

MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

Tumorinfiltráló immunsejtek prognosztikai és prediktív szerepe

Dr. Ladányi Andrea



Országos Onkológiai Intézet

Budapest, 2021

1. BEVEZETÉS

A szolid tumorok szerves részét képezik a gazdaszervezet sejtes és molekuláris komponensei, melyeknek a daganatsejtekkel való kölcsönhatása alapvetően meghatározza a tumor biológiai viselkedését, a betegség lefolyását. E kölcsönhatások kiemelkedő fontosságú szereplői az immunrendszer, ezen belül a természetes (más néven veleszületett) és szerzett (adaptív) immunrendszer elemei, melyek mind pozitív, mind negatív hatást gyakorolhatnak a betegség kimenetelére.

Az immunrendszer első védelmi vonalát a veleszületett immunválasz elemei jelentik (makrofágok, dendritikus sejtek, granulociták, hízósejtek, NK- és NKT-sejtek stb.). Az adaptív immunrendszer központi résztvevői a sejtközvetített immunválaszban főszerepet játszó CD8⁺ (citotoxikus) T-limfociták, az antitest-közvetített immunválaszért felelős B-limfociták, továbbá a mindkét immunválasz-típus hatékonyságát növelő CD4⁺ segítő (helper) T-sejtek.

A sejtközvetített immunreakció többlépéses folyamat, mely során a károsodott tumorsejtekből kiszabaduló molekulákat a szervezet számos pontján megtalálható antigénprezentáló sejtek (APC) felveszik, és a fehérjék fragmentumait a nyirokcsomókban MHC- (fő hisztokompatibilitási komplex) molekuláikhoz kapcsoltnak bemutatják a T-limfocitáknak. Utóbbiak specifikus receptoraik (T-sejt-receptor, TCR) segítségével képesek kapcsolódni az MHC-antigénpeptid komplexumhoz, s a megfelelő antigénepitópot felismerő T-sejt ezt követően aktiváción és klonális felszaporodáson megy keresztül. Az aktivált antigénspecifikus CD8⁺ T-sejtek a tumorba jutva a megfelelő antigént hordozó tumorsejteket elpusztíthatják, s az elpusztult daganatsejtekből további, antigéntermészetű molekulák felszabadulásával újraindítják a folyamatot, melynek kimenetelét a részfolyamatokat pozitívan, illetve negatívan befolyásoló szabályozó mechanizmusok egyensúlya szabja meg.

Mind a CD4⁺, mind a CD8⁺ T-limfociták aktiválódásában kulcsfontosságú az antigénprezentáló sejtek általi antigénfeldolgozás és -bemutatás. Ebben kiemelt jelentősége van a dendritikus sejteknek (DC), melyek egyedül képesek naiv (antigénnel még nem találkozott) CD8⁺ T-limfociták elsődleges aktiválására. A dendritikus sejt az antigénfelvétel és környezeti veszélyszignálok hatására érési folyamaton megy keresztül, melynek során fokozódik az antigénbemutatási képessége.

A T-sejtek aktiválódásához az MHC-antigén-TCR kapcsolódás (első szignál) mellett egy második, ún. kostimulációs jelre is szükség van, melynek hiányában a T-sejt válaszképtelensége következik be. A legfontosabb, APC-ken megjelenő kostimulációs molekulák a B7.1 és B7.2, melyeknek a T-limfociták felszínén kifejeződő receptorukhoz, a CD28-hoz való kapcsolódása stimuláló szignált jelent a T-sejtek számára. A B7 molekuláknak ugyanakkor létezik egy negatív szignált közvetítő receptora is, a CTLA-4 (citotoxikus T-limfocita-asszociált protein 4), mely a T-sejtek felszínén aktiváció hatására jelenik meg. Kivételt képeznek a regulátor T-sejtek (Treg), melyeken – több más, a T-limfocitákon általában aktivációt követően kifejeződő markerhez hasonlóan – a CTLA-4 konstitutív sejtfelszíni expressziót mutat.

A CTLA-4 nagyobb affinitással köti a B7 ligandumokat, mint a CD28, így az utóbbival való kompetíció révén is akadályozza a T-sejtek aktiválódását a közvetlen gátló szignalizációs útvonal elindítása mellett. E negatív visszacsatolós folyamatnak fontos fiziológiás szerepe van az immunválasz korai fázisában a T-sejt-aktiváció mértékének szabályozásában.

Az antigénprezentáló sejtek és a T-limfociták kölcsönhatásában számos más szabályozó receptor-ligandum interakció szerepet játszik (ún. immunellenőrző pontok, immune checkpoints). Az immunválaszt stimuláló kölcsönhatások közül kiemelendő az OX40 (CD134) és liganduma (OX40L, CD252), valamint a 4-1BB (CD137) és liganduma (CD137L) kapcsolódása. A kostimulátor szignálok mellett fiziológiás körülmények között létfontosságúak a gátló szabályozó mechanizmusok is, melyek az egészséges szövetek védelmét

hivatottak biztosítani az autoimmun folyamatok kialakulásának megelőzésével. Daganatos szervezetben ugyanakkor hozzájárulhatnak a hatékony tumorelles immunválasz kialakulásának gátlásához. Közülük kiemelt jelentőségűek a B7 molekulacsaládba tartozó B7-H1 (más néven PD-L1, programozott sejthalál ligandum-1) és a B7-DC (PD-L2). Receptoruk, a PD-1 (programozott sejthalál-1) a CTLA-4-hez hasonlóan szintén aktiváció hatására jelenik meg T-limfocitákon (kivéve a konstitutív expressziót mutató Treg-sejteket), emellett B-, NK- és mieloid sejteken is kifejeződik. A PD-1-nek ligandumaival történő kölcsönhatása gátolja a T-és B-limfociták aktivációját, s fontos szerepe van – főként a perifériás szövetekben – az immunválasz szabályozásában, a perifériás tolerancia kialakulásában és fenntartásában.

A legtöbb szolid daganat tartalmaz – sokszor jelentékeny mennyiségben – immunsejteket, s a tumorsejtek felismerésére képes T-limfociták kimutathatók a tumorszövetben, a másodlagos nyirokszervekben és a perifériás vérben egyaránt, ami a gazdaszervezet daganatellenes reakcióját tükrözheti. A tumor progressziója azonban jelentős limfoid infiltrátum, vagy akár kimutatható tumorelles immunválasz jelenlétében is bekövetkezhet, ami arra utal, hogy az immunrendszer az esetek jelentős részében nem képes a daganatnövekedés féken tartására. Ennek hátterében számos, egymást nem kizáró mechanizmust leírtak, mint pl. a tumorantigének, MHC-molekulák expressziójának hiánya vagy csökkenése, az antigénfeldolgozás és -bemutatás zavara, kostimuláció hiánya, immunszuppresszív sejtek, illetve a tumorsejtek és más, környezetükben levő gazdaszervezeti sejtek által termelt immunszuppresszív anyagok. A tumorelles immunválasz gátlásáért felelős szuppressorsejt-típusok közül a $CD4^+CD25^+FOXP3^+$ regulátor T-sejtek (Treg) a legjobban jellemzettek. Gátolják a többi $CD4^+$, valamint a $CD8^+$ T-limfociták és az NK-sejtek proliferációját és aktivitását, s alapvető fontosságúak az autoimmun folyamatok kialakulásának megelőzésében.

A limfoid infiltrátum jelenléte a tumorokban (tumorinfiltráló limfociták, TIL), ezen belül a T-sejtek kifejezett infiltrációja számos daganattípus esetében a betegség kedvező kimenetelére utaló jelnek bizonyult. A leghatékonyabb antigénprezentáló sejt-ként számon tartott dendritikus sejtek mennyisége is összefüggést mutatott a túléléssel a legtöbb tumortípusban. A T-limfocitákhoz viszonyítva a B-sejtek a legtöbb daganatban kisebb mennyiségben vannak jelen. Az ellenanyag-közvetített immunválasz szerepe a tumorelles immunitásban nem tisztázott, és vitatott, hogy a szisztémás B-sejtes reakció vagy a tumorban e sejtek jelenléte hogyan befolyásolja a daganatok biológiai viselkedését.

A tumorokhoz kapcsolódóan megfigyelték ektópiás nyirokszövet, ún. terciér limfoid struktúrák (TLS) jelenlétét. Ezeknek legszembeötlőbb eleme a B-sejteknek a nyirokcsomókban mutatotthoz hasonló elrendeződésű, folliculuszerű aggregátuma, melyhez T-sejtek csoportja kapcsolódik. A folliculusok némelyikében folliculáris DC-k hálózata is megtalálható, s a TLS-hez kapcsoltan gyakran megfigyelhető a – szintén a nyirokcsomókra jellemző – magas endotélsejtes venulák (high endothelial venules, HEV) jelenléte. E struktúrákat leírták autoimmun megbetegedések mellett számos daganattípusban, illetve melanómaáttétekben is, s feltételezik, hogy a T-sejtek kezdeti aktivációjának helyeként szolgálva szerepet játszhatnak a tumorelles immunreakciók kialakulásában.

A daganatok elleni immunválasz a tumorok kialakulásának és progressziójának kontrollálása mellett az immunterápiák, valamint – az utóbbi évek kutatásai szerint – egyéb rákkezelési módok (kemo- és sugárterápia, célzott terápiák) hatékonyságát is befolyásolja. E kezelésmódok sokféle mechanizmuson keresztül hatással vannak az immunrendszerre, s ez hozzájárulhat a terápia sikerességéhez. A daganatokhoz kapcsolódó immunsejtek így prognosztikai jelentőségük mellett a daganatterápia hatásosságának előrejelzői is lehetnek.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk középpontjában a daganatokat infiltráló immunsejtek prognosztikai és prediktív értékének tanulmányozása állt, elsősorban melanómás valamint fej-nyaki laphámrákos betegekben. Célul tűztük ki ezen belül:

- primer melanómákat infiltráló, a tumorelles immunválasz kialakulásában és szabályozásában kulcsszerepet játszó immunsejttípusok, így az antigénprezentáló dendritikus sejtek, aktivált T-limfociták, regulátor T-sejtek és B-limfociták prognosztikai szerepének és klinikopatológiai paraméterekkel mutatott összefüggéseinek meghatározását;
- szintén primer melanómában az immunsejtek és a vaszkularizáció kapcsolatának feltárását (CD34⁺ mikroerek, MECA-79⁺ HEV, ill. VAP-1⁺ erek és különböző immunsejt-típusok párhuzamos jelölésével);
- melanómás betegek őrszemnyirokcsomóiban az immunaktivációhoz, illetve -szuppresszióhoz kapcsolható sejttípusok (érett DC-k, aktivált T-limfociták, regulátor T-sejtek, plazmacitoid DC-k) megjelenésének összevetését nem szentinel nyirokcsomókkal, továbbá ezek prognosztikai szerepének vizsgálatát;
- ipilimumabterápiában részesülő metasztatikus melanómás betegek kezelés előtti áttéti tumormintáit infiltráló immunsejtek mennyisége összefüggésének feltárását a terápiás válasszal és a betegek túlélésével (11 immunsejtmarkerből álló panel alkalmazásával), továbbá a melanómasejtek HLA-expressziója és a T-sejt-infiltráció, illetve a betegség kimenetele közti korreláció vizsgálatát;
- lokális neoadjuváns leukocita-interleukin terápiában részesült szájüregi laphámrákos betegek tumormintáiban az infiltráló immunsejtek mennyiségének összehasonlítását kezeletlen kontroll tumorokkal, illetve elemzését a kezelésre adott válasz vonatkozásában;

- indukciós kemoterápiában és cetuximabkezelésben részesülő fejnyaki laphámrákos betegek kezelés előtti tumorbiopsziás mintáiban többféle immunsejttípus mennyisége prediktív szerepének és klinikopatológiai paraméterekkel mutatott összefüggéseinek meghatározását.

3. ANYAGOK ÉS MÓDSZEREK

3.1. A vizsgálatokba bevont betegek és szövetminták jellemzői

A primer melanómákat infiltráló immunsejtek vizsgálatát a Semmelweis Egyetem Bőr-, Nemikórtani és Bőronkológiai Klinikán, illetve az Országos Onkológiai Intézetben (OOI) 1980 és 2001 között operált, bőrmelanómában szenvedő betegek archivált sebészi tumormintáin végeztük; az aktivált T-limfociták esetén 76, a FOXP3⁺ sejteknél 97, a dendritikus sejteknél 82, a B-limfocitáknál 106, míg a mikroérdenzitás és az immunsejtek összefüggésének vizsgálatánál 52 beteg mintáin. Az ektópiás nyirokstruktúrák vizsgálatához 147 beteg primer melanóma mintáit használtuk fel; közülük 101 beteget 1980 és 2000 között operáltak a fenti két intézetben, míg 46-ot 1999 és 2001 között az OOI-ben. A MECA-79⁺ erek vizsgálatát 118 beteg tumormintáin végeztük, közülük 47-et a Semmelweis Egyetemen operáltak az 1984 és 1997 közötti időszakban (1. kohorsz), míg 71-et az OOI-ben 1999 és 2001 között (2. kohorsz). A tumorbeli erek VAP-1-expresszióját 28 beteg (15 nő, 13 férfi) melanómamintáján tanulmányoztuk. Az őrszemnyirokcsomók (sentinel lymph node, SLN) vizsgálatában 60 melanómás beteg mintáit használtuk, akiken az OOI-ben 1999 és 2001 között végeztek őrszemnyirokcsomó-biopsziát.

Az ipilimumabkezelésben részesülő betegek áttéteinek vizsgálatát 2010 és 2014 között négy magyarországi centrumban (Országos Onkológiai Intézet, Szegedi Tudományegyetem, Pécsi Tudományegyetem, Debreceni Egyetem) ipilimumabterápiában részesülő, metasztatikus melanómás betegek kezelés előtti, sebészileg eltávolított, archivált tumormintáin végeztük. Csak olyan eseteket vontunk be, amelyeknél rendelkezésre állt az ipilimumabkezelés kezdetét megelőző 1 éven belül operált áttéti minta. Harminc beteg 87 tumormintáját tanulmányoztuk, 52 nyirokcsomó-, illetve 35 bőr/szubkután áttétet.

Vizsgáltuk két, lokális leukocita-interleukin (LI) injekción alapuló neoadjuváns terápiát alkalmazó klinikai trial-ben részt vevő, szájüregi laphámrákos (oral squamous cell carcinoma, OSCC) betegek

tumormintáit is, kezeletlen OSCC-s betegek daganatmintáit használva kontrollként. Az első (multicentrikus, fázis I/II) vizsgálatban három különböző LI-dózist hasonlítottak össze, összesen 27 beteggel. 27, korra és nemi megoszlásra nézve hasonló kezeletlen beteg tumormintái szolgáltak kontrollként. A második, fázis II-es multicentrikus vizsgálatban nagy dózisban alkalmazták a leukocita-interleukint 21 betegnél, ez esetben 20 kezeletlen kontroll beteg tumormintáival történt az összehasonlítás.

Végül, a TPF (docetaxel, ciszplatin, 5-FU) neoadjuváns indukciós kemoterápiában (ICT) és cetuximabkezelésben részesülő fej-nyaki daganatos betegek tumorbiopsziás mintáinak vizsgálatában az Országos Onkológiai Intézetben 2007 és 2010 között végzett fázis II-es klinikai trial-ben részt vevő 50 III/IV-es stádiumú, kezeletlen, operálható fej-nyaki rákos beteg szerepelt. Az indukciós terápia előtti biopsziás mintákban értékeltük a HPV-státuszt (a p16-expresszió alapján), valamint az infiltráló immunsejteket; előbbihez 47, utóbbihoz 45 eset biopsziás mintája állt rendelkezésre.

3.2. Immunhisztokémia és értékelése

A formalinban rögzített, paraffinba ágyazott szövetblokkokból készített metszeteken deparaffinálást követően mikrohullámú készülékben, illetve vízfürdőben, citrát-pufferben történő antigénfeltárást követően rutin immunhisztokémiai technikát alkalmaztunk, esetenként kettős jelöléssel. A jelölt sejtek, ill. erek denzitását egy 10×10 négyzetből álló, az okulárba illeszthető fokhálózat segítségével értékelte két, a klinikai adatokat nem ismerő vizsgáló, majd számolásaik eredményének átlagát használtuk az elemzésekhez. Egyes vizsgálatokban az értékelést a hotspot-technikával végeztük, az 5 legerősebb infiltrációt mutató látótérben. Meghatároztuk a jelentős immunsejtdenzitással (illetve mikroésűrűséggel) jellemzett daganatos betegek részarányát is, küszöbértékként általában az adott sejttípus összes tumormintára vonatkozó denzitásának medián értékét használva (esetenként kisebb módosítással a túlélési analízisben mutatott nagyobb diszkriminációs potenciál érdekében). Az ipilimumabkezelésben részesülő melanómás

beteg vizsgálatában a HLA-I alegységeit felismerő ellenanyagokkal történő festődést 0, 1, ill. 2-es pontszámmal értékeltük, amennyiben a jelölődő melanómasejtek aránya <25%, 25–75%, illetve >75% volt. A HLA-II jelölése esetén a pozitív tumorsejtek által elfoglalt terület százalékos arányát határoztuk meg az áttéteken belül.

Fagyasztott tumormintákból kriosztáttal készített metszeteken szimultán kettős jelölést végeztünk monoklonális anti-VAP-1 és poliklonális anti- α -laminin ellenanyagokkal, másodlagos reagensként biotinilált anti-egér IgG-t majd sztreptavidin-FITC-et, illetve TRITC-jelölt anti-nyúl immunoglobulint alkalmazva.

3.3. Statisztikai elemzés

Az immunsejtek és erek denzitásának összehasonlítására a különböző csoportok között Mann–Whitney U-tesztet, illetve Kruskal–Wallis-tesztet, míg a magas denzitású minták részarányának összehasonlítására χ^2 -, illetve Fisher-egzakt tesztet alkalmaztunk. Az immunsejtdenzitások és a tumorvastagság, illetve HLA-expresszió, valamint az egyes immunsejtek mennyiségének egymással való korrelációját Pearson-teszttel, ill. Spearman-féle rangkorrelációs teszttel vizsgáltuk. A MECA-79⁺ erek és a különböző immunsejtek denzitása korrelációjának vizsgálatakor a Spearman-rangkorrelációt követően Benjamini és Hochberg módszerével ellenőriztük a többszörös tesztelésből adódó téves felfedezések arányát. A túlélési analízist a Kaplan–Meier-módszerrel, statisztikai elemzését log-rank, illetve generalizált Wilcoxon-teszttel végeztük. Egy- és többváltozós Cox-regressziós analízist is végeztünk. A 0,05 alatti p-értékeket tekintettük szignifikánsnak.

4. EREDMÉNYEK

4.1. Aktivált T-limfociták vizsgálata primer melanómában

A daganatok többségében az aktivációs markert (CD25, OX40) hordozó T-sejtek peritumorális denzitása meghaladta az intratumorális mennyiségüket. Mindkét aktivációs markerhez küszöbértékeket állapítottunk meg az intra-, ill. peritumorális denzitásra, s kiszámítottuk a küszöbértéket meghaladó sűrűséget mutató esetek arányát az egyes betegcsoportokban. Összehasonlítva ezt az arányt a különböző áttétképző viselkedésű daganatokban nem találtunk különbséget a nem metasztatikus vagy csak nyirokcsomóáttétet adó és a zsigeri metasztázist képző melanómák között az intratumorális CD25⁺ vagy OX40⁺ T-sejtes infiltráció tekintetében. Erősen szignifikáns különbséget eredményezett ezzel szemben a két sejtpopuláció peritumorális mennyiségének összehasonlítása: a távoli áttétet adó daganatok között kisebb volt a jelentős mennyiségű aktivált T-sejtet tartalmazó minták aránya. A CD25⁺ vagy OX40⁺ sejtek intratumorális denzitása nem mutatott összefüggést a betegek túlélésével Kaplan–Meier-analízissel vizsgálva, a nagyfokú peritumorális infiltráció azonban mindkét marker esetén szignifikáns túlélésbeli előnnyel járt. Többváltozós Cox-regressziós analízissel, melyben az aktivációs markereket hordozó T-sejtek mennyisége mellett egyéb potenciális prognosztikus faktorokat vizsgáltunk, a tumorvastagság mellett az OX40⁺ sejtek peritumorális denzitása is független prognosztikus tényezőnek bizonyult.

4.2. FOXP3⁺ sejtek vizsgálata primer melanómában

A FOXP3⁺ limfociták nagyobb számban jelentek meg a stromális területeken a tumorsejtfészkekhez viszonyítva. Intra-, ill. peritumorális infiltrációjuk vagy a pozitív sejtek aránya nem mutatott összefüggést az 5 éves követési periódus alatt megfigyelt áttétképzéssel, a primer daganat vastagságával vagy egyéb klinikopatológiai paraméterekkel, továbbá a betegek túlélésével sem.

4.3. Dendritikus sejtek vizsgálata primer melanómában

A melanómákon belül a CD1a⁺ dendritikus sejtek mind a tumorsejtszigeteken belül, mind az azokat körülvevő strómában megtalálhatóak voltak, hasonló mennyiségben. Az érett dendritikus sejtekre jellemző DC-LAMP marker juxt nukleáris, pontszerű reakció formájában jelent meg; pozitív sejtek csaknem kizárólag a strómális kompartmentben voltak megtalálhatóak, limfocita-aggregátumokhoz asszociáltnak. A DC-k és a CD25⁺, illetve OX40⁺ aktivált T-sejtek denzitása szignifikánsan korrelált.

A CD1a⁺ és DC-LAMP⁺ dendritikus sejtek infiltrációjának intenzitása fordított korrelációt mutatott a melanómák vastagságával. A magas DC-denzitású tumorok arányának elemzése az áttétképzés függvényében nem mutatott szignifikáns eltérést az intratumorális CD1a⁺ sejtek infiltrációjában. A nagy mennyiségű peritumorális CD1a⁺ és DC-LAMP⁺ DC-t tartalmazó tumorok nagyobb arányban fordultak elő az 5 éves követés alatt nem vagy csak regionális nyirokcsomókba metasztatizáló melanómák csoportjában a zsigeri áttétet adókhöz képest. Hasonlóképpen, Kaplan–Meier-görbén vizsgálva a CD1a⁺ dendritikus sejtek intratumorális sűrűsége nem mutatott összefüggést a túléléssel. A CD1a⁺ DC-k és különösen a DC-LAMP⁺ érett dendritikus sejtek intenzív peritumorális infiltrációja azonban túlélési előnnyel járt.

A dendritikus sejtek mennyiségének prognosztikus hatását a CD25, illetve OX40 aktivációs markert hordozó T-limfociták mennyiségével kombinációban is tanulmányoztuk. A két DC-marker és két T-sejt-aktivációs marker valamennyi kombinációjában a dendritikus sejtek és aktivált T-limfociták egyidejű magas denzitása a többi alcsoporthoz viszonyítva kedvezőbb túlélésű betegcsoportot jelölt ki. A fent említett immunsejt-denitási paramétereket többváltozós analízissel is elemezve egyéb potenciális prognosztikus faktorokkal együtt a tumorvastagság mellett a magas DC-LAMP/OX40 kombináció is szignifikáns független prognosztikai tényezőnek bizonyult.

4.4. B-limfociták vizsgálata primer melanómában

A vizsgált melanómamintákban a CD20 marker kifejeződését elsősorban a tumorstrómában elszórtan található limfocitákon észleltük. Emellett az esetek kb. egynegyedében denz, folliculusszerű aggregátumokba tömörülő B-sejteket is megfigyeltünk. A jelölt sejtek peritumorális sűrűsége a minták nagy részében jelentősen, átlagosan 36-szorosan meghaladta az intratumorális denzitásukat. A CD20 és T-sejt-aktivációs markerek (CD25, OX40) kettős jelölése helyenként kapcsolatot mutatott a B-sejtek és az aktivált T-limfociták között, s a két sejttípus peritumorális mennyisége szignifikánsan korrelált.

A CD20⁺ limfociták infiltrációjának intenzitása nem korrelált a melanómák vastagságával. A végtagokon megjelenő melanómák között kisebb arányban fordultak elő nagyfokú peritumorális B-sejt-infiltrációt mutató daganatok a törzs és fej/nyak melanómáihoz viszonyítva, míg egyéb beteg- és tumorjellemzők tekintetében nem találtunk szignifikáns különbséget. Mind az intra-, mind a peritumorális B-sejt-sűrűség nagyobb volt a nem metasztatikus, ill. csak nyirokcsomóba áttétképző melanómákban a távoli áttétet adókhöz képest. A CD20⁺ limfociták denzitása alapján kategorizált betegek túlélésének Kaplan–Meier-analízise azt mutatta, hogy e sejtek nagy mennyisége szignifikáns túlélésbeli előnnyel jár.

Hasonlóan a dendritikus sejtek vizsgálatához, a B- és aktivált T-sejtek magas, ill. alacsony peritumorális denzitásával jellemzett betegcsoportok kombinált túlélési analízise szignifikáns különbségeket eredményezett mind a CD25, mind az OX40 marker esetén. A B- és aktivált T-limfociták együttes alacsony mennyisége igen rossz prognózissal járt, míg a magas B-sejt/magas aktivált T-sejt-denitású csoportok prognózisa volt a legkedvezőbb. Az összes vizsgált paramétert, továbbá egyéb potenciális prognosztikus faktorokat tesztelve multivariáns Cox-regressziós analízissel, a tumorvastagság és az alacsony CD20⁺/alacsony OX40⁺ kombináció bizonyult szignifikáns független negatív prognosztikai tényezőnek.

4.5. Az ektópiás nyirokstruktúrák vizsgálata primer melanómában

A CD20 B-sejt-marker immunhisztokémiai kimutatásával a 147 vizsgált primer melanóma 27%-ában (39 eset) találtunk B-sejt-aggregátumokat, melyek mérete kb. 0,1–0,8 mm között volt. Az ezekhez kapcsolódóan megjelenő immunsejttípusokat szintén immunhisztokémiai technikával jellemeztük. CD3⁺ T-limfociták (melyek nagy része CD45RO⁺ memória-T-sejt volt) jelenléte rendszerint megállapítható volt a B-sejt-csoportokhoz asszociáltan. CD21⁺ folliculáris dendritikus sejtek hálózatát a B-sejt-aggregátumok 36%-ában mutattuk ki. DC-LAMP markert kifejező érett dendritikus sejtek megtalálhatóak voltak a T-sejt-csoportokhoz asszociáltan egyes esetekben, de jelenlétük az ektópiás nyirokstruktúrákon kívül is kimutatható volt. Továbbá, MECA-79-festéssel a folliculusok közelében HEV-szerű erek is láthatóvá váltak a vizsgált esetek többségében, azonban ezek jelenléte sem korlátozódott az ektópiás nyirokstruktúrákkal rendelkező melanómákra.

A B-sejt-aggregátumok jelenlétének elemzése a klinikopatológiai jellemzők tükrében magasabb előfordulási gyakoriságot mutatott az axiális lokalizációjú melanómákban, különösen a fej és a nyak területén található tumorokban. Tendencia mutatkozott a folliculusszerű struktúrák gyakoribb megjelenésére a vastagabb daganatokban, más beteg-, illetve tumorparaméterrel azonban nem találtunk összefüggést. Az ektópiás nyirokstruktúrák jelenlétének prognosztikai relevanciáját vizsgáló Kaplan–Meier-analízis nem tárt fel szignifikáns összefüggést a túléléssel.

4.6. MECA-79⁺ HEV-szerű erek vizsgálata primer melanómában

A MECA-79-pozitív erek számának összefüggéseit tanulmányoztuk 8 különböző immunsejttípus denzitásával, klinikopatológiai paraméterekkel, valamint a betegség kimenetelével. Az elemzéseket az összes adaton, illetve a vizsgálatba bevont két betegkohorszon külön-külön is elvégeztük (1. kohorsz: a Semmelweis Egyetemen operált 47 beteg, 2. kohorsz: az Országos Onkológiai Intézetben

operált 71 beteg). A MECA-79-pozitív erek jelentését a tumorminták többségében kimutattuk. A jelölt erek a limfocitagazdag peritumorális területeken helyezkedtek el, s számuk korrelált az immunsejtek peritumorális sűrűségével. A legerősebb korreláció a CD20⁺ B-limfociták esetén volt megfigyelhető. A FOXP3⁺, CD8⁺ és CD45RO⁺ sejtek peritumorális denzitása szintén korrelált a MECA-79⁺ erek mennyiségével az összes csoportban, míg a többi sejttípusnál a korreláció gyengébb volt és csak az egyik betegkohorszban volt megfigyelhető.

Az ektópiás nyirokstruktúrákat (újabban használt nevükön terciér limfoid struktúrák, TLS) tartalmazó tumorokban a HEV-szerű erek denzitása nagyobb volt, mint az azt nem tartalmazó melanómákban. Mind a MECA-79⁺ erek, mind az összes tanulmányozott immunsejttípus megtalálható volt az ektópiás nyirokstruktúrák területén kívül és az azokat nem tartalmazó melanómákban is.

A MECA-79⁺ erek denzitása és a klinikopatológiai paraméterek kapcsolatának vizsgálata összefüggést tárt fel a melanómák elhelyezkedésével és a betegek nemével. Feltűnően magasabb értékeket találtunk az axiális lokalizációjú (törzs, fej és nyak) tumorokban a végtagi lokalizációjú daganatokhoz viszonyítva. Emellett a MECA-79⁺ erek száma férfiakban magasabb volt, mint nőkben. Mennyiségük nem mutatott összefüggést az 5 éves követés alatt bekövetkező áttétképzéssel, sem a betegek túlélésével. A tanulmányozott immunsejttípusok közül a CD134⁺, CD25⁺ limfociták, továbbá a DC-LAMP⁺ DC-k denzitása mindegyik betegkohorszban, a B-sejteké az 1. kohorszban prognosztikusnak bizonyult, míg a többi marker esetén nem találtunk összefüggést a túléléssel.

4.7. Mikroérsűrűség és immunsejtdenzitás kapcsolatának vizsgálata primer melanómában

Egy kisebb esetszámú vizsgálatban (52 beteg) a CD34⁺ mikroerek sűrűsége (MVD) és a CD3⁺, CD8⁺ T-limfociták, CD20⁺ B-sejtek, CD68⁺ makrofágok és CD1a⁺ DC-k mennyisége közti korrelációt elemeztük, a tumorvastagság, illetve a későbbi áttétképzés alapján

csoportosított daganatokban. A vizsgált immunsejtek intratumorális infiltrációja egyik csoportban sem mutatott összefüggést az MVD-vel. A peritumorális immunsejt-denzitások tekintetében, a teljes betegpopuláción vizsgálva, az immunsejt-típusok közül csak a CD3⁺ T-sejtek esetén kaptunk szignifikáns korrelációt. Az összefüggés erősebb volt a legnagyobb vastagsági kategóriába eső, illetve az 5 éves követési időn belül zsigeri áttétet adó melanómáknál, melyeknél korreláció mutatkozott a CD8⁺ T-sejtek esetén is. A vastag tumorokban az MVD a makrofágdenzitással is pozitívan korrelált.

A peritumorális mikroérsűrűség az intratumorálisnál több mint kétszer magasabbnak bizonyult. Nem találtunk szignifikáns összefüggést az MVD és a melanómák vastagsága, lokalizációja, szövettani típusa, ulcerációja, illetve áttétképzése között; az egyetlen szignifikáns különbség a nemek között mutatkozott, férfiakban az intratumorális MVD magasabb volt. Hasonlóképpen az intratumorális makrofáginfiltráció is alacsonyabb volt nőknél, mint férfiaknál. Egyéb klinikopatológiai paraméterekkel nem találtunk összefüggést a makrofágok, továbbá a T-sejtek denzitása esetén sem.

4.8. A tumorbeli erek VAP-1-expressziójának vizsgálata primer melanómában

A humán melanómák vizsgálata a peritumorális ereken való megjelenéséhez képest az intratumorális ereken a VAP-1 fehérje alacsonyabb festődési intenzitását és gyakoriságát mutatta; a jelenség a tumorvastagságtól függetlenül megfigyelhető volt. Nem találtunk szignifikáns különbséget a melanómák vastagságában az alacsony és a magas intratumorális VAP-1-expresszióval jellemezhető betegcsoportban, s nem volt különbség a CD8⁺ T-sejtek, illetve a CD1a⁺ dendritikus sejtek intratumorális denzitásában sem.

4.9. Immunsejtek vizsgálata melanómás betegek őrszemnyirokcsomóiban

Négy immunsejttípus megjelenését vizsgáltuk immunhisztokémiai technikával melanómás betegek őrszemnyirokcsomóiban (60 betegből származó 100 SLN-ben): OX40 T-sejt-aktivációs/kostimulációs

molekulát expresszáló limfociták, FOXP3⁺ regulátor T-sejtek, DC-LAMP⁺ érett dendritikus sejtek, CD123⁺ plazmacitoid DC-k. Az immunhisztokémiai eredmények kvantitatív elemzése alapján, mely során az egyes markerekre pozitív sejteket legnagyobb sűrűségben tartalmazó 5-5 területen értékeltük azok denzitását, a FOXP3⁺ sejtek voltak jelen a legnagyobb mennyiségben. Ezt követték a DC-LAMP⁺ érett dendritikus sejtek, majd a CD123⁺ pDC-k, míg az OX40 aktivációs markert hordozó limfociták száma volt a legalacsonyabb.

A betegek egy részében blokkdisszekcióból származó, nem szentinel nyirokcsomók (NSLN) is elérhetőek voltak (7 betegből 37 nyirokcsomó). Az őrszemnyirokcsomókhöz viszonyítva ezekben a FOXP3, OX40 és DC-LAMP markerekre pozitivitást mutató sejtek kisebb mennyiségben voltak megtalálhatóak, s erre mutató trendet figyeltünk meg a CD123⁺ pDC-k esetében. Hasonló, bár kevésbé szignifikáns tendencia mutatkozott akkor, ha csak a tumormentes nyirokcsomókat (SLN: 69, NSLN: 35) vontuk be a vizsgálatba. Továbbá a 7 beteg esetében, akiknél mind SLN-, mind NSLN-minták rendelkezésre álltak, ezek egyedi összehasonlítása is azt mutatta, hogy a betegek többségében az SLN-ek immunsejt-denzitási értékei magasabbak vagy hasonlóak az NSLN-értékekhez. A tumorpozitívként (n=31), illetve -negatívként (n=69) diagnosztizált őrszemnyirokcsomók összehasonlítása az OX40⁺ limfociták magasabb átlagos denzitását tárta fel a metasztatikus nyirokcsomókban az áttétmentesekhez viszonyítva, míg a többi sejttípus esetén nem találtunk különbséget.

Az SLN-ekben a jelölt sejtek átlagos denzitásértékei nem mutattak összefüggést a vizsgált beteg- és tumorparaméterekkel egyik immunsejttípus esetén sem. Az SLN-ekben a FOXP3⁺ sejtek átlagos denzitása alapján elvégzett Kaplan–Meier-analízis arra mutatott, hogy e sejtek nagy mennyisége szignifikánsan rövidebb progressziómentes és teljes túléléssel jár. A pozitív és negatív őrszemnyirokcsomó-státuszú betegeknél külön-külön elvégezve az elemzést kiderült, hogy a különbség teljes egészében az SLN-pozitív betegeknél megfigyelhető jelentős eltérésnek köszönhető, míg az SLN-

negatívaknál nem látható túlélésbeli különbség. A többi vizsgált immunsejttípus denzitásértékei nem mutattak összefüggést a túléléssel. Az immunsejtek mennyiségének potenciális prognosztikus hatását Cox-féle regressziós modellben is értékeltük, az immunsejtdenzitásokat folytonos változóként megadva, egyéb klinikopatológiai faktorokkal együtt. Az összes eset egy-, ill. többváltozós analizisével a vizsgált immunsejttípusok mennyisége nem bizonyult prognosztikus értékűnek. Amennyiben azonban csak a szentinelpozitív betegeket vizsgáltuk, szignifikáns vagy közel szignifikáns összefüggést találtunk a FOXP3⁺ sejtek átlagos denzitása és a PFS, ill. OS között; az ulceráció, tumorvastagság és a beteg neme szintén szignifikáns prediktor volt. A szentinelnegatív betegekben csak a primer tumor szövettani típusa és ulceráltsága mutatott kapcsolatot a progressziómentes és a teljes túléléssel.

4.10. Immunsejtek vizsgálata ipilimumabkezelésben részesülő metasztatikus melanómás betegek nyirokcsomó- és bőr/szubkután áttéteiben

Tizenegy, különböző immunsejttípusokra specifikus immunsejtmarker immunhisztokémiai kimutatását követően az azokat expresszáló sejtek intratumorális denzitását 30 beteg 52 nyirokcsomó- és 34 bőr-, illetve szubkután áttétében vizsgáltuk. A nyirokcsomóáttétekben a CD45RO⁺ T-limfociták, CD16⁺ sejtek és CD68⁺ makrofágok voltak jelen a legnagyobb mennyiségben, ezeket a CD8⁺ T-sejtek, FOXP3⁺ sejtek, CD20⁺ B-limfociták, CD4⁺ és PD-1⁺ sejtek követték, míg a CD134 és a CD137 aktivációs markereket hordozó sejtek, valamint az NKp46⁺ NK-sejtek kis számban voltak megtalálhatóak. A CD68⁺ makrofágok és NKp46⁺ NK-sejtek kivételével az összes sejttípus esetén szignifikánsan alacsonyabb denzitás volt megfigyelhető a bőr/szubkután metasztázisokban a nyirokcsomóáttétekhez viszonyítva. A két lokalizáció között észlelt nagy denzitáskülönbség miatt az immunsejt-infiltráció prognosztikus és prediktív összefüggéseit a két áttétszövetben külön-külön is értékeltük.

Az ipilimumabkezelésre adott válasz alapján két csoportba soroltuk a betegeket: a komplett vagy részleges választ, illetve legalább 6

hónapig tartó betegségstabilizációt mutató betegeket a „reagáló” (responder), a többi beteget a „nem reagáló” (nonresponder) csoportba. A nyirokcsomóáttétekben a CD4⁺, CD8⁺, FOXP3⁺, CD134⁺ limfociták, CD20⁺ B-sejtek és NKp46⁺ NK-sejtek átlagos sűrűsége szignifikánsan nagyobb volt a reagálók csoportjában a nem reagálókhoz viszonyítva. A medián denzitás alapján megállapított küszöbértéket meghaladó intratumorális átlagdenzitást mutató betegek arányát az ipilimumabterápiára adott válasz függvényében elemezve a fent említett limfocitamarkerek mellett a CD137 is gyakoribb előfordulással jellemezte a kezelésre reagálókat. A bőr-, illetve szubkután metasztázisok esetén ugyanakkor csak a CD68⁺ makrofágokat, valamint CD16⁺ sejteket nagy mennyiségben tartalmazó áttétes betegek arányában találtunk különbséget a kezelésre reagálók és nem reagálók között. Az összes minta együttes értékelésekor a terápiás válasszal az NK-sejtek denzitása, illetve az NK-sejtek, FOXP3⁺ sejtek, illetve CD68⁺ makrofágokat nagy mennyiségben tartalmazó áttétes betegek aránya mutatott összefüggést. A vizsgált immunsejttípusok többsége esetén denzitásuk egymással korrelált, s gyakran mutattak együttes előfordulást. A nyirokcsomóáttétekben a tanulmányozott 11 markerből legalább 7-re erős expressziót találtunk a kezelésre reagáló 7 betegből 6-nál (86%), a 12 nem reagáló közül viszont csak 3-nál (25%).

A nyirokcsomóáttétek átlagos immunsejtdenzitása alapján végzett Kaplan–Meier-analízis szerint a vizsgált 11 immunsejttípus közül 7 esetén nagy mennyiségük szignifikánsan hosszabb túléléssel járt. Az immunsejtek denzitását folytonos változóként értékelve (a betegségstádiummal, a betegek korával és nemével, ECOG-státuszával, az áttétes szervek számával, az LDH-szinttel és a korábbi kezelésekkal együtt) Cox-regressziós analízissel is vizsgáltuk prognosztikus hatásukat. Egyváltozós elemzéssel a CD4⁺, CD8⁺, CD45RO⁺, FOXP3⁺ és CD16⁺ sejtek mennyisége szignifikáns összefüggést mutatott a túléléssel, az ECOG-státusz és az LDH-szint mellett. Az összes immunsejt-denzitási értéket és a klinikopatológiai paramétereket magába foglaló többváltozós analízis az ECOG-státuszt és a FOXP3⁺ sejtek mennyiségét azonosította a túlélés szignifikáns

független előjelzőjeként. Hasonló összefüggéseket találtunk az összes áttét együttes értékelésekor. A bőr-, ill. szubkután áttétek vizsgálatakor azonban csak a CD16⁺ és a CD68⁺ sejtek átlagos denzitása mutatott összefüggést a túléléssel mind Kaplan–Meier-, mind Cox-regressziós analízissel; ebben a csoportban csak az LDH-szint bizonyult független túlélési paraméternek.

4.11. HLA-expresszió vizsgálata ipilimumabkezelésben részesülő metasztatikus melanómás betegek nyirokcsomó- és bőr/szubkután áttéteiben

Az immunsejtdenzitás szempontjából is vizsgált 30 melanómás beteg 50 nyirokcsomó- és 35 bőr/szubkután áttétében elemeztük a melanómasejtek HLA-expresszióját négyféle HLA-I elleni (HCA2, HC10, EMR8-5, NAMB1) és egy HLA-II elleni antitest segítségével. A HLA-I-expresszió szintjében nem találtunk különbséget a nyirokcsomó- és a bőr/sc. metasztázisok között. A HLA-II esetén egy beteg kivételével, akinek nyirokcsomóáttéteiben a melanómasejtek jelentős része festődött, a metasztázisok többsége (62%) lokalizációtól függetlenül negatívnak bizonyult, vagy alacsony expressziót mutatott. A HLA-I vagy -II molekulára heterogén festődést mutató daganatokban sok esetben az áttétek széli részein, a gyulladásos sejtek közelében erősebb expresszió volt megfigyelhető, ami lokálisan indukált HLA-expresszióra utal.

A nyirokcsomóáttétekben a melanómasejtek HLA-I- és HLA-II-expressziójának mértéke pozitív korrelációt mutatott a CD8⁺ és a CD45RO⁺ T-sejtek és a PD-1 markert hordozó limfociták intratumorális sűrűségével, míg a CD4⁺ és FOXP3⁺ sejtek mennyiségével nem láttunk összefüggést. A kután, illetve szubkután metasztázisokban ugyanakkor nem találtunk korrelációt a T-sejtek infiltrációja és a HLA-I-expresszió között, míg a HLA-II kifejeződése korrelált a CD8⁺, CD45RO⁺ és PD-1⁺ sejtek denzitásával.

Az ipilimumabkezelésre adott klinikai válasz alapján két csoportba soroltuk a betegeket: „responderekre”, akik komplett vagy részleges válasszal, illetve több mint 6 hónapig tartó betegségstabilizációval

reagáltak a kezelésre (11 beteg) és „nonresponderekre”, akik progressziót vagy ≤ 6 hónapos betegségstabilizációt mutattak (19 beteg). A responderek között szignifikánsan nagyobb volt a nyirokcsomóáttéteket tekintve magas átlagos HLA-I-pontszámmal jellemezhető esetek aránya, mint a kezelésre nem reagálókban a pan-HLA-A,B,C EMR8-5 ellenanyaggal értékelve, és hasonló, bár statisztikailag nem szignifikáns különbséget figyeltünk meg a főként HLA-B és -C alléleket felismerő HC10 és a $\beta 2M$ elleni NAMB1 esetén. Mindhárom komplett választ mutató és a parciális remissziót mutató egy beteg nyirokcsomóáttétei erős jelölődést adtak a HC10 ellenanyaggal, míg a stabil vagy progresszív betegséget mutató betegek között sokkal kisebb arányú volt a magas átlagos HC10-reaktivitás aránya (a 15-ből 6 esetben). Hasonló, bár statisztikailag nem szignifikáns eredményt kaptunk az EMR8-5-tel. Nem találtunk ugyanakkor különbséget a terápiára reagáló és nem reagáló betegek között a bőr/sc. áttétek elemzésekor. A HLA-II-expresszió nem mutatott összefüggést a klinikai válasszal egyik vizsgált betegcsoportban sem.

A teljes túlélés Kaplan–Meier-analízise szignifikáns kapcsolatot tárt fel a HLA-I-expresszióval a nyirokcsomóáttétekben, míg a bőr/szubkután áttétek esetén nem volt összefüggés. A HLA-I-expresszió prognosztikai szerepét (folyamatos változóként értékelve) egyéb beteg- és tumorjellelmzőkkel Cox-regressziós analízissel is elemeztük. A nyirokcsomó-áttétes esetek vizsgálatakor egyváltozós analízissel a HCA2 és a HC10 antitestekkel kimutatott expressziós szint, valamint az ECOG-státusz és az LDH-szint mutatott szignifikáns összefüggést a túléléssel. Multivariáns elemzéssel csak az ECOG-státusz szerepe bizonyult szignifikánsnak. A bőr/sc. metasztázisos esetekben, illetve az összes beteg együttes vizsgálatakor a HLA-I-expresszió nem mutatott összefüggést a túléléssel sem egy-, sem többváltozós analízissel. A HLA-II expressziója egyik betegcsoportban sem mutatott összefüggést a túléléssel.

A HLA-I-expressziós pontszámokat a CD8⁺, ill. CD45RO⁺ T-sejtek mennyiségével együtt értékelve univariáns Cox-regressziós

analízissel, a nyirokcsomóáttétek vizsgálata szerint a magas HLA-I-expresszió és magas T-sejt-denzitás kombinációja jelentősen kedvezőbb túléléssel járt a többi csoporthoz viszonyítva. Multivariáns elemzéssel a magas CD45RO/magas HC10 kombináció a jó prognózis szignifikáns független biomarkerének bizonyult. A bőr, illetve szubkután áttétek vizsgálatában a CD45RO/EMR8-5 és CD45RO/NAM1 kombinációk szignifikáns tényezőnek bizonyultak univariáns, de nem multivariáns analízissel.

4.12. Immunsejtek vizsgálata neoadjuváns leukocita-interleukin terápiában részesülő szájüregi laphámrákos betegek tumormintáiban

Két klinikai vizsgálat folyt – a CEL-SCI Corporation szponzorálásával, több magyarországi centrum részvételével – a lokális leukocita-interleukin (LI) neoadjuváns terápia hatásának felmérésére szájüregi laphámrákos betegekben. Az első, fázis I/II-es vizsgálatban három különböző LI-dózist hasonlítottak össze, míg a második, fázis II-es trial-ben nagy dózisban használták az LI-t. A neoadjuváns LI-terápiában részesült betegek tumormintáiban tanulmányoztuk az infiltráló immunsejteket, kontrollként kezeletlen OSCC-s betegek daganatmintáit használva. Az egyes immunsejttípusok mennyiségének értékelése a stromális és intraepiteliális területeken külön-külön, ezen belül a daganatokat 3 régióra (tumorfelszín, -centrum, tumor-stróma határ) osztva, „hotspot” technikával történt.

Az első klinikai vizsgálat betegeinek esetében a tanulmányozott immunsejttípusok közül (markerek: CD1a, CD3, CD8, CD20, CD25, CD45, CD68, mieloperoxidáz [MPO]) egyértelmű összefüggést a kezeléssel a CD3⁺ T-limfociták esetén találtunk. Ezek intraepiteliális mennyisége a kezelt tumorokban az LI-dózistól függetlenül szignifikánsan magasabb volt, különösen a tumorcentrumban és a strómahatáron, míg stromális denzitásukat statisztikailag nem szignifikáns csökkenő tendencia jellemezte. A CD45 leukocita-markert hordozó sejtek intraepiteliális számának, továbbá a CD25 aktivációs markert (IL-2R α) hordozó limfociták stromális és

intraepiteliális infiltrációjának szignifikáns növekedése csak a legkisebb LI-dózis esetén volt megfigyelhető, míg a CD1a⁺ dendritikus sejtek, CD8⁺ T-limfociták, CD20⁺ B-limfociták, CD68⁺ makrofágok és MPO⁺ neutrofil granulociták denzitásában nem találtunk szignifikáns különbséget az LI-kezelt és kontroll tumorok között. A CD1a⁺ DC-k mennyisége a tumorok területén (a kezeléstől függetlenül) alacsonyabb volt, mint a környező normális hámszövetben, hasonlóan a melanóma esetén megfigyeltékhez.

A második klinikai vizsgálatban részt vevő betegek és kezeletlen kontrollok tumormintáinak vizsgálata a korábbi trial esetén leírtakhoz hasonlóan történt. Mind a stromális, mind az intraepiteliális infiltrátumban magasabb CD4⁺ T-sejt-szám, ezzel párhuzamosan alacsonyabb CD8⁺ T-limfocita-szám volt megfigyelhető az LI-kezelt daganatokban; a különbség érdekes módon csak a kezelésre reagáló betegek csoportjában volt szignifikáns. E változások a CD4⁺/CD8⁺ arány jelentős emelkedéséhez vezettek, mely mindkét kezelt csoportban a kontrollokhoz viszonyítva szignifikánsnak bizonyult, a stromális lokalizáció esetén azonban a kezelésre reagálónál a nonresponderekhez képest is szignifikáns emelkedés mutatkozott.

A CD45RO⁺ memória T-sejtek, a CD25, ill. CD134 aktivációs markert kifejező limfociták, valamint a CD20⁺ B-sejtek denzitása nem mutatott összefüggést az LI-kezeléssel. A CD1a⁺ dendritikus sejtek (melyek csaknem kizárólag a daganatsejtfészkeken belül fordultak elő) eloszlása különbözött az LI-kezelt és a kezeletlen daganatok között; a terápiára reagáló betegekben a tumorfelszíni DC-k számának csökkenése, míg a tumor-stróma határon számuk emelkedése volt látható. A CD68⁺ makrofágok mennyisége (stromálisan csak a responderekben, intraepiteliálisan mindkét LI-kezelt csoportban) kisebb volt a kezelt tumorokban a kontrollokhoz viszonyítva. Ezzel ellentétes eredményt kaptunk az MPO⁺ neutrofil granulociták esetében.

4.13. Immunsejtek vizsgálata indukciós kemoterápiában (ICT) és cetuximabkezelésben részesülő fej-nyaki daganatos betegek tumorbiopsziás mintáiban

Fej-nyaki daganatos betegek kezelés előtti biopsziás mintáiban vizsgáltuk a tumorasszociált immunsejtek (CD8⁺ T-limfociták, CD20⁺ B-sejtek, a CD134, CD137, ill. PD-1 aktivációs markereket expresszáló limfociták, FOXP3⁺ regulátor T-sejtek, NKp46⁺ NK-sejtek, DC-LAMP⁺ érett dendritikus sejtek, CD68⁺ makrofágok, a CD16-ot (Fc γ receptor III) expresszáló sejtek, MPO⁺ neutrofil granulociták) megjelenését immunhisztokémiai módszerrel. A sejtdenzitás-értékek lehetséges összefüggésének elemzése az indukciós kemoterápia + cetuximab kezelés eredményével azt mutatta, hogy a nagy mennyiségű DC-LAMP⁺, ill. PD-1⁺ sejtet tartalmazó tumoros betegek aránya szignifikánsan magasabb volt a kezelésre reagálók között. A többi vizsgált immunsejttípusra nézve nem találtunk korrelációt a kezelés kimenetelével. Az immunsejtek mennyiségét elemző Cox-regressziós analízissel a DC-LAMP⁺ érett dendritikus sejtek magas denzitása hosszabb progressziómentes túléléssel járt; egyik lokális immunparaméter sem mutatott szignifikáns korrelációt a teljes túléléssel.

A p16-státuszra értékelhető 47 esetből 12 (26%) bizonyult p16-pozitívnak: 9/18 (50%) szájgarat- és 3/14 (21%) algaratdaganat, míg a 9 szájüregi és 6 gégerák p16-negatív volt. A p16-státusz nem mutatott korrelációt az ICT-re adott válasszal, a túléléssel, vagy egyéb vizsgált beteg- és tumorparaméterekkel (kor, nem, dohányzás, alkoholfogyasztás, T-stádium). Több immunsejttípus esetén is tendencia volt megfigyelhető erősebb infiltrációra a p16⁺ esetekben, azonban a különbség csak a CD20⁺ B-sejtekre nézve volt szignifikáns. A B-limfociták, továbbá az NKp46⁺ NK-sejtek és CD137⁺ sejtek esetén a tumorlokalizáció tekintetében is eltérést tapasztaltunk: a szájgarat- és algaratrakokat magas, míg a gégerakokat alacsony denzitás jellemezte. A B-, NK-sejtek és a CD8⁺ T-limfociták nagyobb mennyiségben voltak jelen a T1-2 tumorokban a T3-4 stádiumúakhoz viszonyítva.

5. ÚJ MEGÁLLAPÍTÁSOK

1. Elsőként mutattuk ki a primer melanómákat infiltráló, OX40, illetve CD25 aktivációs markert hordozó T-limfociták, DC-LAMP⁺ dendritikus sejtek, továbbá CD20⁺ B-limfociták mennyiségének összefüggését az áttétképzéssel és a túléléssel. Az aktivált T-sejtek és a dendritikus sejtek magas peritumorális denzitása, míg a B-sejtek esetén mind az intra-, mind a peritumorális sűrűség a későbbi zsigeri áttétek hiányával és kedvező túléléssel járt. E markerek túlélésre gyakorolt hatását kombinációban is vizsgálva a DC-LAMP/OX40, illetve a CD20/OX40 kombináció (külön-külön vizsgálva) többváltozós analízisben szignifikáns prognosztikai tényezőnek bizonyult.

2. Elsőként igazoltuk primer melanómákban ektópiás limfoid struktúrák jelenlétét, ami nem mutatott összefüggést a betegség kimenetelével. Más daganattípusban megfigyelttel ellentétben a DC-LAMP⁺ érett dendritikus sejtek és a MECA-79⁺ HEV-szerű erek előfordulása melanómában nem korlátozódott az ektópiás nyirokstruktúrák területére, illetve az ezeket tartalmazó daganatokra.

3. A primer melanómákhoz asszociált MECA-79⁺ HEV-ek mennyisége (korábbi publikációk eredményével összehangban) erősen korrelált a B- és T-limfociták peritumorális mennyiségével, jóval gyengébb korreláció volt ugyanakkor megfigyelhető az aktivált T-sejtek, illetve az érett DC-k denzitásával. A CD34-pozitivitás alapján megállapított mikroérsűrűség a vastag, valamint a szervi áttétet adó melanómákban mutatott korrelációt a T-sejtek és a makrofágok peritumorális infiltrációjával.

4. Elsőként közöltük a melanómás betegek őrszemnyirokcsomóiban a FOXP3⁺ T-sejtek magas denzitásának független negatív prognosztikus hatását, mely csak a pozitív SLN-státuszú betegek esetén volt megfigyelhető. Az OX40⁺ aktivált T-limfociták, DC-LAMP⁺ érett DC-k és a plazmacitoid dendritikus sejtek mennyisége nem mutatott kapcsolatot a túléléssel.

5. Elsőként elemeztük nagy (11 markert tartalmazó) immunsejtpanel vizsgálatával melanómás betegek ipilimumabkezelés előtti áttéti tumorában a különböző immunsejtek infiltrációjának prediktív szerepét. Megállapítottuk, hogy a legtöbb immunsejtípusra nézve az infiltráció erőssége és ennek összefüggése a terápiás válasszal és a betegség kimenetelével különbözik a nyirokcsomó-, illetve a bőr/szubkután áttétek vizsgálatakor. Nyirokcsomóáttétekben a vizsgált immunsejtípusok többsége (FOXP3⁺ sejtek, CD4⁺, CD8⁺, OX40⁺ T-limfociták, CD20⁺ B-sejtek és NKp46⁺ NK-sejtek) esetén magasabb sejtdenzitást tapasztaltunk a kezelésre reagáló betegekben, míg a CD45RO⁺, PD-1⁺, CD16⁺ sejtek és CD68⁺ makrofágok mennyisége a terápiás válasszal nem korrelált, a túléléssel azonban igen. Bőr- és szubkután áttétek esetén ugyanakkor csak a CD16⁺ és CD68⁺ sejtek infiltrációjának prediktív hatása igazolódott.

6. Szintén elsőként tanulmányoztuk többféle immunsejtípus infiltrációját lokális neoadjuváns leukocita-interleukinnal (Multikine) kezelt szájüregi laphámrákokban, kezeletlen kontrollokkal összehasonlítva. A legfeltűnőbb különbségként a CD4⁺ T-sejtek nagyobb denzitását és a magas CD4⁺/CD8⁺ arányt írtuk le az LI-kezelt daganatokban, különösen a terápiára reagálóknakban.

7. Elsőként vizsgáltuk indukciós kemoterápiával és cetuximabbal kezelt fej-nyaki laphámrákos betegekben a tumorinfiltráló immunsejtek prediktív szerepét. A vizsgált 11 immunsejtmarker közül csak kettő, a DC-LAMP és a PD-1 esetén találtunk összefüggést a terápiás válasszal. A DC-LAMP⁺ érett dendritikus sejtek mennyisége a progressziómentes túléléssel is korrelációt mutatott.

6. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Legelőször szeretnék köszönetet mondani Tímár József professzor úrnak, aki a kezdeti „szárnypróbálgatásoktól” kezdve sok évig nyújtott inspiráló légkört és támogatást a kutatómunkámhoz, és akiben azóta is értékes kollaborátort tisztelhetek. Hálás vagyok Lapis Károly professzor úrnak, aki a SOTE I. Sz. Patológia és Kísérleti Rákkutató Intézet igazgatójaként felismerte annak fontosságát, hogy a fiatal kollégák nemzetközi kutatási tapasztalatokat szerezzenek, és ehhez minden segítséget megadott, s sok év elteltével is megtisztel azzal, hogy figyelemmel kíséri pályafutásomat. Köszönettel tartozom az intézet későbbi igazgatóinak, Szende Béla és Kopper László professzor uraknak, hogy támogató légkörben végezhettem a kutatómunkám. Az intézet számos munkatársa nyújtott segítséget a munkákban, amit szívből köszönök mindegyik kollégának; név szerint is szeretném megemlíteni Kovalszky Ilona és Schaff Zsuzsa professorasszonyokat, Jeney András professzor urat, Dr. Rásó Erzsébetet, Dr. Pápay Juditot, Dr. Paku Sándort, Dr. Tóvári Józsefet, Dr. Tímár Ferencet, Csorba Gézáné Maricát, Oláh Lászlóné Julit és Laczik Cecíliát.

Sokat köszönhetek a National Cancer Institute-beli Surgery Branch vezetőjének, Steven A. Rosenbergnek és munkatársainak, elsősorban Michael Nishimurának, James C. Yangnak és Donna Lalley-nek az ott töltött két év alatti segítségért és azért, hogy részese lehettem egy élvonalbeli tumorimmunológiai kutatóbázis mindennapjainak.

A disszertációban szereplő legtöbb közlemény az Országos Onkológiai Intézetben végzett kutatómunka eredménye; ezúton szeretném megköszönni a korábbi és a jelenlegi főigazgatónak, Kásler Miklós és Polgár Csaba professzor uraknak, továbbá a patológiai osztály (később központ) vezetőinek, Szentirmay Zoltán professzor úrnak, Dr. Tóth Erikának és Dr. Szőke Jánosnak, hogy ezt lehetővé tették és támogatták. Köszönöm a patológus kollégáknak a sok segítséget, az említettek mellett elsősorban Dr. Plótár Vandának. Köszönet illeti a klinikus kollégákat is, akik kollaborációja

nélkülözhetetlen volt a kutatásokhoz; itt szeretném megemlíteni Prof. Liskay Gabriellát, Dr. Gilde Katalint, Dr. Fejős Zsuzsannát és Dr. Remenár Évát, illetve az intézeten kívüli kollaborátorok közül Dr. Somlai Beátát, Prof. Oláh Juditot, Dr. Lengyel Zsuzsannát és Dr. Emri Gabriellát. Sokat köszönhetek TDK- és PhD-hallgatóimnak is, Dr. Diczházi Csabának, Dr. Forster-Horváth Csabának, Dr. Dobos Juditnak, Dr. Kiss Juditnak, Dr. Mohos Anitának, Dr. Sebestyén Tímeának és Dr. Balatoni Tímeának.

Kiemelt köszönet illeti Parragné Derecskei Katalint, aki mind a Semmelweis Egyetemen, mind az OOI-ben töltött évek alatt segítségemre volt főként az immunhisztokémiai vizsgálatok kivitelezésében. Köszönöm Gaudi Istvánnak a statisztikai analízisben, Kónya Miklósnak a fotódokumentációban nyújtott segítséget, Csordás Pálnének az adminisztratív teendők megkönnyítését, Horváth Lászlóné Siha Monikának a pályázati pénzügyek, valamint Faragó Dániel és Frankó Orsolya könyvtárosoknak a közleményeim rendben tartását.

Végül szeretnék köszönetet mondani családomnak a feltétel nélküli támogatásért.

7.1. Az értekezés alapját képező, a PhD fokozat elnyerése (1996) után született közlemények

7.1.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. Tímár J, Forster-Horváth C, Lukits J, Döme B, **Ladányi A**, Remenár E, Kásler M, Bencsik M, Répássy G, Szabó G, Velich N, Suba Z, Élő J, Balatoni Z, Bajtai A, Chretien P, Talor E (2003) The effect of leukocyte interleukin injection (Multikine®) treatment on the peritumoral and intratumoral subpopulation of mononuclear cells and on tumor epithelia: A possible new approach to augmenting sensitivity to radiation therapy and chemotherapy in oral cancer – A multicenter phase I/II clinical trial. *Laryngoscope* 113:2206–2217, *IF 1,449*
2. **Ladányi A**, Somlai B, Gilde K, Fejös Z, Gaudi I, Tímár J (2004) T-cell activation marker expression on tumor-infiltrating lymphocytes as prognostic factor in cutaneous malignant melanoma. *Clin Cancer Res* 10:521–530, *IF 5,623*
3. Forster-Horváth C, Döme B, Paku S, **Ladányi A**, Somlai B, Jalkanen S, Tímár J (2004) Loss of vascular adhesion protein-1 expression in intratumoral microvessels of human skin melanoma. *Melanoma Res* 14:135–140, *IF 1,735*
4. Tímár J, **Ladányi A**, Forster-Horváth C, Lukits J, Döme B, Remenár E, Gődény M, Kásler M, Bencsik M, Répássy G, Szabó G, Velich N, Suba Z, Élő J, Balatoni Z, Pócza K, Zemplén B, Chretien P, Talor E (2005) Neoadjuvant immunotherapy of oral squamous cell carcinoma modulates intratumoral CD4⁺/CD8⁺ ratio and tumor microenvironment: a multicenter phase II clinical trial. *J Clin Oncol* 23:3421–3432, *IF 11,810*
5. **Ladányi A**, Kiss J, Somlai B, Gilde K, Fejös Z, Mohos A, Gaudi I, Tímár J (2007) Density of DC-LAMP⁺ mature dendritic cells in combination with activated T lymphocytes infiltrating primary cutaneous melanoma is a strong independent prognostic factor. *Cancer Immunol Immunother* 56:1459–1469, *IF 3,728*

6. Kiss J, Tímár J, Somlai B, Gilde K, Fejős Z, Gaudi I, **Ladányi A** (2007) Association of microvessel density with infiltrating cells in human cutaneous malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* 13:21–31, *IF 1,272*
7. **Ladányi A**, Mohos A, Somlai B, Liskay G, Gilde K, Fejős Z, Gaudi I, Tímár J (2010) FOXP3⁺ cell density in primary tumor has no prognostic impact in patients with cutaneous malignant melanoma. *Pathol Oncol Res* 16:303–309, *IF 1,483*
8. **Ladányi A**, Kiss J, Mohos A, Somlai B, Liskay G, Gilde K, Fejős Z, Gaudi I, Dobos J, Tímár J (2011) Prognostic impact of B-cell density in cutaneous melanoma. *Cancer Immunol Immunother* 60:1729–1738, *IF 3,701*
9. Mohos A, Sebestyén T, Liskay G, Plótár V, Horváth S, Gaudi I, **Ladányi A** (2013) Immune cell profile of sentinel lymph nodes in patients with malignant melanoma – FOXP3⁺ cell density in cases with positive sentinel node status is associated with unfavorable clinical outcome. *J Transl Med* 11:43, *IF 3,990*
10. **Ladányi A**, Sebestyén T, Mohos A, Liskay G, Somlai B, Tóth E, Tímár J (2014) Ectopic lymphoid structures in primary cutaneous melanoma. *Pathol Oncol Res* 20:981-985, 2014, *IF 1,855*
11. **Ladányi A** (2015) Prognostic and predictive significance of immune cells infiltrating cutaneous melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res* 28:490–500, *IF 4,163*
12. Balatoni T, Mohos A, Papp E, Sebestyén T, Liskay G, Oláh J, Varga A, Lengyel Z, Emri G, Gaudi I, **Ladányi A** (2018) Tumor-infiltrating immune cells as potential biomarkers predicting response to treatment and survival in patients with metastatic melanoma receiving ipilimumab therapy. *Cancer Immunol Immunother* 64:141–151, *IF 4,900*
13. Sebestyén T, Mohos A, Liskay G, Somlai B, Gaudi I, **Ladányi A** (2018) Correlation with lymphocyte infiltration, but lack of

prognostic significance of MECA-79-positive high endothelial venules in primary malignant melanoma. *Melanoma Res* 28:304–310, *IF* 2,381

14. **Ladányi A**, Kapuvári B, Papp E, Tóth E, Lövey J, Horváth K, Gődény M, Remenár É (2019) Local immune parameters as potential predictive markers in head and neck squamous cell carcinoma patients receiving induction chemotherapy and cetuximab. *Head Neck* 41:1237–1245, *IF* 2,538
15. Balatoni T, **Ladányi A**, Fröhlich G, Czirbesz K, Kovács P, Pánczél G, Bence E, Plótár V, Liskay G (2018) Biomarkers associated with clinical outcome of advanced melanoma patients treated with ipilimumab. *Pathol Oncol Res* doi: 26:317-325, 2020, *IF* 2,826
16. **Ladányi A**, Tímár J (2020) Immunologic and immunogenomic aspects of tumor progression. *Semin Cancer Biol* 60:249-261, *IF* 11,090
17. **Ladányi A**, Papp E, Mohos A, Balatoni T, Liskay G, Oláh J, Varga A, Lengyel Z, Emri G, Ferrone S (2020) Role of the anatomic site in the association of HLA class I antigen expression level in metastases with clinical response to ipilimumab therapy in melanoma patients. *J Immunother Cancer* 8:e000209, *IF* 10,252

7.1.2. Magyar nyelvű közlemények

1. Répássy G, Forster-Horváth Cs, **Ladányi A**, Döme B, Tímár J (2002) A fej-nyaki tumorokat infiltráló sejtek jellemzése. *Fül-, Orr-, Gégegyógyászat* 48:206–212
2. **Ladányi A** (2004) Emberi daganatokat infiltráló immunsejtek funkcionális és prognosztikai jelentősége. *Magy Onkol* 48:49–56
3. **Ladányi A** (2013) A tumort infiltráló immunsejtek prognosztikai értéke melanómában. *Magy Onkol* 57:85–95

4. **Ladányi A**, Balatoni T (2013) Az immunválasz “akadálymentesítése”: újabb lehetőségek a melanóma immunterápiájában. *Magy Onkol* 57:100–107
5. **Ladányi A** (2016) Immunológiai biomarkerek a rákellenes kezelés hatásának megjósolásában. *Magy Onkol* 60:4–10
6. **Ladányi A** (2017) Tumorimmunológia – state of the art. *Immunol Szele* 9:15–17
7. Tímár J, **Ladányi A** (2017) A daganatok immunterápiájának prediktív markerei, a PD-L1-meghatározás gyakorlati kérdései. *Magy Onkol* 61:158–166
8. **Ladányi A** (2019) A T-sejtek szerepe a tumorimmunológiában és – immunterápiában. *Magy Onkol* 63:165–171
9. Tímár J, **Ladányi A** (2019) A tumorprogresszió immungenomikai aspektusai. *Magy Onkol* 63:173–182

7.2. Egyéb, a PhD fokozat elnyerése után született közlemények

7.2.1. Lektorált nemzetközi folyóiratban megjelent közlemények

1. Tóvári J, Paku S, Rásó E, Pogány G, Kovalszky I, **Ladányi A**, Lapis K, Tímár J (1997) Role of sinusoidal heparan sulfate proteoglycan in liver metastasis formation. *Int J Cancer* 71:825–831, *IF* 3,362
2. **Ladányi A**, O Nagy J, Jeney A, Tímár J (1998) Cytokine sensitivity of metastatic human melanoma cell lines – simultaneous inhibition of proliferation and enhancement of gelatinase activity. *Pathol Oncol Res* 4:108–114, 1998
3. Price MR, **Ladányi A**, Uray K, Ma Y, Sekowski M, Durrant LG (1999) Separation of distinct MUC2 mucin glycoforms using two anti-peptide monoclonal antibodies. *Int J Oncol* 15:803–809, *IF* 1,381
4. **Ladányi A**, Nishimura MI, Rosenberg SA, Yang JC (2000) Tumorigenicity and immunogenicity of murine tumor cells

- expressing an MHC class II molecule with a covalently bound antigenic peptide. *J Immunother* 23:36–47, *IF* 3,027
5. Ádám Z, Ádány R, **Ladányi A**, Tímár J, Balázs M (2000) Liver metastatic ability of human melanoma cell line is associated with losses of chromosomes 4, 9p21-pter and 10p. *Clin Expl Metastasis* 18:295–302, *IF* 1,845
 6. Forster-Horváth C, Bocsi J, Rásó E, Orbán TI, Olah E, Tímár J, **Ladányi A** (2001) Constitutive intracellular expression and activation-induced cell surface up-regulation of CD44v3 in human T lymphocytes. *Eur J Immunol* 31:600–608, *IF* 4,990
 7. Döme B, Somlai B, **Ladányi A**, Fazekas K, Zöller M, Tímár J (2001) Expression of CD44v3 splice variant is associated to the visceral metastatic phenotype of human melanoma. *Virchow Arch* 439:628–635, *IF* 1,709
 8. Aszalos A, **Ladányi A**, Bocsi J, Szende B (2001) Induction of apoptosis in MDR1 expressing cells by daunorubicin with combinations of suboptimal concentrations of P-glycoprotein modulators. *Cancer Lett* 167:157–162, *IF* 1,741
 9. **Ladányi A**, Gallai M, Paku S, Nagy JO, Dudás J, Tímár J, Kovalszky I (2001) Expression of a decorin-like molecule in human melanoma. *Pathol Oncol Res* 7:260–266
 10. Tímár J, Rásó E, Döme B, **Ladányi A**, Bánfalvi T, Gilde K, Raz A (2002) Expression and function of the AMF receptor by human melanoma in experimental and clinical systems. *Clin Expl Metastasis* 19:225–232, *IF* 2,080
 11. Trikha M, Timar J, Zacharek A, Nemeth JA, Cai Y, Dome B, Somlai B, Raso E, **Ladanyi A**, Honn KV (2002) Role for β 3 integrins in human melanoma growth and survival. *Int J Cancer* 101:156–167, *IF* 4,056

12. Tímár J, **Ladányi A**, Peták I, Jeney A, Kopper L (2003) Molecular pathology of tumor metastasis III. Target array and combinatorial therapies. *Pathol Oncol Res* 9:49–72
13. Lövey J, Fazekas K, **Ladányi A**, Németh G, Tímár J (2003) Low-dose irradiation and short-exposure suboptimal-dose paclitaxel adversely modulate metastatic potential of squamous carcinoma cells. *Strahlenther Onkol* 179:812–818, *IF* 2,634
14. Forster-Horváth C, Mészáros L, Rásó E, Döme B, **Ladányi A**, Morini M, Albini A, Tímár J (2004) Expression of CD44v3 protein in human endothelial cells in vitro and in tumoral microvessels in vivo. *Microvasc Res* 68:110–118, *IF* 2,359
15. Dobos J, Tímár J, Bócsi J, Burián Z, Nagy K, Barna G, Peták I, **Ladányi A** (2004) *In vitro* and *in vivo* antitumor effect of 2-methoxyestradiol on human melanoma. *Int J Cancer* 112:771–776, *IF* 4,416
16. Döme B, Rásó E, Dobos J, Mészáros L, Varga N, Puskás LG, Fehér LZ, Lőrincz T, **Ladányi A**, Trikha M, Honn KV, Tímár J (2005) Parallel expression of α IIb β 3 and α v β 3 integrins in human melanoma cells upregulates bFGF expression and promotes their angiogenic phenotype. *Int J Cancer* 116:27–35, *IF* 4,700
17. Rásó E, Tóvári J, **Ladányi A**, Varga N, Tímár J (2005) Ligand-mimetic anti- α IIb β 3 antibody PAC-1 inhibits tyrosine signaling, proliferation and lung colonization of melanoma cells. *Pathol Oncol Res* 11:218–223, *IF* 1,162
18. Treszl A, **Ladányi A**, Rakosy Z, Buczko Z, Adany R, Balazs M (2006) Molecular cytogenetic characterization of a novel cell line established from a superficial spreading melanoma. *Front Biosci* 11:1844–1853, *IF* 3,226
19. Döme B, Tímár J, Dobos J, Mészáros L, Rásó E, Paku S, Kenessey I, Ostoros G, Magyar M, **Ladányi A**, Bogos K, Tóvári J (2006) Identification and clinical significance of circulating

- endothelial progenitor cells in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 66:7341–7347, *IF* 7,656
20. Tímár J, Mészáros L, **Ladányi A**, Puskás LG, Rásó E (2006) Melanoma genomics reveals signatures of sensitivity to bio- and targeted therapies. *Cell Immunol* 244:154–157, *IF* 1,558
 21. Lukits J, Remenár É, Rásó E, **Ladányi A**, Kásler M, Tímár J (2007) Molecular identification, expression and prognostic role of estrogen- and progesterone receptors in head and neck cancer. *Int J Oncol* 30:155–160, *IF* 2,295
 22. Dome B, Timar J, **Ladanyi A**, Paku S, Renyi-Vamos F, Klepetko W, Lang G, Dome P, Bogos K, Tovari J (2009) Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic hematopoietic cells in cancer: From biology to therapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 69:108–124, *IF* 5,269
 23. Dobos J, Kenessey I, Tímár J, **Ladányi A** (2011) Glucocorticoid receptor expression and antiproliferative effect of dexamethasone on human melanoma cells. *Pathol Oncol Res* 17:729–734, *IF* 1,366
 24. Kenessey I, Bánki B, Márk Á, Varga N, Tóvári J, **Ladányi A**, Rásó E, Tímár J (2012) Revisiting CB1 receptor as drug target in human melanoma. *Pathol Oncol Res* 18:857–866, *IF* 1,555
 25. Dobos J, Mohos A, Tóvári J, Rásó E, Lőrincz T, Zádori G, Tímár J, **Ladányi A** (2013) Sex-dependent liver colonization of human melanoma in SCID mice – role of host defense mechanisms. *Clin Exp Metastasis* 30:497–506, *IF* 3,725
 26. Nikolovska K, Spillmann D, Haier J, **Ladányi A**, Stock C, Seidler DG (2017) Melanoma cell adhesion and migration is modulated by the urolyl 2-O sulfotransferase. *PLoS One* 12:e0170054, *IF* 2,766
 27. Burián Z, **Ladányi A**, Barbai T, Piurkó V, Garay T, Rásó E, Tímár J (2019) Selective inhibition of HIF1 α expression by

ZnSO₄ has antitumoral effects in human melanoma. *Pathol Oncol Res* 26:673-679, 2020, IF 2,826

28. Dudás J, **Ladányi A**, Ingruber J, Steinbichler TB, Riechelmann H (2020) Epithelial to mesenchymal transition: a mechanism that fuels cancer radio/chemoresistance. *Cells* 9:428, IF: 4,366
29. Küronya Z, Szőnyi MD, Nagyiványi K, Gyergyay F, Géczi L, Budai B, Martin T, **Ladányi A**, Kiss E, Biró K (2020) Predictive markers of first line pazopanib treatment in kidney cancer. *Pathol Oncol Res* 26:2475–2481, IF 2,826

7.2.2. Magyar nyelvű közlemények

1. Liszka Gy, Petrányi Á, Udvarhelyi N, Demeter J, Bodó M, Besznyák I, **Ladányi A**, Vargha P, Döbrössy L (1999) Mammográfiával felismert rákok morfológiai paramétereinek összehasonlítása a területileg szervezett szűrés során és alkalmasszerűen vizsgáltaknál. *Orv Hetil* 140:1533–1536
2. **Ladányi A** (2003) A malignus melanoma immunterápiájának lehetőségei. *Magy Onkol* 47:113–117
3. Liszkay G, **Ladányi A**, Kotlán B, Plótár V, Mátrai Z, Egyed ZsI (2012) A melanoma malignum diagnosztikája és terápiája napjainkban. *Onkológia* 2:230–233
4. Plótár V, Liszkay G, **Ladányi A**, Tóth E (2013) A malignus melanóma új TNM-klasszifikációja (AJCC, 2009) és az őrszemnyirokcsomó-biopszia patológiai jelentősége. *Magy Onkol* 57:68–72
5. Pusztai L, **Ladányi A**, Székely B, Dank M (2016) Új immunterápiás lehetőségek az emlőrák kezelésében. *Magy Onkol* 60:34–40
6. Géczi L, **Ladányi A**, Vajdics T, Küronya Zs, Biró K, Gyergyay F, Martin T, Nagyiványi K (2016) Immunterápia az urológiai daganatok kezelésében. *Magy Onkol* 60:41–45

7.3. Tudománymetriai adatok

Ladányi Andrea tudományos és oktatási közleményeinek összefoglalása
MTA V. Orvostudományi Osztály (2021.05.19)

Tudományos és oktatási közlemények	Szám		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Folyóiratcikk²	77	---	---	---
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű	---	54	1250	1487
szakcikk, hazai idegen nyelvű	---	1	0	0
szakcikk, magyar nyelvű	---	5	6	8
szakcikk, sokszerzős, érdemi szerzőként ³	---	0	0	0
összefoglaló közlemény	---	14	143	160
rövid közlemény	---	3	13	17
II. Könyv	0	---	---	---
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
bb) Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
III. Könyvrészlet	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	2	---	9	14
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)	---	0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I-IV.)	---	79	1421	1686
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	79	---	1421	1686
V. További tudományos művek	4	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikket is	---	3	0	2
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	1	0	0
Ötletmek, szabadalmak	---	0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	5	---	1	8
Összes hivatkozás¹	---	---	1422	1696
Hirsch index⁶	23	---	---	---
g index⁶	39	---	---	---

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	21	661
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	11	189
A tudományos fokozat (PhD) elnyerése utáni (1996) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	60	1355
Az utolsó 10 év (2011 - 2021) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	27	307
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	182	10,73%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben	---	16
Jelentés, guideline	0	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	0	0