

**Szegedi Tudományegyetem
Szent-Györgyi Albert Orvostudományi Kar
Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskola**

Az áttétes csírasejtes heredaganat korai felismerése és komplex kezelése

A PhD disszertáció rövid összefoglalása

Dr. Fazekas Fruzsina Eszter



Doktori iskola vezetője: Prof. Dr. Széll Márta Ph.D., D.Sc.

Témavezetők: Dr. Tamás Beöthe Ph.D.

Dr. Tibor Pankotai Ph.D., D.Sc., Habil., MBA

**Szeged
2024**

A PHD DISSZERTÁCIÓ ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ KÖZLEMÉNYEK

- I. **Fazekas FE**, Ujfaludi Z, Biro K et al. Complex treatment of residual metastatic germ cell cancer: A single center experience. *J Biotechnol.* 2024; 20:389:61-67. **IF: 4.1, Q2**
- II. Ujfaludi Z, **Fazekas FE**, Biro K et al. miR-21, miR-29a, and miR-106b: serum and tissue biomarkers with diagnostic potential in metastatic testicular cancer. *Sci Rep.* 14, 20151 (2024). **IF: 3.8, D1**

EGYÉB KÖZLEMÉNYEK

- I. Géczi L, Budai B, Polk N, **Fazekas FE**, Bodrogi I, Biró K. Neutrophil-to-lymphocyte ratio in primary mediastinal germ cell tumors: A retrospective analysis of >20 years single institution experience. *Curr Pobl Cancer.* 2020; 44(4):100537. **IF: 3.187, Q2**
- II. **Fazekas FE**, Biró K, Ágoston P et al. Az osztott dózisú trimodális kezelés első hazai alkalmazása nagy kockázatú húgyhólyagdaganat esetében. *Orv Hetil.* 2021; 162(50):2017–2022. **IF: 0.707, Q4**
- III. **Fazekas FE**, Maráz A, Lakosi F, Buzogány I, Beöthe T. A prosztatatarák elsővonalbeli kezelése stádium- és rizikóbeosztás szerint. Összefoglaló közlemény. *Magy Urol.* 2021; 33(4):163–170.
- IV. **Fazekas FE**, Márványkövi F, Lajos M et al. Pyelonephritis apostematosa miatt operált, transzfúziót elutasító betegünk esete. *Magy Urol.* 2023; 35(1):39-41.
- V. Márványkövi F, **Fazekas FE**, Pusztai C et al. Korai salvage radikális cystectomy neoadjuváns kemoterápiát és kemoirradiációt követően. *Magy Urol.* 2023; 35(4):196-199.
- VI. Szőnyi M, **Fazekas FE**, Beöthe T, Biró K. Prehabilitáció és rehabilitáció hólyagdaganat miatt operált betegeknél. *Magy Urol.* 2024; 36(2):79–84.

A PHD DISSZERTÁCIÓ TÉMÁJÁHOZ KAPCSOLÓDÓ ELŐADÁSOK

- I. **Fazekas FE**, Biró K, Buzogány I, Páhi Z, Ujfaludi Z, Oláh NO, Pankotai T, Beöthe T. Salvage RLA heredaganatos betegeknél. MKOT XXVIII., Budapest, 12-14 Nov. 2023.
- II. **Fazekas FE**, Biró K, Buzogány I, Beöthe T. Salvage RLA műtéteink az elmúlt 15 évben. MKOT XII., Budapest, 10-12 Nov. 2022.
- III. **Fazekas FE**, Biró K, Buzogány I, Beöthe T. Mi változott az elmúlt 12 évben? Heredaganat-méreték és stádiumok a felismeréskor. MUT XXV., Budapest, 8-10 Oct. 2020.

1. BEVEZETÉS

1.1 A csírasejtes heredaganatok epidemiológiája

A hererák a felnőttkori daganatok körülbelül 1%-át és az urológiai rosszindulatú daganatok 5%-át teszi ki. Az esetek 90-95%-a a csírasejtes daganatok közé tartozik. Ez a ráktípus a 15-40 év közötti fiatal felnőtt férfiak leggyakoribb szolid tumora. Az elmúlt évtizedekben az incidencia kissé növekedett, különösen az iparosodott országokban; a növekedés oka nem tisztázott. Az előfordulási arányok világszerte jelentősen eltérnek. A nyugati országok évente 3-12 új esetet regisztrálnak 100 000 férfira vetítve, szemben az afrikai országokkal, ahol ez az arány mindössze 0,3-0,6 új eset/100 000 férfi.

A heredaganattal kapcsolatos kockázati tényezők közé tartoznak a here dysgenesis szindróma összetevői (pl. kriptorchizmus és hypospadiasis), a szexuális fejlődés zavarai, a pozitív családi anamnézis, valamint a korábbi hererák vagy in situ csírasejtes neoplázia a kórelőzményben. Ez utóbbiak növelik az ellenoldali heretumor kockázatát. A non-szeminómák előfordulási csúcspontja 25-29 éves korban, míg a szeminómáké 35-39 éves kor között jelentkezik. Az alacsony incidencia és a magas gyógyulási arányok miatt a rutinszerű szűrés nem ajánlott, de a havonta végzett here önvizsgálat a korai felismerést elősegítheti.

1.2 A csírasejtes heredaganatok patológiája

A 25-55 éves férfiak körében a csírasejtes heretumrok 40-50%-a szeminóma szövettani típusú. A szeminómákra jellemző a PLAP, c-KIT és OCT3/4 expresszállódása. A tiszta szeminóma típusú tumorokban az AFP tumormarker szintje nem emelkedik. A szeminómák erősen érzékenyek a kemoterápiára és az irradiációra. A here csírasejtes tumorainak 1-2%-át kitevő spermatocitás szeminóma esetében általában nincs szükség szisztémás kezelésre a semicastratio után. A non-szeminómák, beleértve az embrionális karcinómát, a yolk sac tumort, a teratomát és a choriocarcinómát, jellemzően emelkedett tumormarkerekkel jelennek meg, és gyakran vegyes szövettanúak. A heredaganatok 3-6%-a a sex chord/stromális tumorok közé tartozik, ezek általában jóindulatú elváltozások. Az in situ csírasejtes neoplasia az invazív csírasejtes heretumrok rákelőző formája.

1.3 A csírasejtes heredaganatok genetikája

A hererák kialakulása számos genetikai rendellenességgel mutat összefüggést. A 12p kromoszóma kar többlete jellemző szeminóma és non-szeminóma tumorok esetében egyaránt. Szeminómákban és kétoldali heredaganatokban gyakran fordulnak elő c-KIT mutációk. Ismereteink szerint a 12p kromoszóma kar többlete és a c-KIT mutációk szükségesek lehetnek ahhoz, hogy az in situ csírasejtes neopláziából invazív rák alakuljon ki. A csíravonalbeli funkcióvesztéses CHEK2 variánsok növelik a hererák kockázatát. Az X, 7, 8 és 21 kromoszóma többlet, valamint az Y, 1p, 11, 13 és 18 kromoszóma hiány szintén jellemző a serdülőkor utáni hererákra.

1.4 A csírasejtes heredaganatok diagnózisa

Az Európai Urológus Társaság irányelvei szerint a fizikális vizsgálat, a herék ultrahangvizsgálata és a szérum tumormarker vizsgálat elegendő a hererák klinikai diagnózisának megerősítéséhez. A „klasszikus” tumormarkerek (AFP, hCG, LDH) fontos stádiumbeosztási és prognosztikai információt nyújtanak, de szenzitivitásuk alacsony; a heretumoros esetek 40%-a marker negatív. A betegség kiterjedésének meghatározásához kontrasztanyagot tartalmazó mellkas-has-kismedence CT vagy MRI vizsgálat elvégzése szükséges. Számos tanulmány szerint a mikroRNS-ek, különösen a miR-371a-3p, a klasszikus heretumor markerekhez képest jóval nagyobb pontosságot mutatnak a diagnózis, a klinikai stádiumbeosztás, a kezelésre adott válasz nyomon követése és a reziduális, vagy kiújult viabilis tumor jelenlétének kimutatása terén. A mikroRNS-ek kis méretű, nem kódoló RNS-molekulák, jellemzően 20-22 nukleotid hosszúságúak, amelyek döntő szerepet játszanak a génexpresszió poszt-transzkripció szabályozásában, és részt vesznek különböző sejtfolyamatokban, például a sejtproliferációban, a differenciálódásban, az apoptózisban és a sejttanyagcserében. A mikroRNS-ek használatát korlátozza az, hogy teratomákban nem, vagy igen kevésbé termelődnek.

1.5 Kezelés és túlélők

A platinaalapú kemoterápia bevezetése jelentősen javította a hererákos betegek túlélési esélyeit. A Thames Cancer Registry szerint a szeminóma és a non-szeminóma betegek 10 éves relatív túlélése 1960 és 1969 között 78%, illetve 55% volt. A mai modern terápiás lehetőségekkel a heredaganatok mintegy 90-95%-a meggyógyítható. A

modern, kockázathoz igazított terápia célja a mellékhatások minimalizálása és az életminőség javítása a gyógyulás esélyének csökkentése nélkül. A legtöbb hererákos beteg fiatal, hosszú várható élettartammal, ezért foglalkozni kell a túléléssel kapcsolatos kérdésekkel már a kezelés megkezdése előtt. A lehetséges késői mellékhatások közé tartoznak a szív- és érrendszeri szövődmények, az infertilitás, a másodlagos rosszindulatú daganatok, a pszichológiai mellékhatások és még sok egyéb probléma. Mindezek hangsúlyozzák a hosszú távú nyomon követés és a személyre szabott kezelési stratégia fontosságát.

Lokalizált szeminóma esetén az elsődleges kezelés az inguinalis semicastratio, amely önmagában a betegek körülbelül 85%-át meggyógyítja. A kockázathoz igazított kezelési stratégia szerint 4 cm-es, vagy annál kisebb, és a rete testist nem infiltráló tumorok esetében obszerváció javasolt, míg nagyobb tumoroknál egy széria adjuváns karboplatin adható. Lokalizált non-szeminóma esetén a magas kockázatú, limfovaszkuláris beszűrtséget mutató tumor esetén egy ciklus adjuváns BEP kemoterápia alkalmazása javasolt.

Áttétes betegség kezelése a TNM stádium és az IGCCCG beosztás alapján történik. Kiterjedt, életet veszélyeztető esetekben a kemoterápia azonnali elindítására van szükség, csak ezt követően végezhető el a semicastratio. A közepes vagy rossz prognózisú betegeknél 4 ciklus BEP kemoterápia alkalmazása javasolt, lehetőleg előrehaladott heredaganatok kezelésében jártas onkológiai centrumban. A kemoterápia után megmaradt 1 cm-es, vagy annál nagyobb reziduális tumorok sebészi eltávolítása, non-szeminóma szövettan esetében kötelező.

Szeminóma tumorok esetében nagy technikai kihívást jelent a retroperitoneális nyirokcsomó disszekció elvégzése. Új kutatási eredmények támogatják a szeminómák kis volumenű, egyoldali metasztázisainak eltávolítását nyílt, vagy minimálinvazív módszerekkel.

Huddart és munkatársai megfigyelték a heretumorok stádium migrációját az 1999 és 2002 közötti időszak és az 1984 és 1995 közötti évek adatainak összehasonlításával. Értekezésük szerint a heredaganattal kapcsolatos felvilágosító kampányok elősegítették a korai felismerést, a diagnózis felállításakor a tumorok kisebb méretűek voltak, ami hozzájárult a jobb túlélési arányokhoz. Egy kanadai tanulmány a COVID-19 járvány idején az előrehaladott stádiumban felismert heredaganatok arányának emelkedését jelezte. Még egy világgjárvány idején is szükségszerű a hererákot időben felismerni és kezelni.

2. CÉLKITŰZÉSEK

Jelen dolgozatban céljaink a következők voltak:

- a csírasejtes heredaganatok stádium migrációjának és a betegek késlekedésének felmérése egy hazai uroonkológiai centrum beteganyaga segítségével,
- a kemoterápiát követő RLA műtét eredményeinek és szövődményeinek felmérése egy nagy volumenű hazai centrum beteganyaga segítségével
- előszelektált szérum és/vagy szöveti mikroRNS-ek expressziós profiljának értékelése csírasejtes tumorok kemoterápia utáni retroperitoneális maradék elváltozása és egészséges kontrollcsoport esetén
- megbízhatóbb tumormarkerek kifejlesztése a csírasejtes heredaganat kimutatása, a kezelésre adott válasz monitorozása és a kemoterápia utáni reziduális elváltozások értékelése céljából.

3. ANYAG ÉS MÓDSZER

3.1 Próbatanulmány a stádium migráció és a beteg késlekedés felmérése céljából

Retrospektív adatgyűjtést végeztünk egy hazai centrumban malignus heredaganat miatt 2007-2018 között inguinalis semicastratio-n átesett betegek (n=143) kórlapjai alapján. Elemzésünkben a felmért időszak első és utolsó három évét (2007-2009, n=44 és 2016-2018, n=16) hasonlítottuk össze. Az eltávolított heredaganatok méretét, stádiumát és hisztopatológiai összetételét a szövettani leírásokból ismertük meg. A betegség tüneteinek jelentkezésétől az első orvosi vizsgálatig eltelt időt (beteg késlekedés) a kórlapokban leírt betegfelvételi anamnézis alapján állapítottuk meg. Leíró statisztikai módszereket, korrelációs és regressziós elemzést, valamint kontingenciátábla-elemzést alkalmaztunk annak vizsgálatára, hogy milyen mértékben változtak a heredaganatok paraméterei a két vizsgálatba vett időszak között.

3.2 A kemoterápiát követő RLA műtét eredményeinek és szövődményeinek felmérése egy nagy volumenű hazai centrum beteganyaga segítségével

Egy retrospektív keresztmetszeti vizsgálatban azon betegek (n=127) adatait gyűjtöttük össze, akiknél 2007 és 2023 között egy nagy betegforgalmú hazai urológiai-sebészeti centrumban kemoterápia utáni RLA műtétet végeztek. A betegek a műtét előtt több különböző onkológiai osztályon részesültek szisztémás kezelésben. A betegeket a megkapott BEP kemoterápiás ciklusok száma alapján három kezelési csoportba soroltuk: a „standard” (3-4 BEP ciklus), „standardnál kevesebb” (1-2 BEP ciklus) és „standardnál több” (5-6 BEP ciklus) csoportba. Az adatok alapján a kezelés eredményeit és szövődményeit értékeltük. A túlélési elemzéshez a survminer csomagot használtuk. A statisztikai elemzéshez a survival csomagot alkalmaztuk, ahol kiszámítottuk a túlélési valószínűségeket 95%-os konfidenciaintervallumot alkalmazva. A különböző csoportok túlélési görbéinek összehasonlításához a log-rank tesztet használtuk, a szignifikanciát $p < 0,05$ -ben határoztuk meg. Az adatok elemzéséhez és vizualizálásához az R programozási környezetben (R 4.2.1 verzió) a survminer csomagot használtuk.

3.3 Előszelektált szérum és/vagy szöveti mikroRNS-ek expressziós profiljának értékelése csírarsejtes tumorok kemoterápia utáni retroperitoneális maradék elváltozása és egészséges kontrollcsoport esetén

A kemoterápia utáni metasztatikus heredaganatos betegek szérum- és szövetszövetmintáit a Budapesti Péterfy Sándor Kórház Urológiai Osztályán gyűjtöttük, készítettük elő, majd tároltuk folyékony nitrogénben. A reszekált tumorokat tapasztalt uroonkológus vizsgálta, és szövettani típus szerint három csoportba sorolta: nekrozis/fibrózis, teratoma vagy viabilis tumor.

A szérum mikroRNS-eket megtisztítottuk, majd a kivont mikroRNS minták azonos volumenét reverz transzkripciónak vetettük alá. A mikroRNS-specifikus PCR-amplifikációhoz szükséges oligonukleotidokat a miRprimer_2 szoftver segítségével terveztük meg. A qPCR reakciókat SYBR Green festékkel végeztük. Minden nyirokcsomó-mintából öt metszetet használtunk a mikroRNS extrakcióhoz. Standardizált szérumalapú mérési protokollt dolgoztunk ki és átfogó statisztikai

elemzéseket végeztünk a kapott adathalmazon, hogy bemutassuk a mikroRNS-állomány diagnosztikai pontosságát. Az alkalmazott technikák részletes leírása meghaladja ennek az összefoglalónak a kereteit.

4. EREDMÉNYEK

4.1 Próbatanulmány a stádium migráció és a beteg késlekedés felmérése céljából

Összességében a 2007-2009-es és a 2016-2018-as időszakot vizsgálva az észlelt heredaganatok mérete hasonló volt, a felismeréskor I-es stádiumúnak minősített daganatok aránya pedig 67,6%-ról 40%-ra csökkent. Ezek az eredmények a statisztikai elemzés során nem voltak szignifikánsak. 2007-2009 között a betegek 11%-a várt több mint 6 hónapot a segítségkéréssel, a 2016-2018-as években ez az arány 25% volt. Mindkét időintervallumon belül a betegek fele a tünetek kialakulását követő 1 hónapon belül felkereste orvosát.

4.2 A kemoterápiát követő RLA műtét eredményeinek és szövődményeinek felmérése egy nagy volumenű hazai centrum beteganyagával

A „standardnál több” alcsoportban volt a legmagasabb a viabilis tumor aránya a mintában (37,5%), a betegség RLA műtét utáni progressziójának (43,8%) és a járulékos műtétek előfordulásának aránya (37,5%) illetve a legalacsonyabb túlélési arány (56,3%). A felsorolt eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak. A „standardnál több” kezelési csoportban szignifikánsan több nefrektómiát végeztek ($p=0,0166$, Pearson-féle Chi-négyzet teszt).

Műtéti komplikációról 44 esetben számoltak be, amelyek többsége (36 eset vagy 81,8%) Clavien-Dindo 1-2-es fokozatúnak minősült. Járulékos beavatkozásokra 29 esetben volt szükség, az aorta, a vena cava inferior vagy a veseartéria megvarrására 4, 9, illetve 2 esetben került sor. 6 db cN2-3 stádiumú nom-szeminóma szövettanú betegnél nefrektómiát is végeztek. Dupla-J sztentet 5 olyan esetben helyeztek be, ahol a műtét után húgyvezeték sérülés igazolódott.

A túlélés alacsonyabb volt a primer retroperitoneális csírasejtes daganattal operált betegeknél, valamint azokban az esetekben, amikor az eltávolított nyirokcsomó viabilis tumorszövetet tartalmazott. A betegség-specifikus túlélés magasabb volt azoknál

a betegeknel, akiknel a reszekalt mintaban teratoma igazolodott. A salvage RLA mutet utani progresszio eseten (n= 37 vagy 29,13%) a daganat-specifikus tulelés alacsonyabb volt. **Ezek az eredmények a statisztikai elemzés során szignifikánsnak bizonyultak.**

A retroperitoneális kiújulások többsége (n= 18 vagy 90%) a műtéti területen belül jelentkezett, míg 2 esetben (10%) a műtéti területen kívül, de a kétoldali template-en belül lokalizálódott.

4.3 Előszektált szérum és/vagy szöveti mikroRNS-ek expressziós profiljának értékelése csírasedtes tumorok kemoterápia utáni retroperitoneális maradék elváltozása és egészséges kontrollcsoport esetén

Irodalmi adatok alapján kilenc diagnosztikai mikroRNS jelöltet választottunk ki a daganatképződésben betöltött szerepük figyelembe vételével. Öt jelölt - miR-19a, miR-21, miR-29a, miR-106b és miR-155 – hererákos betegeknel mért szérumszintje szignifikánsan eltért a kontrollcsoporthoz képest. A két vizsgált kohorsz között a legnagyobb különbséget mutató mikroRNS-ekre összpontosítva a mikroRNS-ek két egymást átfedő csoportját állapítottuk meg: (I) a „median 3m” a miR-21-et, a miR-29a-t és a miR-106b-t, és (II) a „median 4m” a miR-19a-t, a miR-21-et, a miR-29a-t és a miR-106b-t tartalmazta. Mindkét indikátor szignifikáns eltérést mutatott a két kohorsz között. A miR-21+miR-29a+miR-106b csoport mutatta a legmagasabb érzékenységet (96%) és specificitást (78%) a hererák kimutatására a ROC görbe analízis alapján.

Megvizsgáltuk az előszektált mikroRNS-ek szöveti szintjét a salvage RLA műtétek során eltávolított nyirokcsomókban. A nyirokcsomókat szövettanilag három csoportba soroltuk - a „reaktív nyirokcsomó” (RNL, reactive lymph node), a „nincs élő tumor” (NLT, no living tumor) és a „teratoma csoport”, (TCa, teratoma-containing group). A miR-21, a miR-155 és a miR-373 esetében enyhén szignifikáns különbség volt megfigyelhető az RLN és a teratoma csoport között. A miR-367+miR-371a+miR-373 és a miR-21+miR-29a+miR-155 csoportok alacsony specificitással, de elkülönítették a RLN és a TCa csoportot egymástól. Méréseink szerint a vizsgált mikroRNS-ek egy része eltérő expressziót mutatott reaktív nyirokcsomókban és teratomát tartalmazó áttétekben.

A kilenc előszektált keringő mikroRNS szérumszintjét a donorok szövettani eredményét (RNL, TCa, NLT) figyelembe véve újraelmeztük. Az egyes mikroRNS-ek

és a korábban létrehozott indikátorok egyike sem mutatott szignifikáns különbséget a három szövettani kategória között. Adataink szerint a keringő mikroRNS-ek szérumszint mintázatai külön-külön vagy kombinált indikátorként csak erősen korlátozott mértékben használhatóak az áttétes heretumoros betegek terápiára adott válaszána megítélésében.

5. BETEGEDUKÁCIÓ

A here önvizsgálata

HAVONTA EGYSZER, ZUHANYZÁS KÖZBEN VÉGEZZEN ÖNVIZSGÁLATOT!

ÉP, NORMÁLIS HERÉK ESETÉBEN TAPINTHATÓK A MELLÉKHERÉK, AZ ONDÓZSINÓROK.

A MUTATÓ- ÉS HÜVELYKUJJAL ÓVATOSAN TAPOGATVA ELLENŐRIZZE MINDKÉT HERÉT! ÉSZLELHETŐ-E VÁLTOZÁS, VAGY KEMÉNYEBB CSOMÓ?

HA RENDELLENESÉGET, GYANÚS VÁLTOZÁST TAPASZTAL, MIELŐBB FORDULJON ORVOSHOZ!

OLVASS TOVÁBB: URODOKI.HU

URODOKI
UROLÓGIAI MINDORVOSI
WWW.URODOKI.HU

Ábra 1: Kampány a heredaganat ellen az urodoki.hu weboldalon (2024 március)

Kutatócsoportunk létrehozott egy betegedukációs weboldalt és egy multiplatformos alkalmazást, amely magyar nyelven, közérthetően nyújt hiteles információkat az urológiai daganatos és egyéb betegségekről. A www.urodoki.hu honlapon számos, szakértők által elkészített cikk, kisfilm, beteginterjú és infografika érhető el. Az urológiai betegségekkel kapcsolatos tartalmak mellett fizioterápia, egészséges életmód, mentális egészség, beteglevelek és egy GYIK rész is szerepel a témák között.

2024 márciusában az Urodoki munkatársai egy hónapos, hererákkal kapcsolatos figyelemfelhívó kampányt folytattak. Számos új cikket és rövidfilmet tettünk közzé amelyek a betegség kockázati tényezőiről, tüneteiről és kezelési módszereiről szólnak. A közösségi médiát és fizetett hirdetéseket használtunk annak érdekében, hogy a felvilágosító tartalmak minél több emberhez eljussanak. A kampányidőszak alatt 19.130 egyéni látogatója volt honlapunknak. Facebookos hirdetéseinket 251.500, Youtube videóinkat 107.329, TikTok-os tartalmainkat pedig ~500.000 felhasználó látta.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

1. A 2007-2009 és 2016-2018 között felismert heredaganatok mérete és patológiai stádiuma lényegében változatlan maradt. Stádium migráció nem volt tettenérhető.
2. Riasztó mértékű beteg késlekedést figyeltünk meg; 2016 és 2018 között a tüneteket mutató betegek 25%-a több mint 6 hónapot várt, mielőtt szakemberhez fordult volna.
3. A betegek túlélése szignifikánsan alacsonyabb volt primer retroperitoneális csírasejtes tumor ($p=0,04$), a reziduális nyirokcsomóban lévő viábilis daganat ($p=0,00043$), valamint az RLA műtét utáni progresszió ($p=0,0001$) esetén.
4. A BEP kemoterápiás ciklusok számának növelése a standardhoz képest áttétes heredaganat esetén nem volt kedvező hatással a maradék nyirokcsomó szövettani típusára, a műtéti eredményekre vagy a túlélésre.
5. A nefrektómia aránya szignifikánsan magasabb volt a „standardnál több” kezelést alkalmazó csoportban ($p=0,0166$, Pearson-féle Chi-négyzet teszt). A „standardnál több” alcsoportban volt a legmagasabb a viábilis daganat (37,5%), a RLA műtét utáni progresszió (43,8%) és a járulékos műtétek (37,5%) aránya,

míg a túlélési arány (56,3%) a legalacsonyabb volt. Ezek az eredmények statisztikailag nem voltak szignifikánsak.

6. Hat olyan egyedi mikroRNS-t találtunk (miR-19a, miR21, miR-29a, miR-106b, miR-155 és miR-199a), amelyek expressziója szignifikáns volt kemoterápián átesett csírasejtes heredaganatos betegeknél.
7. A miR-21+miR-29a+miR-106b csoport mutatta a legmagasabb szenzitivitást (96%) és specificitást (78%) a csírasejtes heredaganat kimutatásában.
8. A miR-21, a miR-155 és a miR-373 szöveti szintje enyhén emelkedett teratomában a reaktív nyirokcsomókhoz képest. A két indikátor (miR-367+miR-371a+miR-373 és miR-21+miR-29a+miR-155) alacsony specificitással különítette el a reaktív nyirokcsomókat és a teratomát tartalmazó szövetmintákat egymástól.
9. A szérumminták keringő mikroRNS-einek expressziója nem mutatott szignifikáns különbséget a három szövettani csoport között.

7. RÖVIDÍTÉSEK

AFP	alfa fötoprotein
BEP	bleomycin, etoposid, cisplatin
CHEK2	checkpoint kináz 2
CT	komputertomográf
hCG	humán choriogonadotropin
IGCCCG	Nemzetközi Csírasejtes Rák Együtműködési Csoport
LDH	laktát dehidrogenáz
MR	mágneses rezonancia
OCT 3/4	Octamer binding transcription factor 3/4
PLAP	Placenta-szerű alkalikus foszfatáz
PCR	polimeráz láncreakció
qPCR	kvantitatív polimeráz láncreakció
RLA	retroperitoneális nyirokcsomóirtás
RNS	ribonukleinsav
ROC	vevő működési karakterisztika (receiver operating characteristic)
TNM	Tumor, Nyirokcsomó, Metasztázis besorolás

8. KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Szerencsésnek tartom magam, mert nagyon sok barátom, munkatársam és oktatóm van, akik hozzájárultak kutatási projektjeim sikeréhez, és tudományos munkám során végig támogattak.

Mindenekelőtt szeretnék köszönetet mondani Dr. Széll Márta Professzor Asszonynak, aki lehetőséget adott arra, hogy tudományos munkámat az Interdiszciplináris Orvostudományok Doktori Iskolájában végezhessem.

Köszönöm Dr. Buzogány Istvánnak, hogy biztosította a kutatási tevékenységemhez szükséges feltételeket az urológiai osztályon, és megismertetett a retroperitonealis sebészet alapjaival.

Nagyon hálás vagyok témavezetőimnek, Dr. Beöthe Tamásnak és Dr. Pankotai Tibornak, mert az ő segítségük és bátorításuk tette könnyebbé az utamat.

Szívből köszönök mindent Dr. Biró Krisztinának, akitől a legtöbbet tanultam a heredaganatok onkológiájáról, és akinek a barátsága és kreativitása sokat jelent nekem.

Köszönöm Dr. Ujfaludi Zsuzsannának a gyakorlati oktatást és a minták feldolgozásában és az eredmények elemzésében nyújtott felbecsülhetetlen segítségét.

Köszönöm Dr. Páhi Zoltánnak és Dr. Pálvölgyi Lajosnak, a statisztikai elemzésben nyújtott segítségüket.

Nagyon hálás vagyok Ördög Nórának, Barta Nikolettnek és minden laboratóriumi munkatársamnak a közös munkánk során mutatott vendégszeretetükért és az adatgyűjtésben nyújtott segítségükért.

Köszönöm Dr. Riesz Péternek, hogy megismertetett az uroonkológia világával és elindított ezen az úton.

Köszönöm Dr. Márványkövi Fanninak, Dr. Lajos Mártonnak, Kóródi Fanninak és minden munkatársamnak a Budapesti Péterfy Sándor Utcai Kórház Urológiai Osztályáról, hogy támogatták kutatási tevékenységemet.

Szeretnék köszönetet mondani az Urodoki egész csapatának barátságukért és az inspiráló közös munkáért.

Végül, de nem utolsósorban hálás vagyok férjemnek, Tamásnak, és a családomnak, hogy munkám során végig lelkesen támogattak. Köszönöm Lizának, hogy fiatal kora ellenére türelmesen viselte, amikor az édesanyja a disszertációja elkészítésével volt elfoglalva.

Munkánkat és a publikációkat támogatták: a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal NKFI-FK 132080 számú pályázata, az EU Horizont 2020 Kutatási és Innovációs keretprogramjának 739593 számú pályázata, a Magyarország Kulturális és Innovációs Minisztériuma a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból, a TKP2021-EGA pályázat, a TKP-2021-EGA-05, Magyarország Kulturális és Innovációs Minisztériuma a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Alapból, a 2022-2. 1.1-NL pályázat, 2022-2.1.1.1-NL-2022-00005, a Magyar Tudományos Akadémia, POST-COVID2021-36 és a Nemzeti Kutatási, Fejlesztési és Innovációs Hivatal a GINOP-2.2.1-15-2017-00052 számú pályázata.