasz fontos része, nélkülözhetetlen szerepet játszik az immun- és sejt homeosztázisban, valamint a szöveti regenerációban. Mindezek mellett számos eredmény jelent meg arra vonatkozólag, hogy a komplement rendszer részt vesz a tumorok kialakulásában és progressziójában. A C4 klasszikus és lectin úton történő aktivációja során jön létre a C4d degradációs protein, mely jó indirekt indikátora a komplement kaskád aktivációnak. A C4d-t szöveti biomarkerként rutinszerűen használják vesetranszplantált betegeknél az allograft rejectio diagnosztikájában, és több daganattípus esetében is prognosztikus jelentősége van.

Keveset tudunk azonban a komplement rendszer szerepéről az azbeszt expozíció vonatkozásában, és – MPM esetén – nem ismert a C4d prognosztikai és klinikopatológiai jelentősége sem. Mivel a C4d komplement degradációs termék különösen fontos prognosztikus szereppel bír tüdő adenocarcinómákban, kutatásunk során a szöveti és a keringő C4d szinteket vizsgáltuk MPM betegekben a tumor tömeg, a kemoterápiás válasz, illetve a klinikopatológiai paraméterek függvényében. Végezetül pedig megvizsgáltuk a keringő C4d prognosztikai jelentőségét is.

I.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában

Az egyre hatékonyabb antiangiogén szerek fejlesztésének elengedhetetlen része az újabban felfedezett angiogén molekulák alapos tanulmányozása, beleértve az apelinerg jelátviteli rendszert. Az angiogenezis szempontjából kiemelendő, hogy rágszáló emlőrák és melanóma modell esetén az apelin nagymértékű kifejeződése serkenti a tumorok beereződését és *in vivo* növekedését. Glioblastoma multiforme esetében pedig az angiogén tumor érhálózatában fokozottan expresszálódik az apelin receptor és ligandja, amely autokrin szabályozási módra utal a tumor beereződésének a folyamatában. Tekintettel arra, hogy az apelinerg rendszer szerepe és az apelin expresszió szabályozásának molekuláris mechanizmusa még nem teljesen ismert NSCLC esetén, tanulmányunk

célja: 1) az apelin és receptora expressziójának vizsgálata sejtvonalakon és humán tumor mintákon; 2) az apelin NSCLC-re kifejtett hatásának vizsgálata *in vitro*; 3) a fokozott apelin expresszió NSCLC-re kifejtett hatásának vizsgálata *in vivo*; 4) humán NSCLC daganatminták apelin expressziójának, beereződésének és klinikai viselkedésének vizsgálata; 5) a megnövekedett apelin protein expresszió prognosztikus jelentőségének vizsgálata.

II. Az elvégzett vizsgálatok, kísérletek rövid leírása

II.1. A lymphangiogenezis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban

Tanulmányunk első részébe, amelyben az angiogén és nem angiogén fenotípusok biológiai viselkedését hasonlítottuk össze, összesen 103, az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben (OKPI) NSCLC-vel kezelt beteget vontunk be. Továbbá, az LVEPC-k mérése céljából, perifériás vérminta-gyűjtést kezdeményeztünk 88 lokálisan kiterjedt stádiumú SCLC betegtől a kezelés megkezdése előtt. A kontroll csoportba 32 egészséges egyént vontunk be.

II.1.1. A nyirokrendszer karakterizálása immunhisztokémiai módszerekkel

Immunfluoreszcens festés céljából a metszeteket szimultán inkubáltuk a megfelelő primer (LYVE-1, D2-40, CD31, Ki67, VEGF-C) majd másodlagos antitestekkel. Végül háttérfestést végeztünk metilénzölddel. A VEGF-C státusz meghatározásához a mintákat pozitív és negatív csoportokba osztottuk, korábbi vizsgálatok cut-off értékeit használva.

II.1.2. A nyirokrendszer komputer-asszisztált morfolometriai analízise

A morfolometriai paramétereket a nyirokkapillárisok anti-humán LYVE-1 és anti-humán D2-40/podoplanin festésével határoztuk meg. Minden metszetben három különböző területet vizsgáltunk: tumor centrum, tumor periféria, és peritumorális tüdőszövet.

II.1.3. SCLC betegek perifériás véréből történő LVEPC szám meghatározás

A keringő LVEPC sejtszám meghatározása flow cytometriával történt. Minden festéshez fluoro-chrom kötött izotóp kontrollokat használtunk. A megfelelő festődést követően a CD34+/VEGFR3+ kettős pozitív sejteket megszámláltuk (sejtszám/ml vér).

II.1.4. Perifériás vér VEGF-C szint mérése

VEGF-C szint meghatározásához szérum mintát vettünk valamennyi egészséges kontroll egyén és a betegek perifériás véréből. A VEGF-C szint mérését gyári ELISA kit felhasználásával végeztük.

II.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén

125 beteg adatát hasonlítottuk össze, akik 1999 és 2016 között műtéten estek át szoliter fibrózus tumor miatt az alábbi öt mellkassebészeti centrum egyikében: Országos Onkológiai Intézet (Budapest), Országos Korányi Pulmonológiai Intézet (Budapest), Bécsi Egyetemi Kórház (Bécs), Pisai Egyetemi Kórház (Pisa), Gazi Orvosi Egyetem (Ankara).

Minden gyulladásos paramétert perifériás vénás vérből határoztunk meg a hazabocsátás napján, illetve hét nappal az első műtéti beavatkozás előtt, a rutin vérvétel részeként. A műtéthez legközelebb eső, de mindenképp a műtét előtti értéket vettük alapul. A fibrinogén szint minden centrumban Claus módszerrel lett meghatározva és az emelkedett értéket 390 mg/dl felett határoztuk meg. Az NLR értéket a vérben található neutrofil granulocita és lymphocita értékek arányából számoltuk ki, és az 5-nél nagyobb értéket vettük emelkedettnek, csakúgy, mint korábban egy malignus pleurális mezoteliómával kapcsolatos tanulmányunkban. A statisztikai analízisek során összehasonlítottuk betegek esemény nélküli túlélését (event-free survival-EFS) a betegek életkorával, nemével, a tumor dignitásával, a tumormérettel, a de Perrot stádiummal, a rezekciós szél épségével és a műtét előtt és után mért gyulladásos markerekkel (fibrinogén és CRP szint, valamint NLR).

II.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan

Tanulmányunk retrospektív jellegű, nem intervenciós kohort vizsgálat, mely tartalmazza az összes olyan citológiai vagy szövettanilag igazolt tüdő adenocarcinomás beteget, akiket a vizsgálatban közreműködő 5 magyar szakintézményben diagnosztizáltak, kezeltek és követtek 2001 és 2014 között. Kizárólag bronchoszkópos vizsgálaton átesett betegeket válogattunk be, melynek következtében 1126 beteg bizonyult alkalmasnak a vizsgálatba történő bevonáshoz.

A daganat elhelyezkedése szempontjából az endoszkóposan látható tüdő adenocarcinomákat a centrális csoportba soroltuk, míg a többit perifériás elhelyezkedésűnek tekintettük. A szervi áttéteket mind a lokalizációjuk, mind az időbeli megjelenésük szempontjából osztályoztuk: a primer daganat diagnosztizálását követő 1 hónapon belül kialakult áttéteket korai, míg az 1 hónapon túliakat késői metasztázisnak vélelmeztük. Továbbá, különbséget tettünk az egy szervet érintő és a több szervet érintő áttétek között is. A szervi áttétek metasztatikus mintázatát, azaz a szervi párosítások előfordulási valószínűségét és ok-okozatiságát a szakirodalomban leírtak szerint vizsgáltuk valószínűségi számításra alapuló módszerekkel.

II.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben

Ötvenöt szövettanilag igazolt MPM beteg plazma mintáit és klinikai adatait gyűjtöttük össze a diagnózis pillanatában (n = 30) vagy indukciós kemoterápia utáni sebészeti beavatkozást követően. A bevont betegek mindegyikét a Bécsi Orvostudományi Egyetemen kezelték 2011. májusa és 2014. decembere között. Az infekció kizáró tényező volt a mintagyűjtés időpontjában. Tizenkét betegből a diagnózis felállításának időpontjából, illetve a sebészeti beavatkozás előttről van plazma mintánk. Továbbá 32 esetben formalin fixált és paraffinba ágyazott (formalin fixed and paraffin embedded, FFPE) minták is rendelkezésünkre álltak. Kontrollcsoport gyanánt, 21, életkorban megfelelő egészséges önkéntes, illetve 14 nem-malignus pleurabetegségben szenvedő beteget is bevontunk a vizsgálatba.

II.4.1. ELISA assay

C4d és C3 fragmentum enzimhez kötött immunoszorbens analízist (enzyme-linked immunosorbent assay ELISA) végeztünk. A C4d és C3a vizsgálatához a minták 1:70 és 1:200-ra voltak hígítva, a gyártó előírásainak megfelelően.

II.4.2. Immunhisztokémia

Ahhoz, hogy a C4d szöveti előfordulását és annak mértékét össze tudjuk hasonlítani a keringő C4d szintekkel, 32 FFPE MPM szövettani mintát gyűjtöttünk C4d immunhisztokémiai vizsgálatra. Mindezekén túl, C1q immunhisztokémiai festéseket is végeztünk 14 FFPE szövetmintán, melyek magas (n = 7) és alacsony (n = 7) keringő C4d szinttel bírtak.

II.4.3. Tumortérfogat meghatározás

A vizsgálatba bevont 55 betegnél 20 esetben tumortérfogat meghatározást végeztünk CT segítségével a kemoterápiát megelőzően és/vagy kemoterápiát követően. A mellkas CT képeket a korábban leírtak szerint dedikált szoftverek segítségével elemeztük félautomata szegmentálással és lineáris interpolációval

II.4.4. Cut-off meghatározás

A C4d plazmaszint cut-off értékét a korábban adenocarcinomákban leírt 3 µg/mL érték szerint határoztuk meg. Mivel azonban a diagnózis időpontjában csak egy betegnek volt 3 µg/mL felett a mérhető C4d plazma koncentrációja, így a továbbiakban 1,5 µg/mL cut-off értéket használtunk a statisztikai számítások során.

II.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában

Az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz összesen 94, NSCLC-vel diagnosztizált beteget választottunk ki, akiket 1997. januárja és 2001. decembere között kezeltek az OKPI-ben. Szövettani eloszlás alapján 54 adenocarcinómát, 35 laphámrákot, és 5 nagysejtes tüdőcarcinómát különítettünk el. Az apelin expressziót a humán szövetmintákon és az NSCLC sejtvonalakon qPCR-el, ELISA-val és immunhisztokémiai módszerekkel mértük. Az apelinrel jelölt minták esetében az apelin-expresszió mértékére a pozitív NSCLC sejtek hányadából következtettünk. A pozitívitás szempontjából, a metszeteket a pozitív tumorsejtek százalékos eloszlása alapján osztályoztuk. Az exogén apelin hatást és apelin transzfekciót *in vitro* vizsgáltuk.

Humán minták esetében, a mikroerek sűrűségének és területének meghatározásához a vérereket egér anti-humán CD31 antitesttel jelöltük, míg egér tumorokban patkány anti-egér CD31 antitestet használtunk. Másodlagos antitestként biotinált anti-egér, illetve anti-patkány antitesteket használtunk, melyeket fluoreszcens streptavidinnel jelöltünk.

A folytonos változókat kétmintás t-próbával és Mann-Whitney U teszttel hasonlítottuk össze, míg a kategorikus adatokat Fisher-egzakt teszttel vagy Khí-négyzet próbával elemeztük (az esetszám függvényében). Az apelin fehérje-, és mRNS-szintű expressziója közti korreláció kimutatásához Spearman-féle rangkorrelációs tesztet használtunk. A túlélési görbék összehasonlítására a Kaplan-Meier megközelítést és a log-rank-tesztet alkalmaztunk, valamint a többváltozós analízishez Cox regressziót használtunk.

III. A tudományos eredmények rövid összefoglalása

II.1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban

III.1. A nyirokerek azonosítása normál tüdőszövetben LYVE-1 és D2-40 antitesttel

A normál tüdőszövet immunfestése LYVE-1-gyel hasonló mintázatot adott, mint D2-40-nel. Pozitív festés volt megfigyelhető a vékonyfalú, vörösvértesteket nem tartalmazó nyirokkapillárisokban. A nyirok- és vérerek közötti különbséget tovább erősítette a kettős immunfestés LYVE-1-gyel vagy D2-40 podoplaninnal és a vérér kapilláris endothélt jelölő CD31. A LYVE-1 és D2-40 pozitív erek

gyengén CD31 pozitívak is voltak, és ellenkezőleg, a vörösvértesteket tartalmazó CD31 pozitív erek LYVE-1 és D2-40 negatívak voltak.

III.1.2. A nyirokerek karakterizálása NSCLC-ben

Fenti célból immunfestést végeztünk LYVE-1 és D2-40 antitestekkel. Mindkét esetben pozitív nyirokkapillárisok helyezkedtek el a peritumorális tüdőszövetben és a tumorok periferiáján. A LYVE-1 festés hiányzott a tumorok centrumából, kivéve a nem angiogén, szöveti destrukció nélkül növekvő tumorokat, ahol a LYVE-1-et expresszáló erek elsősorban a koaptált vérerek mentén helyezkedtek el. A D2-40 antitest vizsgálata során a tumor centrális területein azonban nyirokkapillárisokat fedeztünk fel homogénen elszórva a tumorokban. Ezekben az angiogén tumorokban a D2-40 pozitív nyirokerek véletlenszerűen oszlottak el a tumormasszában.

III.1.3. Nyirokér denzitás és kerület NSCLC-ben

Mivel az N1 és N2 csoportok nem különböztek az LVD (Lymphatic Vascular Density, nyirokér denzitás) tekintetében, ezért nyirokcsomó pozitív és nyirokcsomó negatív csoportokat állítottunk fel. Mind LYVE-1, mind D2-40 festéssel az összes alkalmazott kategóriában a tumor periferián, illetve a peritumorális kötőszövetben szignifikánsan több nyirokér helyezkedett el, mint a tumorok centrumában. Az LVD-k értékelése során (LYVE-1, vagy D2-40) a peritumorális kötőszövet és a tumor centrum LVD és a nyirokcsomó status között nem igazolódott szignifikáns összefüggés. Ugyanakkor a perifériás LVD-k szignifikánsan magasabbak voltak a nyirokcsomó pozitív csoportban a nyirokcsomó negatív csoporthoz képest. Korábbi megfigyelések alapján, illetve a CD31 immunreaktivitást felhasználva a daganatok angiogén és nem angiogén tumorokra lettek felosztva. A nem angiogén tumorcsoportban az LVD értékek nem adtak prognosztikus információt egyik tumorterületből sem. Az angiogén tumorokban a tumor periféria LVD mind LYVE-1, mind D2-40 immunreaktivitás alapján szignifikánsan nagyobb volt a nyirokcsomó pozitív csoportban a nyirokcsomó negatívhoz képest.

III.1.4. Túlélési mutatók az LVD és az angiogén fenotípus függvényében

Mivel a nyirokcsomó metasztázist adó NSCLC-re szignifikáns tumor periféria LVD emelkedés volt jellemző, Kaplan-Meier analízissel meghatároztuk az alacsony és magas tumor periféria LVD értékkel bíró betegek átlagos túlélését. Ezen besorolás az LVD-k középértékein alapult. Úgy találtuk, hogy a tumorperiferián tapasztalható fokozott lymphangiogenezis a rövidebb túlélés szignifikáns prognosztikai faktora volt. A betegek ötéves túlélési aránya magas LYVE-1-LVD-vel és alacsony LYVE-1-LVD-vel 23,3%, illetve 68,7 % volt ($p < 0,001$). A magas, illetve az alacsony D2-40 LVD szintekkel rendelkező betegek ötéves túlélési arányának az összehasonlítása 30%-ot, illetve 67,2 %-

ot adott ($p < 0.001$). Mivel úgy találtuk, hogy a nem angiogén fenotípus és a nyirokcsomó áttétek kialakulásának kockázata kapcsolatban áll egymással, a betegpopulációnk átlagos túlélését a daganatok angiogén fenotípusa szerint is kielemeztük és azt figyeltük meg, hogy a nem angiogén daganattal rendelkező betegeknek jelentősen rosszabb túlélési esélyeik voltak, mint az angiogén fenotípusú daganattal rendelkező betegeknek ($p = 0,032$).

III.1.5. Lymphatikus proliferáció

A nyirokerek proliferációs statusának vizsgálatára kettős immunfestést alkalmaztunk a D2-40, illetve Ki67 nukleáris fehérje ellenes antitestekkel. Az eredmények megerősítették, hogy a Ki67 magfestés, ahogy az várható volt az endothelsejtekben és daganatsejtekben is látható volt. Az endothelsejt jelölési index mindig a peritumorális kötőszövetben volt a legmagasabb és minden esetben alacsonyabb volt a tumor centrumban, mint a tumor periferián. A legszélsőségesebb helyzet a nem angiogén tumorcsoportban volt, ahol egy viszonylag alacsony számú osztódó endothelsejt volt észlelhető peritumorálisan, viszont nem volt Ki67 festés intratumorálisan.

III.1.6. VEGF expresszió NSCLC-ben

A 103 NSCLC daganatból 56 volt VEGF-C pozitív. Nem volt festődés normál tüdőszövetben. A VEGF-C-t gyakrabban expresszálták az angiogén tumorok, mint a nem angiogének. A festődési minta diffúz (döntően az angiogén tumoroknál) vagy fokális (döntően a nem angiogén tumoroknál) mintázatot mutatott. Nem találtunk összefüggést a kor, a nem, a szövettani típus vagy a dohányzási szokás és a VEGF-C expresszió között. Nem volt összefüggés a VEGF expresszió intenzitása és a nodalis status, vagy az LVD között sem podoplanin, sem LYVE-1 festéssel. Továbbá nem tudtunk összefüggést kimutatni a VEGF-C expresszió és az endothelsejt jelölési index között. Ezek alapján nem tudtuk a VEGF-C expresszió prognosztikai szerepét kimutatni multivariáns analízisben sem.

III.1.7. LVEPC szint meghatározás SCLC betegek perifériás vérében

Munkánkban meghatároztuk a CD34+/VEGFR3+ kettős pozitív LVEPC sejteket 32 egészséges önkéntes kontroll egyénél és 88 SCLC betegnél flow cytometriával. A kontroll csoportban a CD34+/VEGFR3 keringő LVEPC sejtek átlag értéke 455/mL volt a perifériás vérmintákban. SCLC betegeknél ez az érték szignifikánsan magasabb volt, a középérték 1625/mL –nek felelt meg.

III.1.8. Az LVEPC szint és a klinikopatológiai paraméterek összefüggései

Az LVEPC számot betegeink klinikopatológiai faktoraival összefüggésben is kiértékeltek. Statisztikailag szignifikáns összefüggést észleltünk az LVEPC szint és a nyirokcsomó metasztázisok

között. További klinikai paraméterekkel, mint a nem, dohányzási szokás, életkor és a tumor stádium nem találtunk szignifikáns összefüggést.

III.1.9. VEGF-C szint SCLC betegek perifériás vérmintájában

Annak ellenére, hogy a VEGF-C szérumszint a betegeknél szignifikánsan emelkedett volt a kontroll (egészséges) egyénekéhez viszonyítva, szignifikáns kapcsolatot nem tudtunk kimutatni a kulcsfontosságú lymphangiogén molekula, a VEGF-C és a keringő CD34+/VEGFR3+ LVEPC szám között.

III.1.10. Túlélési mutatók a perifériás LVEPC szint függvényében

Megpróbáltunk továbbá összefüggést találni a SCLC-s betegek túlélése és perifériás vérben mért LVEPC szint között is. Tekintettel arra, hogy nyirokcsomó érintettséggel rendelkező SCLC betegeknél emelkedett LVEPC számot észleltünk, Kaplan-Meier analízissel tovább vizsgáltuk a teljes túlélést, két csoportra osztva a betegeket az észlelt alacsony, illetve magas LVEPC szintek alapján. Azt találtuk, hogy azoknál a betegeknél, akiknél alacsony kiindulási CD34+/VEGFR3+ szintet detektáltunk, szignifikánsan hosszabb volt a túlélés, mint a kezelés előtt mért magasabb keringő LVEPC sejtszámú betegeknél ($p < 0,01$). A multivariáns analízis szintén azt jelezte, hogy a kezelés előtti keringő LVEPC szint független prognosztikai tényező.

III.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén

III.2.1. A klinikai és az immunhisztokémiai paraméterek prognosztikus jelentősége

A betegek esemény nélküli túlélése szempontjából az alábbi klinikopatológiai jellemzők tekintetében észleltünk szignifikáns különbséget: életkor (≥ 59 vs. < 59 , $p = 0,0021$), tumor dignitás (benignus vs. malignus, $p < 0,001$), de Perrot stádium (korai vagy késői, $p = 0,001$), tumor méret (≤ 10 cm vs. > 10 cm; $p = 0,024$), és sebészi rezekciós szél (pozitív vs. negatív szél; $p = 0,0027$). A műtét típusa (hagyományos nyílt műtét vs. VATS/robot technikával történő műtét) nem befolyásolta szignifikánsan a túlélést, ugyanakkor megjegyzendő, hogy a minimál-invazív behatolás esetén kevesebb posztoperatív komplikáció lépett fel és rövidebb ideig tartott a kórházi tartózkodás.

III.2.2. A gyulladásos paraméterek és a szövettani jellemzők közötti összefüggések

Ha figyelembe vesszük a tumorok dignitását, a rosszindulatú szoliter fibrózus tumorok gyakrabban társultak -igaz nem szignifikánsan, de- emelkedett fibrinogén szinttel ($p = 0,052$). Azon betegeknél, akiknél a műtét előtt emelkedett CRP értéket és magas fibrinogén szintet mértek, a tumor mérete

jelentősen nagyobb volt a normál gyulladásos értékekkel rendelkező társaiknál (CRP: $p = 0,008$; fibrinogén: $p = 0,006$). Továbbá a korai és a késői de Perrot stádium szintén összefüggést mutatott az emelkedett fibrinogén értékkel ($p = 0,031$)

III.2.3. Gyulladásos paraméterek, mint prognosztikai faktorok

Az egyváltozós túlélési analízis eredményei alapján kijelenthető, hogy mind a fibrinogén szint (≥ 390 mg/dl vs. normál tartományban lévő, $p = 0,006$), mind az NLR (≥ 5 vs. < 5 , $p = 0,009$) jelentős prognosztikai szereppel bír szoliter fibrózus tumorok esetén. CRP esetében viszont nem észleltünk jelentős túlélésbeli különbséget ($p = 0,135$). A multivariáns túlélési analízis eredményei alapján csak a fibrinogénszint bizonyult független prognosztikai faktornak.

III.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan

III.3.1. Metasztatikus mintázat a távoli szervi áttétek időbeli és térbeli megjelenése szerint

A tüdő ($p < 0,001$), a mellhártya ($p < 0,001$) és a mellékvese ($p < 0,001$) áttétekre elsősorban a korai, míg az agyi metasztázisokra a késői megjelenés jellemző ($p = 0,002$; 9. ábra). A metasztatikus mintázat részletes elemzése során a következő összefüggéseket találtuk: Az agyi áttétek gyakran a csont ($N_{ij} = 81$) és a tüdő ($N_{ij} = 84$) áttétekkel együtt jelennek meg, míg a csont áttétek a tüdő ($N_{ij} = 98$) áttétek jelenlétét valószínűsítik (10.A. ábra). Megjegyzendő továbbá, hogy a csontáttét jelenléte a mellékvese ($N_{ij} = 68$) és máj ($N_{ij} = 64$) érintettségével is nagy valószínűséggel fordul együtt elő.

A tüdőben előforduló áttétek általában megelőzik az agy (az esetek 97%-a), a csont (az esetek 86%-a) vagy a máj (az esetek 84%-a) áttétek megjelenését. A májmetasztázisok általában később jelentkeznek, mint a pleurális metasztázisok (az esetek 100% -a). A mellékvese áttétek pedig jelentősen megelőzik az agyi áttétek kialakulását (az esetek 89% -a). Ezen eredmények szintén szignifikánsnak bizonyultak a Bonferroni korrekció alkalmazása után is.

III.3.1. A primer tumor lokalizációjának hatása a metasztatikus mintázatra

A centrális primer daganatok korai metasztázisokkal társultak (szemben a perifériás daganatokkal; $p = 0,02$). Fontos megjegyezni továbbá, hogy a csontáttétek gyakoribbak voltak centrális lokalizáció esetén ($p = 0,017$), míg a perifériás daganatok tüdő metasztázisokkal társultak ($p = 0,015$). Ugyanakkor, vizsgálataink során nem észleltünk összefüggést a primer tüdő adenocarcinoma elhelyezkedése és az áttétes szervek száma között.

III.3.3. Túlélési mutatók a primer tumor elhelyezkedése függvényében

Perifériás elhelyezkedésű adenocarcinoma esetén jelentősen hosszabb volt a medián teljes túlélés a centrális tumorall rendelkező esetekhez képest ($p = 0,001$), a lebenyi lokalizáció, valamint az oldaliság nem befolyásolta jelentős mértékben a túlélést. Az endoszkópos láthatóság alapján megítélt lokalizáció (azaz a centrális vagy perifériás) független prognosztikai tényezőnek bizonyult a multivariációs analízis során is ($p < 0,001$).

III.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben

III.4.1. A C4d plazmaszintje MPM-es betegek esetében

A keringő C4d potenciális diagnosztikai biomarkerként való jelentőségének vizsgálatához összehasonlítottuk az MPM betegek, az egészséges önkéntesek (healthy volunteers, HV), valamint a nem-malignus pleurális megbetegedésben szenvedő betegek C4d plazmaszintjét. Érdekes módon nem találtunk szignifikáns különbségeket e három kohorsz között. Az MPM alcsoportok belül viszont, epithelioid altípusú ($p = 0,002$), IMIG I/II stádiumú ($p = 0,035$), idős betegek esetében ($p = 0,02$), illetve azoknál, akik multimodális kezelésben részesültek ($p = 0,028$), szignifikánsan gyakrabban volt a C4d szint $1,5 \mu\text{g/ml}$ alatt.

III.4.2. Korreláció a radiológiailag meghatározott tumor térfogatával

Vizsgálataink során megállapítottuk, hogy a magas keringő C4d-szint szignifikánsan gyakoribb volt nagyobb tumorméret esetén ($p = 0,047$). Ezt követően, korreláltattuk a keringő C4d plazmaszinteket a tumor térfogattal és – nem szignifikáns – de pozitív lineáris korrelációt véltünk felfedezni a C4d szintje és a tumor térfogata között (Pearson $r: 0,34$; $p = 0,099$)

III.4.3. Összefüggések a keringő gyulladásos markerek tekintetében

A magasabb keringő C4d szintek emelkedett plazma fibrinogén (Pearson $r: 0,48$, $p = 0,002$; Mann-Whitney U-teszt dikotomizált C4d-vel, $p = 0,001$) és CRP (Pearson $r: 0,44$, $p = 0,004$; Mann-Whitney U-teszt dichotomizált C4d-vel, $p = 0,002$) szintekkel társultak. A C4d és a fehérvérsejtszám (white blood count, WBC) között ugyanakkor nem találtunk összefüggést.

III.4.4. A C4d plazmaszintje összefügg az indukciós kezelésre adott válasszal

Kemoterápiát követően stabil (SD) vagy progrediáló betegség (PD) esetén szignifikánsan magasabb volt a C4d szint, mint a részleges vagy jelentős terápiás választ adó betegeknél (PR/MR) [$p = 0,005$].

III.4.5. A C4d plazmaszint prognosztikai jelentősége MPM esetén

A keringő plazma C4d-szint prognosztikai relevanciájának vizsgálatához kohorszunkat a diagnózis időpontjában mért magas ($\geq 1,5 \mu\text{g/ml}$) és alacsony ($< 1,5 \mu\text{g/ml}$) C4d-szinttel rendelkező csoportokra osztottuk. Magas plazma C4d szinttel rendelkező betegek esetén szignifikánsan rosszabb volt a prognózis, mint az alacsony plazmaszintű betegek esetében ($p = 0,007$). Továbbá, többváltozós Cox regressziós elemzéssel feltártuk, hogy a plazma C4d szint a független prognosztikai tényező.

III.4.6. A keringő C4d korrelációja más komplement komponensekkel

Kohorszunkban a plazma C3a szintje szignifikánsan magasabb volt az MPM-es betegeknél (MPM vs. HV, $p = 0,013$). Az MPM kohorszon belül ugyanakkor, a C3a szint nem korrelált sem a szövettani altípussal ($p = 0,244$), sem a stádiummal ($p = 0,406$) sem az életkorral ($p = 0,807$). Szignifikáns korrelációt találtunk viszont a keringő C3a és C4d plazmaszint között (Pearson $r: 0,57$; $p < 0,001$). Végül annak megvizsgálása érdekében, hogy a C3a a C4d-hez hasonlóan megbízható prognosztikai markernek tekinthető-e MPM-ben, a C3a alcsoportot felosztottuk alacsony és magas C3a kategóriákra a medián plazma C3a szintet használva cut-off-ként (119 ng/ml). Amint az várható volt, a magas keringő C3a szint csökkent túlélési mutatókkal társult ($p = 0,117$).

III.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában

III.5.1. Apelin expresszió vizsgálata szövettani mintákon és NSCLC sejtvonalakon

Az FFPE mintákon végzett immunhisztokémiai vizsgálatok során, az apelin megjelenése citoplazmás mintázatot mutatott. Az apelin protein főként a humán bronchiális mirigyekben és a tumorról határos epitheliumban fejeződött ki, míg az alveoláris sejtek negatívak voltak. A 46 nem tumoros és tumoros mRNS extraktum-pár kvantitatív valós idejű PCR analízise szerint az apelin expressziós szintek szignifikánsan magasabbak voltak a tumoros mintákban (vs. a nem tumoros minták, $p < 0,01$).

Sejtvonalaink – mRNS szintű – apelin expresszióját RT-PCR-al vizsgáltuk, és a termékeket megfuttatva látható, hogy az apelin expresszálódik az összes vizsgált NSCLC sejtvonalban. Továbbá a sejtvonalak apelin fehérje expressziója ELISA-val is detektálható volt.

III.5.2. Exogén apelin kezelés és apelin expressziós vektorral történő transzfekció hatása az NSCLC vonalak növekedésére *in vitro*

Az exogén apelin kezelés egyik koncentrációban sem befolyásolta a sejtek *in vitro* proliferációs képességét a kezeltlen sejtekhez képest a 72 órás kísérletben sem szérumos, sem szérummentes közegben. Ugyanakkor, az apelin expressziós vektorral történő transzfekció az apelin szintjének szignifikáns emelkedését eredményezte.

Ezt követően proliferációs tesztek révén vizsgáltuk az apelin protein expressziós szint emelkedésének hatását *in vitro*. Eredményeink alapján, egyik apelint túltermelő sejtvonal sem mutatott megnövekedett proliferációt a kontroll vektorral transzfektált sejtekhez képest.

III.5.3. Fokozott apelin expresszió hatása az NSCLC növekedésére *in vivo*

Az apelin *in vivo* hatásaiak vizsgálata céljából, szubkután injektáltuk az apelin vagy kontroll vektorral transzfektált H358 vagy H1975 sejteket immundeficiens egerekbe. A beoltást követő 24. napon, mindkét sejtvonal esetében szignifikánsan nagyobb tumortérfogatokat mértünk az apelin vektorral transzfektált vonalaknál a kontroll vektorral transzfektált vonalakhoz képest. Emellett, a morfometriai analízis, szignifikánsan nagyobb mikroér sűrűséget mutatott az apelin-túltermelő tumorokban. Ezenkívül összehasonlítottuk a tumorkapillárisok területét is, és azt tapasztaltuk, hogy az apelin transzfektált tumorok esetén szignifikánsan nagyobb volt tumorkapillárisok területe.

III.5.4. Humán NSCLC daganatminták apelin expressziójának, beereződésének és klinikai viselkedésének összehasonlítása

Az apelin lehetséges angiogén tulajdonságára utal, hogy magas apelin expresszió szignifikánsan gyakrabban párosult nagy érdenzitással ($p = 0,04$). Továbbá kimutattuk, hogy a vérerekapillárisok átlagos száma szignifikánsan nagyobb a magas apelin expresszáló tumorokban ($p = 0,002$).

III.5.5. A megnövekedett apelin protein expresszió prognosztikus jelentősége

Az öt éves túlélési ráta magas apelin expresszió esetén 29,9%, míg alacsony expressziós szint esetén 63,3% volt ($p = 0,002$). Ezt követően többváltozós túlélési analízist végeztünk a standard prognosztikus paraméterek (tumor kiterjedés, nyirokcsomó stádium és életkor) függvényében, és azt tapasztaltuk, hogy az apelin expresszió prognosztikus értéke független a többi változótól ($p = 0,021$).

IV. A tézisek legfontosabb új megállapításai

IV.1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban

IV.1.1. A lymphangiogenesis vizsgálata és jelentősége NSCLC-ben

Az angiogén NSCLC-ben a nyirokerek a tumorok perifériáján fontosabb szerepet töltenek be a metasztatikus folyamatban, mint a peritumorális lymphatikus hálózat (melynek területén a lymphatikus hotspotok találhatóak), vagy a tönkretett és ezáltal nem funkcionáló tumor centrum nyirokerek.

Az úgynevezett nem angiogén tumorok rendkívül agresszívek és a bekebelezett tüdőnyirokerek kulcsszerepet játszhatnak a már perzisztáló vérér kapillárisok mellett. A bekebelezett nyirokerek jóval effektívebbek lehetnek, mint az újonnan képződöttek, mivel a nem angiogén tüdődaganatokban a nyirok így közvetlenül a bekebelezett gazdaszöveti tüdő nyirokér hálózatba kerül, míg az angiogén tumorokban kizárólag a daganatok perifériájáról vezetnek nyirokerek a környező normál szövetbe. Nem angiogén tumorokban ily módon a nyirokrendszeren át történő tumor disszemináció a korábban már meglévő nyirokutak segítségével történhet a teljes tumormasszából.

Munkacsoportunk megemelkedett VEGF-C immun-reaktivitást észlelt NSCLC-ben a normál tüdőszövethez képest, azonban nem volt kézzelfogható összefüggés a VEGF-C expresszió és az LVD értékek, a nyirokcsomó metasztázisok, vagy a betegek túlélése között. Továbbá nem tudtunk összefüggést kimutatni a VEGF-C expresszió és a lymphatikus endotheliális sejt jelölési indexe között. Ezért nehéz arra következtetni, hogy a lymphangiogenesis a humán tüdőrákban a VEGF-C hatásának az eredménye, ahogy azt korábbi kísérletes modellekben leírták. A mi eredményeink inkább azt sugallják, hogy a VEGF-C leginkább túlélési faktorként működik a tüdődaganatokban. Ezt a gondolatot tovább erősítette a megfigyelés, hogy a nem angiogén tumorokban, amelyek nem mutattak intratumorális nyirokér bimbózást, a VEGF-C expresszió a bekebelezett nyirokerek közvetlen szomszédságára korlátozódott. Ugyanakkor valószínű, hogy hasonlóan, mint a tumor indukálta angiogenesis esetében, ahol több cytokin interakciója kontrollálja a tumor vaszkularizációt, a lymphangiogén faktorok egy dinamikus egyensúlya határozza meg a lymphangiogenesis aktivitását.

IV.2.2. A lymphovaszkulogenezis (LVEPC-k) vizsgálata és jelentősége SCLC-ben

Munkánkban elsőként mutatjuk be, hogy az SCLC betegek perifériás vérében keringő CD34+/VEGFR3+ LVEPC sejtszám szignifikánsan emelkedett a tumormentes kontroll egyénekével összehasonlítva, és ezen sejtszint a nyirok metasztázis kialakulásával és így a klinikai viselkedéssel is összefüggésben áll. Az LVEPC sejtek hozzájárulhatnak mind a nyirok-, mind a vérér kapilláris kialakulásához humán SCLC-ben. Jelen tanulmány nem tette lehetővé sem az LVEPC sejtek vaszkulogén aktivitásának mérését, sem a vaszkulogenezishez, illetve lymphangiogenezishez való hozzájárulás arányának megállapítását. Azonban megfigyelhettük, hogy az LVEPC sejtek száma kapcsolatban állt a nyirokcsomó metasztázisok kiterjedésével. Ezek alapján feltételezhető, hogy ezen sejteknek potenciális szerepük van a lymphangiogenezis folyamatában, vagy hasonló mozgató rugója van az SCLC nyirokcsomó áttétek progressziójának és az LVEPC sejtek csontvelőből történő mobilizációjának. A fenti elmélet alapján feltételezhető, hogy megfigyelésünk (az emelkedett LVEPC szám) az emelkedett VEGF-C szint, valamint az emelkedett VEGFR3 ligand eredménye.

Munkánkban perifériás vérben vizsgáltuk a VEGF-C szintet és azt találtuk, hogy bár a koncentrációja szignifikánsan magasabb volt SCLC betegeknél a kontroll (egészséges) csoporthoz képest, statisztikailag nem volt szignifikáns kapcsolat a VEGF-C szint és a keringő LVEPC sejtszám között. Azon megfigyelésünkön túlmenően, miszerint SCLC betegeknél (összehasonlítva a kontroll csoporttal) emelkedett kezelés előtti keringő LVEPC sejtszámot észleltünk, ezen a prospektív tanulmány bemutatja, hogy a CD34+/VEGFR3+ LVEPC sejtek egyszerű flow cytometriás mérése hasznos prediktív marker a SCLC betegek túlélésére vonatkozóan. A 25 hónapos utánkövetés alatt szignifikánsan magasabb halálozást észleltünk azoknál a betegeknél, akiknél magas LVEPC számot detektáltunk, összehasonlítva az alacsonyabb kiindulási LVEPC számú csoporttal. Mindez arra enged következtetni, hogy flow cytometriával a perifériás vérből mért LVEPC sejtszám korrelál a humán SCLC klinikai viselkedésével.

Bár az SCLC betegeknél emelkedett VEGF-C koncentrációt észleltünk a kontroll csoporthoz képest, nem találtunk jelentős összefüggést a VEGF-C szint és a betegek túlélése között. Továbbá szintén nem volt különbség a VEGF-C szint tekintetében a klinikopatológiai jellemzők, és az N1, illetve N2-3 betegség stádium függvényében sem.

IV.2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén

Ezen nemzetközi multicentrikus vizsgálatban, 125 szövettanilag igazolt szoliter fibrózus tumorral diagnosztizált és sebészileg kezelt beteg klinikopatológiai adatait és túlélését vizsgáltuk. Megjegyzendő, hogy ez a – betegség előfordulásához képest viszonylag nagy esetszámot feldolgozó – tanulmány elsőként mutatja be, hogy a vérből származó biomarkerek független prognosztikai jelentőséggel bírnak mellkasi szoliter fibrózus daganatok esetén. Mellkassebészeti szempontból, a hagyományos vagy minimál-invazív műtéti behatolás nem befolyásolja jelentős mértékben az eseménymentes túlélést. Továbbá VATS műtét esetén hasonló daganatmentes rezekciós szél biztosítható, rövidebb a kórházi tartózkodás és alacsonyabb a szövődmény ráta.

A korábban már mások által vizsgált hisztopatológiai tulajdonságok közül sikerült igazolni uni- és multivariáns túlélési analízissel, hogy a tumor dignitása önálló prognosztikai faktor, függetlenül más prognosztikai faktoroktól, mint az életkor, tumorméret, rezekciós vonal és gyulladásos paraméterek, de szoros kapcsolatban áll a de Perrot stádiummal. Továbbá kimutattuk, hogy a tumormentes rezekciós szélek és a daganat nagysága jelentősen befolyásolja a posztoperatív kimenetelt az egyváltozós túlélési elemzésekben, amint azt korábban is bemutattuk.

Tanulmányunk első a nemzetközi szakirodalomban, mely a fibrinogén független prognosztikai értékét hangsúlyozza ezen ritka daganatok esetében. A fibrinogén értéke szignifikáns összefüggést mutatott továbbá a tumor méretével, a de Perrot stádiummal, és a tumor dignitásával egyaránt. Következésképpen a fibrinogén hasznos marker lehet a nyomonkövetési és kezelési stratégiák megtervezésében radikális rezekció után. Megjegyzendő, hogy bár az NLR értéke szintén prognosztikus faktornak bizonyult az univariáns túlélési analízis során, a multivariáns túlélési analízis eredményei alapján nem tekinthető független faktornak.

Hasonlóan a korábbi megállapításunkhoz malignus pleurális mezotelióma esetén, a betegség késői stádiuma emelkedett fibrinogén szinttel jár. Továbbá az eredmények azt mutatják, hogy előrehaladottabb daganatok fokozott szisztémás gyulladásos választ váltanak ki, valamint ha az átlagos tumorméretet (de Perrot stádium helyett) összehasonlítjuk a magas és az alacsony fibrinogén szinttel rendelkező csoportok között, szintén hasonló eredményt kapunk. A gyulladás kulcsfontosságú szerepet játszik számos rosszindulatú daganat kialakulásában és progressziójában. Következésképpen az immunrendszer és a tumor közötti kölcsönhatások meghatározzák a daganat jellemzőit, mint azt a legfrissebb publikációk is mutatják. A pontos mechanizmusok, amelyek a szisztémás gyulladásos paraméterek prognosztikai értékét meghatározzák a daganatos betegek esetében, jelenleg nem teljesen ismertek.

IV.3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan

A jelenlegi tanulmány az első a szakirodalomban, amely arról számol be, hogy a centrális primer tüdő adenocarcinomákban szenvedő betegek hajlamosak a korai áttétek kialakítására. Továbbá megállapítottuk, hogy centrális elhelyezkedés esetén gyakoribbak a csontmetasztázisok, míg a perifériás lokalizáció a tüdőmetasztázisok megjelenésére hajlamosít. Ezenkívül láthatjuk, hogy a pleurális metastázisok gyakrabban jelennek meg az alsó lebenyi adenocarcinomáknál. Megállapításaink klinikai jelentősége az egyénre szabott kezelési protokollok szükségességét hangsúlyozza figyelembe véve mind a primer tumor lokalizációját, mind az áttétképzési mintázatot. A daganatok helyének meghatározását tekintve eredményeink összhangban vannak a jelenlegi diagnosztikai- és stádium-guidelineokkal. Ezenkívül a bemutatott adatok arra utalnak, hogy a szervi áttétek közötti helyspecifikus eltérések és a túlélési mutatók közötti különbségek nem változnak a bal és a jobb oldali adenocarcinomák között. Ezért előfordulhat, hogy ezek a daganatok nem különböző entitásokat képviselnek, és ugyanazon onkológiai elvek alkalmazásával kell őket kezelni. A távoli áttétek jelenléte a tüdőrák kedvezőtlen prognózisának fő tényezője. Számos csoport, köztük az IASLC Lung Cancer Staging Project kutatói nemrégiben kimutatták, hogy a tüdőrákos betegeknél az egy szervet érintő multiplex metastázisok esetén az OS szignifikánsan rosszabb, mint az egyszeri metastázisoknál. Ennek megfelelően a legfrissebb IASLC iránymutatás azt javasolja, hogy az extrathoracalis áttétben szenvedő betegeket több alkategóriákba soroljuk. Tanulmányunkban szintén megfigyelhető az OS értékek közötti szignifikáns eltérés a szervi áttétek számának függvényében.

Vizsgálatunk gyenge pontjai között elsőként kiemelendő a tanulmány retrospektív jellege, mely megnehezítette az adatgyűjtést, valamint a hiányzó adatok pótlását. Továbbá, a másodlagos feltáró elemzések és a tesztek sokasága szintén befolyásolhatja az adatokat. A stádiummeghatározás céljából -az esetek döntő többségében- a patológiai TNM helyett a klinikai TNM-t használtuk. Az áttétek kizárólag a standard képalkotó eljárásokkal voltak diagnosztizálva (nem alkalmazva például FDG PET-CT-t), melyek nem teszik lehetővé a mikrometasztázisok felfedezését mintegy alábecsülve ezáltal az áttétes helyek számát. Összességében, figyelembe véve az összes fent említett lehetséges tanulmányi korlátozást, óvatosságra van szükség a jelenlegi tanulmány következtetéseinek levonása során.

IV.4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben

Számos esetben bizonyítást nyert, hogy a komplement-kaszkádnak fehérjéi szerepet játszanak különböző daganatok progressziójában. Legjobb tudomásunk szerint ez az első tanulmány, amely MPM betegcsoportban vizsgálja a plazma C4d prognosztikai jelentőségét. A tüdő adenocarcinomával ellentétben, immunhisztokémiai módszerrel nem tudtunk kimutatni C4d pozitivitást MPM sejtekben. Megjegyzendő, hogy számos daganat esetében a C4d tumorsejtekben való expressziója korrelál a prognózissal, a betegség stádiumával és/vagy a lymphoid invázió mértékével. Ugyanakkor, például a limfómákban szintén kimutatható a C4d tumor-specifikus expressziója. A C4d expresszió/depozíció hiánya MPM sejtekben arra utal, hogy a komplement kaszkádot nem direkt módon aktiválják a malignus sejtek. Fontos megjegyezni, hogy a daganatok ektópiás limfoid csíráközpontjaiban találtunk C4d pozitivitást. Továbbá jelen tanulmányunkban bemutattuk, hogy a keringő C4d szintek szorosan korrelálnak más szisztémás gyulladásos markerekkel, úgy, mint a CRP-vel és a fibrinogénnel.

Vizsgálatunkban bizonyítást nyert, hogy a keringő C4d szint korrelál az MPM betegség stádiumával és a magas keringő C4d szint jelentősen gyakoribb nagyobb tumorméret esetén. A non-epitheloid altípusú betegek esetében szintén magasabb C4d szinteket mértünk, mint epitheloid altípusoknál. Eredményeink azt sugallják, hogy az előrehaladott betegség, valamint a nagyobb tumortérfogat hozzájárulhat a komplement rendszer amplifikációján keresztül a rosszindulatú sejtek opszonizációjához. Feltételezzük továbbá, hogy nem maguk az MPM tumorsejtek, hanem – legalábbis részben – a lokális infiltratív immunsejtek felelősek a komplement rendszer klasszikus aktivációjáért.

A C4d-hez hasonlóan a C3a egy komplement-specifikus hasítási termék, mely koncentrációja a komplement aktiválása során növekszik. A plazma C3a-szint emelkedett volt az MPM-es betegeknél (a HIV-khez képest), és összefüggést mutatott a C4d szintjével. A C3a szint a – C4d-hez hasonlóan – prognosztikai jelentőséggel is bírt azon alcsoporton belül, ahol mindkét komponens mérhető volt. Ezek a megfigyelések tovább erősítik a komplement-aktiváció klinikai jelentőségét MPM-ben.

IV.5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában

Tanulmányunk során vizsgáltuk az apelin kifejeződését mind a normál, mind a tumoros humán tüdőszövetben. A kvantitatív RT-PCR eredményei alapján megállapítottuk, hogy az apelin overexpresszálódik a frissen fagyasztott NSCLC mintákban mRNS szinten, és ez korrelál a megfelelő FFPE minták – immunhisztokémiával detektálható – protein expressziós szintjével. Bár az NSCLC sejtvonalakban genetikai módosítással megnövelt apelin expresszió fokozott tumornövekedést eredményezett *in vivo* (26. ábra), sem az exogén apelin kezelés, sem az apelin transzfekció nem befolyásolta a sejtek proliferációs képességét *in vitro*.

Saját eredményeink és az apelin jól dokumentált angiogén funkciói alapján feltételeztük, hogy az apelin molekula serkenti az NSCLC tumorok növekedését a vérkapillárisokra gyakorolt stimuláló hatása révén. Ennek okán megvizsgáltuk az összefüggést az apelin kifejeződés mértéke és az NSCLC-vel kezelt betegek tumoros mintáinak angiogén fenotípusa között. Vizsgálataink során azt találtuk, hogy a mikroerek száma szignifikánsan nagyobb volt a nagymértékű apelin-expressziót mutató tumorokban (az apelint kismértékben kifejezőkkel szemben). Ezt az eredményt alátámasztotta azon megfigyelésünk is, miszerint a transzfektált humán NSCLC sejtvonalak apelin túltermelése szignifikánsan megnövelte nude egerekben a szubkután tumorok intratumorális mikroereinek számát

Az apelin kifejeződés mértéke és a tumorok angiogén fenotípusa között megfigyelt összefüggéseink, valamint az eddigi kísérleti és klinikai bizonyítékok alapján, felmerült a kérdés, hogy van-e kapcsolat az apelin expressziójának mértéke és a betegek klinikopatológiai jellemzői között. Az öt éves követési periódus alatt szignifikánsan magasabb volt az NSCLC okozta halálozás azon betegeknél, akiknél nagymértékű apelin expresszió találtunk (összevetve azon betegekkal, ahol kismértékű volt a tumoros apelin expresszió, 32. ábra). Kiemelendő, hogy a magas apelin expresszió függetlenül prognosztikai tényezőnek bizonyult a többváltozós analízis során is

Összegezve, eredményeink alapján az NSCLC-re jellemző angiogén molekulák csoportja bővül az apelinnel, és így a jövő feladata lehet az apelin jelátvitelt megcélzó terápiák fejlesztése.

Következtetések

Transzlációs vizsgálataink során új lehetséges biomarkerek (illetve prognosztikai tényezők) jelentőségét vizsgáltuk kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban, malignus pleurális mezoteliómában, valamint mellkasi szoliter fibrózus tumorokban. Az értekezésben bemutatott klinikai-kísérletes munka legfőbb megállapításai a következőkben foglalhatók össze:

1. A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban:

- Munkánk elsőként bizonyítja, hogy lymphangiogenesis kizárólag az angiogén növekedési típusú tüdődaganatokban jelenik meg és a nyirokér denzitás összefügg a klinikai viselkedéssel, valamint a nyirokcsomó státusszal ezen növekedési típus esetén.
- A nyirokcsomó metasztázisok megjelenésének veszélye és a rövidebb túlélés valószínűbb a nem angiogén betegpopulációban. A nem angiogén tumorok elsősorban bekebelezik a gazdaszöveti nyirokereket növekedésük során, míg az angiogén tumorok folyamatos lymphangiogenesis kíséretében növekednek.
- Tanulmányunk során szintén elsőként bizonyítottuk, hogy SCLC betegek perifériás vérében szignifikánsan emelkedett a csontvelő eredetű LVEPC sejtek szintje, amely korrelál a nyirokcsomó metasztázissal és a rosszabb prognózissal.

2. Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén

- Igazoltuk, hogy a szoliter fibrózus tumorok dignitása önálló prognosztikai faktor, mely független az életkortól, a tumorméretől, a rezekciós szélről és a gyulladásos paraméterektől, de szoros kapcsolatban áll a de Perrot stádiummal.
- A hagyományos vagy minimál-invazív műtéti behatolás nem befolyásolja jelentős mértékben az eseménymentes túlélést, de utóbbi kevesebb szövődménnyel és rövidebb kórházi tartózkodással jár.
- Kutatásunk során először sikerült igazolni, hogy gyulladásos paraméterek prognosztikai értékkel bírnak szoliter fibrózus tumorok esetén. Ezek közül is kiemelendő a fibrinogén, mely önálló prognosztikai faktornak bizonyult. Továbbá, a fibrinogén értéke szignifikáns összefüggést mutatott a tumor méretével, a de Perrot stádiummal, és a tumor dignitásával egyaránt. Ez alapján megállapítható, hogy a fibrinogén szint hasznos lehet sebészi rezekciót követően a betegek utánkövetésében és a kezelési stratégia megválasztásában.

3. A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan:

- A centrális primer tüdő adenocarcinomákban szenvedő betegek hajlamosak a korai áttétek kialakítására. Továbbá megállapítottuk, hogy centrális elhelyezkedés esetén gyakoribbak a csontmetasztázisok, míg a perifériás lokalizáció a tüdőmetasztázisok megjelenésére hajlamosít. A túlélési analízisek eredményei alapján pedig kijelenthető, hogy perifériás elhelyezkedésű adenocarcinoma esetén jelentősen hosszabb a betegek túlélése.
- A metasztatikus mintázat szempontjából megállapítható, hogy a tüdő, a mellhártya és a mellékvese áttétekre elsősorban a korai, míg az agyi metastázisokra a késői megjelenés jellemző. Az agyi áttétek gyakran a csont és a tüdő áttétekkel együtt jelennek meg, míg a csont áttétek a tüdő áttétek jelenlétét valószínűsítik. Megjegyzendő továbbá, hogy a csontáttét jelenléte a mellékvese és máj érintettséggel is nagy valószínűséggel fordul együtt elő.

4. A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómában:

- Immunhisztokémiai módszerekkel nem tudtunk kimutatni C4d pozitivitást az MPM sejtekben, mely arra enged következtetni, hogy a malignus sejtek nem közvetlenül aktiválják a komplement rendszert. A tumor állományában lévő ectopiás lymphoid struktúrák viszont erős C4d pozitivitást mutattak.
- Vizsgálatunkban bizonyítást nyert, hogy a keringő C4d szint korrelál az MPM betegség stádiumával, és megállapítottuk, hogy a magas keringő C4d szint jelentősen gyakoribb nagyobb tumorméret esetén.
- Azon betegek esetében, ahol kemoterápiát követően progresszió volt megfigyelhető a keringő C4d szint szignifikánsan magasabb volt azokhoz az esetekhez képest, akik jól reagáltak a kemoterápiára. Következésképpen, a C4d szint mérése kemoterápiát követően segítheti a betegek újboli stádiumbeosztását és értékelését.

5. Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában:

- Eredményeink, az apelin, mint egy új angiogén faktor jelentőségét hangsúlyozzák humán NSCLC-ben.
- A daganatos mintákban jelentősen emelkedett apelin expresszió észlelhető a normál tüdőszövethez képest, és a magas apelin-expresszió megnövekedett érdenzitással és rosszabb túléléssel párosul. Következésképpen, kutatásunk elsőként bizonyítja, hogy direkt összefüggés van az apelin expresszió és a klinikai kimenetel között NSCLC-ben.

Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom Prof. Dr. Kásler Miklósnak, aki minden szakmai és tudományos törekvésemet támogatta, pályámat tanácsaival, észrevételeivel egyengette.

Köszönöm Prof. Dr. Merkely Bélának, hogy barátságával megtisztelt és mindenben segített.

Köszönöm Prof. Dr. Polgár Csabának, hogy gyerekkorom óta barátom és mindig mellettem állt.

Köszönettel tartozom Dr. Döme Baláznak, aki megismertette velem a tudományos kutatás szépségeit.

Hálás vagyok Dr. Köves Istvánnak és Dr. Jankovich Mihálynak, hogy beavattak a sebészet rejtelmeibe.

Prof. Dr. Walter Klepetko a szervátültetés csodáját mutatta meg nekem és személyében közelről láthattam a világ mellkassebészetének élvonalát.

Barátommal és harcostársammal, Prof. Dr. Lang Györggyel örökre összeköt minket az első Magyarországon elvégzett tüdőátültetés felejthetetlen élménye.

Dr. Elek Jenő nélkül az Országos Onkológiai Intézet Mellkassebészeti Osztálya és a Transzplantációs Program sem működne.

Büszke vagyok rá, hogy olyan tehetséges fiatalokkal dolgozhatok együtt, mint Dr. Megyesfalvi Zsolt, aki a klinika tudományos kutatásának egyik fő motorja.

Köszönöm munkatársaimnak, Dr. Agócs Lászlónak, Dr. Kocsis Ákosnak, Dr. Fazekas Leventének, Dr. Bogyó Leventének, Dr. Török Klárának, Dr. Mészáros Lászlónak, Dr. Gieszer Baláznak, Dr. Farkas Attilának, Dr. Ghimessy Áronnak, Dr. Radeczky Péternek, Dr. Csende Kristófnak, Dr. Tallós Bernadettnek, Dr. Tihanyi Hannának, Dr. Németh Petrának, Erdőfi-Nagy Évának, és Bíró Beatrixnek.

Végül, de nem utolsó sorban köszönöm feleségemnek, Beának és lányaimnak, Bibinek, Lilinek, Fanninak a sok szeretetet és biztatást, valamint türelmet, amit munkám során tőlük kaptam.

Az értekezés alapját képező saját közlemények

Rényi-Vamos, F*; Tovari, J*; Fillinger, J; Timar, J; Paku, S; Kenessey, I; Ostoros, G; Agocs, L; Soltesz, I; Dome, B. Lymphangiogenesis correlates with lymph node metastasis, prognosis, and angiogenic phenotype in human non-small cell lung cancer CLINICAL CANCER RESEARCH 11: 20 pp. 7344-7353., 10 p. (2005)

* megosztott első szerzők

Bogos, K*; **Rényi-Vámos, F***; Dobos, J; Kenessey, I; Tóvári, J; Tímár, J; Strausz, J; Ostoros, G; Klepetko, W; Ankersmit, HJ et al. High VEGFR-3-positive circulating lymphatic/vascular endothelial progenitor cell level is associated with poor prognosis in human small cell lung cancer CLINICAL CANCER RESEARCH 15: 5 pp. 1741-1746., 6 p. (2009)

* megosztott első szerzők

Ghanim, B; Hess, S; Bertoglio, P; Celik, A; Bas, A; Oberndorfer, F; Melfi, F; Mussi, A; Klepetko, W; Pirker, C; Berger, W; Harmati, I; Farkas, A; Jan Ankersmit, H; Dome, B; Fillinger, J; Aigner, C; Hegedus, B; **Rényi-Vamos, F***; Lang G*. Intrathoracic solitary fibrous tumor - an international multicenter study on clinical outcome and novel circulating biomarkers. SCIENTIFIC REPORTS; 7:12557. (2017)

* megosztott utolsó szerzők

Klikovits, T; Stockhammer, P; Laszlo, V; Dong, Y; Hoda, MA; Ghanim, B; Opitz-Schmitt, I; Frauenfelder, T; Nguyen-Kim, TDL; Weder, W; Berger, W; Grusch, M; Aigner, C; Klepetko, W; Dome, B; **Rényi-Vamos, F**; Oehler, R; Hegedus, B. Circulating complement component 4d (C4d) correlates with tumor volume, chemotherapeutic response and survival in patients with malignant pleural mesothelioma. SCIENTIFIC REPORTS; 16456 (2017).

Klikovits, T; Lohinai, Z; Fábíán, K; Gyulai, M; Szilasi, M; Varga, J; Baranya, E; Pipek, O; Csabai, I; Szállási, Z; Tímár, J; Hoda, MA; Laszlo, V; Hegedüs, B; **Rényi-Vamos, F**; Klepetko, W; Ostoros, G; Döme, B; Moldvay, M. New insights into the impact of primary lung adenocarcinoma location on metastatic sites and sequence: A multicenter cohort study LUNG CANCER 126 pp. 139-148., 10 p. (2018)

Berta, J; Kenessey, I; Dobos, J; Tovari, J; Klepetko, W; Ankersmit, HJ; Hegedus, B; **Rényi-Vamos, F**; Varga, J; Lorincz, Z. et al. Apelin expression in human non-small cell lung cancer: Role in angiogenesis and prognosis JOURNAL OF THORACIC ONCOLOGY 5: 8 pp. 1120-1129., 10 p. (2010)

A disszertációban nem szereplő tudományos szakcikkek, rövid közlemények

Gieszer, B*; Megyesfalvi, Z*; Dulai, V; Papay, J; Kovalszky, I; Timar, J; Fillinger, J; Harko, T; Pipek, O; Teglas, V; Regos, E; Papp, G; Szallasi, Z; Laszlo, V; **Renyi-Vamos, F**; Galffy, G; Bodor, C; Dome, B[#]; Moldvay, J[#]. EGFR variant allele frequency predicts EGFR-TKI efficacy in lung adenocarcinoma: a multicenter study. Transl Lung Cancer Res. [In press]

Radeczky, P; Megyesfalvi, Z; Laszlo, V; Fillinger, J; Moldvay, J; Raso, E; Schlegl, E; Barbai, T; Timar, J; **Renyi-Vamos, F**; Dome, B*; Hegedus, B*. The effects of bisphosphonate and radiation therapy in bone-metastatic lung adenocarcinoma: the impact of KRAS mutation. Transl Lung Cancer Res. [In press]

Ghimessy, A*; Radeczky, P*; Laszlo, V; Hegedus, B; **Renyi-Vamos, F**; Fillinger, J; Klepetko, W; Lang, C; Dome, B[#]; Megyesfalvi, Z[#]. Current therapy of KRAS-mutant lung cancer. CANCER AND METASTASIS REVIEWS 39 : 4 pp. 1159-1177. 18 p. (2020)

Megyesfalvi, Z; Bárány, N; Valkó, Z; Bugyik, E; Paku, S; Berta, J; Lantos, A; Fillinger, J; Moldvay, J; Bogos, K; **Rényi-Vámos, F**, et al. A kissejtes tüdőrák heterogenitásának biológiai és klinikopatológiai jelentősége. MAGYAR ONKOLÓGIA 64 : 3 pp. 243-253., 11 p. (2020)

Radeczky, P; Ghimessy, Á; Berta, J; László, V; Hegedüs, B; **Rényi-Vámos, F**; Fillinger, J; Megyesfalvi, Z; Döme, B. A KRAS-mutáns tüdő-adenokarcinóma kezelési lehetőségei MAGYAR ONKOLÓGIA 64 : 3 pp. 231-241. , 11 p. (2020)

Agócs, L; **Rényi-Vámos, F**. A tüdőrák sebészi kezelése, van új a nap alatt? MAGYAR ONKOLÓGIA 64 : 3 pp. 190-195. , 6 p. (2020)

Kerti, M; Bohacs, A; Madurka, I; Elek, J; Gieszer, B.; **Renyi-Vamos, F**; Varga, J. The effectiveness of pulmonary rehabilitation in connection with lung transplantation in Hungary. ANNALS OF PALLIATIVE MEDICINE 2020 p. In press (2020)

Barabás, JI; Ghimessy, ÁK; **Rényi-Vámos, F**; Kocsis, Á; Agócs, L; Mészáros, L; Pukacsik, D; Andi, J; Laki, A; Vörös, F et al. Innovációs lehetőségek a medicinában: 3D tervezési és 3D nyomtatási lehetőségek a felnőtt szív- és mellkassebészeti betegellátásban : Magyarországi tapasztalatok ORVOSI HETILAP 160 : 50 pp. 1967-1975. , 9 p. (2019)

Bohács, A; Eszes, N; Kováts, Zs; Nagy, A; Kis, A; Halász, A; Csiszér, E; Schönauer, N; Tóth, K; Madurka, I. et al. Tüdőtranszplantáció cystás fibrosisban (hazai tapasztalatok) MUCOVISCIDOSIS HUNGARICA 5 : 1 pp. 272-277. , 6 p. (2019)

Bohács, A; Eszes, N; Kovács, Zs; Csiszér, E; Vincze, K; Lázár, Zs; Nagy, A; Kis, A; Csernus, K; Gieszer, B. et al. Tüdőtranszplantáció: fókuszban a betegek utógondozása ORVOSTOVÁBBKÉPZŐ SZEMLE 26 : 7-8 pp. 25-30. , 6 p. (2019)

Dorogi, B; Bukovszky, B; Mátrai, T; Sávolt, Á; Polgár, C; Kelemen, P; Kovács, T; **Rényi-Vámos, F**; Ivády, G; Kovács, E et al. Mapping of the functional anatomy of lymphatic drainage to the axilla in early breast cancer: A cohort study of 933 cases EUROPEAN JOURNAL OF SURGICAL ONCOLOGY 45 : 2 pp. 103-109. , 7 p. (2019)

Fazekas, L; Ghimessy, Á; Gieszer, B; Radeczky, P; Mészáros, L; Török, K; Bogyó, L; Hartyánszky, I; Pólos, M; Daróczi, L. et al. Lung Transplantation in Hungary From Cardiac Surgeons' Perspective TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51 : 4 pp. 1263-1267. , 5 p. (2019)

Ghimessy, AK; Gellert, A; Schlegl, E; Hegedus, B; Raso, E; Barbai, T; Timar, J; Ostoros, Gy; Megyesfalvi, Zs; Gieszer, B; Moldvay, J; **Rényi-Vámos F** et al. KRAS Mutations Predict Response and Outcome in Advanced Lung Adenocarcinoma Patients Receiving First-Line Bevacizumab and Platinum-Based Chemotherapy CANCERS 11 : 10 Paper: 1514 , 15 p. (2019)

Ghimessy, ÁK; Farkas, A; Gieszer, B; Radeczky, P; Csende, K; Mészáros, L; Török, K; Fazekas, L; Agócs, L; Kocsis, Á et al. Donation After Cardiac Death, a Possibility to Expand the Donor Pool: Review and the Hungarian Experience TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51 : 4 pp. 1276-1280. , 5 p. (2019)

Gieszer, B; Ghimessy, Á; Radeczky, P; Farkas, A; Csende, K; Bogyó, L; Fazekas, L; Kovács, N; Madurka, I; Kocsis, Á et al. First 3 Years of the Hungarian Lung Transplantation Program TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51 : 4 pp. 1254-1257. , 4 p. (2019)

Gieszer, B; Radeczky, P; Farkas, A; Csende, K; Mészáros, L; Török, K; Fazekas, L; Bogyó, L; Agócs, L; Kocsis, Á. et al. Lung Transplant Patients on Kilimanjaro TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51 : 4 pp. 1258-1262. , 5 p. (2019)

Kas, J; Csekeő, A; Fehér, C; Karskó, L; Kecskés, L; Molnár, M; Vágvolgyi, A; Varga, JT; Bede, A; Rozgonyi, Z et al. A komplettáló pneumonectomia javallatai és perioperatív eredményei MAGYAR SEBÉSZET 72 : 4 pp. 149-160. , 12 p. (2019)

Madurka, IE; Elek, JJ; Kocsis, Á; Agócs, L; **Rényi-Vámos, F**. Venovenózus extrakorporális membránoxigenizáció (ECMO)-val végzett mellkassebészeti műtétek tapasztalatai Magyarországon: Retrospektív klinikai tanulmány ORVOSI HETILAP 160 : 42 pp. 1655-1662. , 8 p. (2019)

Radeczky, P; Ghimessy, ÁK; Farkas, A; Csende, K; Mészáros, L; Török, K; Fazekas, L; Agócs, L; Kocsis, Á; Bartók, T. et al. Antibody-Mediated Rejection in a Multiple Lung Transplant Patient: A Case Report TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 51 : 4 pp. 1296-1298. , 3 p. (2019)

Varga, J; Kelemen, K; Bohacs, A; Czebe, K; Madurka, I; Lang, G; **Rényi-Vámos, F**. Pre- and post-lung transplant pulmonary rehabilitation between 2012 and 2019 in Hungary. EUROPEAN RESPIRATORY JOURNAL, SUPPLEMENT 54 : suppl.63. pp. &-&. Paper: PA 517 (2019)

Agócs, L; Bajcsay, A; Horváth, Á; Ostoros, Gy; **Rényi-Vámos, F**; Strausz, J; Szőke, J. Tüdőrák In: Kásler, Miklós (szerk.) Az onkológia alapjai : Egyetemi tankönyv Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., pp. 837-882. , 46 p. (2018)

Bajcsay, A; Gálffy, G; Török, K; **Rényi-Vámos, F**. Tüdődaganatok kezelése In: Polgár, Cs (szerk.) Onkológia és sugárterápia. Budapest, Magyarország : Semmelweis Kiadó és Multimédia Stúdió, pp. 190-204. , 15 p. (2018)

Farkas, A; Kocsis, Á; Andi, J; Sinkovics, I; Agócs, L; Mészáros, L; Török, K; Bogyó, L; Radecky, P; Ghimessy, Á et al. Nem tapintható tüdőgócok drót- és izotópjelölés segítségével történő minimálinvazív műtéti eltávolítása ORVOSI HETILAP 159 : 34 pp. 1399-1404. , 6 p. (2018)

Gieszer, B; Radeczky, P; Ghimessy, Á; Farkas, A; Csende, K; Bogyó, L; Fazekas, L; Kovács, N; Madurka, I; Kocsis, Á et al. A magyar tüdőtranszplantációs program indulása és első eredményei ORVOSI HETILAP 159 : 46 pp. 1859-1868. , 10 p. (2018)

Rényi-Vámos, F; Horváth, Á; Csekeő, A; Nagy, T; Fillinger, J; Ostoros, Gy;Tóth, E; Tóth, L. Mellüregi daganatok In: Kásler, Miklós (szerk.) Az onkológia alapjai : Egyetemi tankönyv. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., pp. 883-904. , 22 p. (2018)

Agócs, L; **Rényi-Vámos, F**; Lang, Gy. A mellkasfal, a mediastinum és a tüdő elsődleges sarcomái. In: Szendrői, Miklós; Sági, Zoltán; Pápai, Zsuzsa (szerk.) Malignus lágyrésztumorkok diagnosztikája és kezelése

Bata, OS; **Rényi-Vámos F**; Lang, Gy; Elek, J; Gődény, M. Első hazai tapasztalatok a tüdőtranszplantációval. MAGYAR RADIOLÓGIA ONLINE 8 : 2 p. & (2017)

Bridgeman, VL; Vermeulen, PB; Foo, S; Bilecz, A; Daley, F; Kostaras, E; Nathan, MR; Wan, E; Frentzas, S; Schweiger, T et al. Vessel co-option is common in human lung metastases and mediates resistance to anti-angiogenic therapy in preclinical lung metastasis models. JOURNAL OF PATHOLOGY 241 : 3 pp. 362-374. , 13 p. (2017)

Klikovits, T; Lohinai, Z; Fabian, K; Gyulai, M; Szilasi, M; Varga, J; Baranya, E; Pipek, O; Csabai, I; Szallasi, Z et al. Primary location of lung adenocarcinoma correlates with metastatic site and sequence - central tumors cause early metastases, bone involvement and decreased survival WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT: MIDDLE EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE 129 : 19-20 pp. 775-776. , 2 p. (2017)

Lohinai, Z*; Klikovits, T*; Moldvay, J; Ostoros, G; Raso, E; Tímár, J; Fábíán, K; Kovalszky, I; Kenessey, I; Aigner, C et al. KRAS-mutation incidence and prognostic value are metastatic site-specific in lung adenocarcinoma: poor prognosis in patients with KRAS-mutation and bone metastasis SCIENTIFIC REPORTS 7 Paper: 39721 , 8 p. (2017)

Madurka, I; Elek, J; Schonauer, N; Bartok, T; Kormosoi-Toth, K; Radeczky, P; Gieszer, B; Ghimesy, A; Lang, G; Klepetko, W et al. Early Postoperative Problems After Lung Transplantation: First-Year Experiences in Light of the Newly Established National Hungarian Lung Transplantation Program. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 49 : 7 pp. 1538-1543. , 6 p. (2017)

Madurka, I; Elek, J; Schonauer, N; Bartok, T; Kormosoi-Toth, K; Zollei, E; Ghimesy, A; Lang, G; Klepetko, W; **Renyi-Vamos, F**. Urgent Lung Transplantation in Severe Acute Respiratory Failure Based on Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease: A Case Report TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 49 : 7 pp. 1544-1548. , 5 p. (2017)

Paku, S*; Laszlo, V*; Dezso, K; Nagy, P; Hoda, MA; Klepetko, W; **Renyi-Vamos, F**; Timar, J; Reynolds, AR; Dome, B. The evidence for and against different modes of tumour cell extravasation in the lung: diapedesis, capillary destruction, necroptosis and endothelialisation. JOURNAL OF PATHOLOGY 241 : 4 pp. 441-447. , 7 p. (2017)

Pálfi, T; Lang, G; Rényi-Vámos, F; Andi, J; Madurka, I; Fillinger, J; Éles, K; Tóth, E; Balázs, Gy; Gálffy, G et al. ROS1 pozitív tüdőrák COPD miatt tüdőtranszplantált betegben In: Szalai, Zsuzsanna; Gálffy, Gabriella Onkopulmonológia. Budapest, Magyarország : SpringMed Kiadó, pp. 196-200. , 5 p. (2017)

Renyi-Vamos, F; Hartyanszky, I; Szabolcs, Z; Lang, G. Breakthrough in the Transplantation of Thoracic Organs in Hungary. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 49 : 7 pp. 1515-1516. , 2 p. (2017)

Renyi-Vamos, F; Radeczky, P; Gieszer, B; Ghimesy, A; Czebe, K; Torok, K; Dome, B; Elek, J; Klepetko, W; Lang, G et al. Launching the Hungarian Lung Transplantation Program TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 49 : 7 pp. 1535-1537. , 3 p. (2017)

Rényi-Vámos, F; Agócs, L; Lang, Gy. Metastasectomia, tüdőáttétek sebészete In: Szendrői, Miklós; Sági, Zoltán; Pápai, Zsuzsa (szerk.) Malignus lágyrésztumorkok diagnosztikája és kezelése. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., (2017) pp. 173-177. , 5 p.

Bugyik, E*; **Rényi-Vámos, F***; Szabo, V; Dezso, K; Ecker, N; Rokusz, A; Nagy, P; Dome, B; Paku, S. Mechanisms of vascularization in murine models of primary and metastatic tumor growth CHINESE JOURNAL OF CANCER 35 : 1 Paper: 19 , 8 p. (2016)

Gieszer, B; Török, K; Radeczky, P; Farkas, A; Ghimessy, Á; Mészáros, L; Bogyó, L; Filkorn, R; Benedek, A; Kocsis, Á et al. Primer idiopathiás chylopericardium MEDICINA THORACALIS (BUDAPEST) 69 : 2 pp. 100-102. , 3 p. (2016)

Hoda, MA*; Rozsas, A*; Lang, E; Klikovits, T; Lohinai, Z; Torok, S; Berta, J; Bendek, M; Berger, W; Hegedus, B et al. High circulating activin A level is associated with tumor progression and predicts poor prognosis in lung adenocarcinoma ONCOTARGET 7 : 12 pp. 13388-13399. , 12 p. (2016)

Rényi-Vámos, F. Mediastinum In: Gaál, Csaba (szerk.) Sebészet. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., pp. 595-602. , 8 p. (2016)

Rényi-Vámos, F. Mellhártya. In: Gaál, Csaba (szerk.) Sebészet. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., pp. 560-569. , 10 p. (2016)

Ghanim, B*; Klikovits, T*; Hoda, MA; Lang, G; Szirtes, I; Setinek, U; Rozsas, A; Renyi-Vamos, F; Laszlo, V; Grusch, M et al. Ki67 index is an independent prognostic factor in epithelioid but not in non-epithelioid malignant pleural mesothelioma: a multicenter study BRITISH JOURNAL OF CANCER 112 : 5 pp. 783-792. , 10 p. (2015)

Hegedus, B; Moldvay, J; Berta, J; Lohinai, Z; Rozsas, A; Cserepes, MT; Fabian, K; Ostoros, G; Tovari, J; **Rényi-Vámos, F** et al. Szemelvények a Semmelweis Egyetem, az Országos Onkológiai Intézet és az Országos Korányi Tbc és Pulmonológiai Intézet együttműködésén alapuló tüdőrák-kutatási programból MAGYAR ONKOLÓGIA 59 : 4 pp. 282-285. , 4 p. (2015)

Berta, J*; Hoda, MA*; Laszlo, V; Rozsas, A; Garay, T; Torok, S; Grusch, M; Berger, W; Paku, S; **Rényi-Vámos, F** et al. Apelin promotes lymphangiogenesis and lymph node metastasis. ONCOTARGET 5 : 12 pp. 4426-4437. , 12 p. (2014)

Janik, S; Schiefer, AI; Mullauer, L; Bekos, C; Scharrer, A; Mildner, M; **Rényi-Vámos, F**; Klepetko, W; Ankersmit, HJ; Moser, B. The local and systemic role of RAGE in thymic epithelial tumors, thymic

hyperplasia and thymic physiology WIENER KLINISCHE WOCHENSCHRIFT: MIDDLE EUROPEAN JOURNAL OF MEDICINE 126 : 19-20 pp. 681-681. , 1 p. (2014)

Moser, B; Janik, S; Schiefer, AI; Mullauer, L; Bekos, C; Scharrer, A; Mildner, M; **Rényi-Vamos, F**; Klepetko, W; Ankersmit, HJ. Expression of RAGE and HMGB1 in thymic epithelial tumors, thymic hyperplasia and regular thymic morphology. PLOS ONE 9 : 4 Paper: e94118 , 14 p. (2014)

Bak, M; Hidvegi, J; Andi, J; Bahery, M; Kovacs, E; Schneider, F; Kostic, S; **Rényi-Vamos, F**; Szoke, J; Nyari, T et al. A CT-vezérelt vékonytű-aspirációs citológiai vizsgálat minőségbiztosítása a tüdődaganatok diagnosztikájában ORVOSI HETILAP 154 : 1 pp. 28-32. , 5 p. (2013)

Lang, G; Czebe, K; Gieszer, B; **Rényi-Vamos, F**. Tüdőtranszplantáció magyar betegek számára ORVOSI HETILAP 154 : 22 pp. 868-871. , 4 p. (2013)

Rényi-Vámos, F; Lang, G. Kombinált szív-tüdő átültetés In: Perner, Ferenc; Petrányi, Győző (szerk.) Szervátültetés. Budapest, Magyarország : Medicina Könyvkiadó Zrt., pp. 413-415. , 3 p. (2013)

Rozsas, A; Berta, J; Rojko, L; Horvath, LZ; Keszthelyi, M; Kenessey, I; Laszlo, V; Berger, W; Grusch, M; Hoda, MA et al. Erythropoietin receptor expression is a potential prognostic factor in human lung adenocarcinoma. PLOS ONE 8 : 10 Paper: e77459 , 9 p. (2013)

Kocsis, A; Agocs, L; Kostic, S; Torok, K; Molnar, M; Levay, B; Toth, F; Vadasz, P; **Rényi-Vamos, F**. Egyedi műtéti megoldás fiatal férfi betegen manubriumresectio után Grade II chondrosarcomában MAGYAR SEBÉSZET 65 : 6 pp. 430-432. , 3 p. (2012)

Kocsis, A; Agocs, L; Kostic, S; Levay, B; Torok, K; **Rényi-Vamos, F**. Bilateralis endoscopos thoracalis sympathectomia (ETS) palmaris és axillaris hyperhydrosis esetén - 22 eset összefoglalása. Egynapos sebészeti lehetőség a mellkassebészetben? MAGYAR SEBÉSZET 65 : 5 pp. 380-382. , 3 p. (2012)

Lang, G; Taghavi, S; Aigner, C; **Rényi-Vamos, F**; Jaksch, P; Augustin, V; Nagayama, K; Ghanim, B; Klepetko, W. Primary lung transplantation after bridge with extracorporeal membrane oxygenation: a plea for a shift in our paradigms for indications TRANSPLANTATION 93 : 7 pp. 729-736. , 8 p. (2012)

Torok, S; Cserepes, T M; **Rényi-Vamos, F**; Dome, B. Nintedanib (BIBF 1120) a szolid daganatok kezelésében: biológia és klinikai tapasztalatok áttekintése MAGYAR ONKOLÓGIA 56 : 3 pp. 199-208. , 10 p. (2012)

Zimmermann, M; Nickl, S; Lambers, C; Hacker, S; Mitterbauer, A; Hoetzenecker, K; Rozsas, A; Ostoros, G; Laszlo, V; Hofbauer, H et al. Discrimination of clinical stages in non-small cell lung cancer patients by serum

HSP27 and HSP70: a multi-institutional case-control study CLINICA CHIMICA ACTA 413 : 13-14 pp. 1115-1120. , 6 p. (2012)

Kovats, Z; Sutto, Z; Murakozy, G; Bohacs, A; Czebe, K; Lang, G; **Rényi-Vamos, F**; Klepetko, W; Muller, V. Airway Pathogens During the First Year after Lung Transplantation: A Single-Center Experience. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43 : 4 pp. 1290-1291. , 2 p. (2011)

Kunos, L; Kovats, Z; Murakozy, G; Sutto, Z; Bohacs, A; Czebe, K; Lang, G; **Rényi-Vamos, F**; Klepetko, W; Muller, V. Severe mixed sleep apnea after bilateral lung transplantation in a cystic fibrosis patient: a case report. TRANSPLANTATION PROCEEDINGS 43 : 4 pp. 1292-1293. , 2 p. (2011)

Döme, B; Tímár, J; Ladányi, A; Paku, S; **Rényi-Vámos, F**; Klepetko, W; Lang, Gy; Döme, P; Bogos, K; Tóvári, J Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic haematopoietic cells in cancer: From biology to therapy CRITICAL REVIEWS IN ONCOLOGY HEMATOLOGY 69 : 2 pp. 108-124. , 17 p. (2009)

Bogos, K; **Rényi-Vamos, F**; Kovacs, G; Tovari, J; Dome, B Role of retinoic receptors in lung carcinogenesis JOURNAL OF EXPERIMENTAL AND CLINICAL CANCER RESEARCH 27 Paper: 18 , 7 p. (2008)

Dome, B; Timar, J; Ostoros, G; Meszaros, L; Dobos, J; Raso, E; **Rényi-Vamos, F**; Bogos, J; Agocs, L; Tovari, J The role of circulating endothelial progenitor cells in non-small cell lung cancer LUNG CANCER 49 : Suppl. 2 pp. S368-S369. (2005)