

Doktori (Ph.D.) értekezés tézisei

A benignus felnőttkori teratoma gyakorisága, valamint összehasonlító molekuláris (FISH) és immunhisztokémiai vizsgálata a gyermekkori és a felnőttkori malignus esetekkel

Dr. Semjén Dávid

Doktori iskola: Klinikai Orvostudományok

Doktori iskola vezetője: Dr. Kovács L. Gábor

Program: Molekuláris patológiai és laboratóriumi vizsgálatok jelentősége az orvosi diagnosztikában és terápiában

Programvezető: Dr. Miseta Attila

Témavezető: Dr. Tornóczki Tamás

Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar,
Pathologiai Intézet

Pécs, 2018

1. Bevezetés

A 2004-es WHO beosztás a here teratomáit alapvetően 2 nagy csoportra, a prepubertális, gyermekkori illetve a postpubertális felnőttkori típusokra osztotta fel. A prepubertalist benignus daganatnak, míg a postpubertalist metasztatizáló hajlammal rendelkező, kisebb részben tisztán, döntően azonban kevert csírasejtes tumorok részeként előforduló, egyértelműen malignus daganatnak tartotta. Az utóbbi években azonban két közlemény – köztük sajátunk – beszámolt arról, hogy pubertás kor után, felnőttkorban (postpubertális herében) is létezik benignus típusú teratoma. Ezzel ellentétben azonban a klinikai-pathológiai gyakorlat – tulajdonképpen a mai napig – az, hogy minden postpubertális herében előforduló teratomát (legyen az hisztológiai megjelenését tekintve érett vagy éretlen) malignusnak kell tartani, és az érvényes kezelési protokoll szerint stádiumtól függően kemoterápiát kell adni, szükség esetén retroperitonealis lymphadenectomiával (RLA) kiegészítve, amely igen megterhelő és egy bizonyítottan benignus daganat esetén felesleges is.

1.1. A jelenlegi WHO klasszifikáció (2016)

Az aktuális WHO klasszifikáció a legújabb – köztük a PTE Patológiai Intézetben is végzett – kutatások eredményeire alapozva részben kiszűrte a 2004-es hiányosságait, valamint patogenetikai eredet alapján felosztotta a daganatokat prepubertális, valamint postpubertális típusokra.

1.1.1. Prepubertális teratoma

Míg a postpubertális teratomák egyértelműen malignus csírasejtekből származnak és **szinte minden esetben megfigyelhető germ cell neoplasia in situ (GCNIS)** a környező hereállományban, addig a **prepubertálisra a GCNIS hiánya** mellett a legtöbbször organoid, érett, non-dermalis (intestinalis, respiratoricus, tubalis stb.) szövetek megjelenése, valamint a legtöbb, herében előforduló csírasejtes daganatban jelen lévő **12p nyeres hiánya** jellemző. Mindemellett – ellentétben a rosszindulatú felnőttkori esetekkel – a tumor markerek konzekvensen negatívak, és áttéket sem írtak le.

Habár a megnevezés nem erre utal, a prepubertális (gyermekkor) teratoma nem kizárólagosan gyermekekben fordul elő, sőt kutatásaink szerint a felnőttkori esetek száma a gyermekkorikét nominálisan meg is haladja.

1.2. IMP3 irodalmi áttekintés

Az IMP3 az IGF2 mRNA-binding protein család harmadik tagja, mely két RNS felismerő és négy hnRNP K homológ domaint tartalmaz. A család tagjai 7p15.3 régióban található *IGF2BP3* gén által kódoltak.

IMP3 fiziológiásan szinte kizárólag embrionális szövetekben exprimálódik, fontos szerepet tölt be a sejt migrációban és a korai embriogenezisben, emellett az ováriumban az oocytákban illetve a granulosa sejtekben, a herékben pedig a spermatogoniumokban, a spermatocytákban és a spermatozoákban lehet kimutatni.

Néhány kutatás szerint az IMP3 a benignus szövetekben nem fejeződik ki, onkoproteinként működik, az előrehaladott és agresszív daganatokban a növekedésért, invázióért és metasztázis képzésért felel. Az IMP3 fokozott expresszióját mutatták ki többek között vese, gyomor, máj, tüdő, csírasejtes daganatok, colon, hasnyálmirigy, ovárium carcinomákban. Szoros kapcsolat mutatkozott a betegség stádiuma, a klinikai kimenetel, valamint az IMP3 expresszió között, amennyiben a fokozott IMP3 expresszió rosszabb klinikai kimenetellel társult.

Az irodalmi adatok alapján úgy tűnik, hogy az IMP3 szerepet játszik a csírasejtes daganatok (GCT) kialakulásában is és immunhisztokémiai módszerekkel szinte az összes testicularis GCT-ban kimutatható. A legerősebb jelölődést az embryonalis carcinoma mutatja, azonban figyelemre méltó különbség van az expresszió tekintetében a férfi és a női teratomák esetében, amennyiben pozitív reakció azonosítható primer és metastaticus testicularis teratomákban, azonban nincs jelölődés a női, benignus esetekben. A fenti eredmények azt látszottak igazolni, hogy a felnőttkori testicularis teratomák döntő többsége illetve valószínűleg a here teratomák hisztogenezise is különbözik az ovarialis teratomától.

2. Anyag és módszer

2.1 Anyagok

A vizsgálatok alapját a 1998 és 2014 közötti időszakban a PTE-ÁOK Patológiai intézetbe szövettani vizsgálatra küldött 593 heretumor képezte, melyből 543 bizonyult csírasedjesnek.

A részletesebb szövettani és molekuláris patológiai elemzéshez intézetünk anyagát az Országos Onkológiai Intézetben 2000 és 2016 között kezelt, az ország különböző városaiból származó here tumoros betegek válogatott anyagával egészítettük ki. A hisztológiai leletek alapján az Országos Onkológiai Intézet segítségével retrospektíve körülbelül 5600 here daganatos eset közül kigyűjtöttük a tiszta teratomás eseteket, melyek metszeteit illetve paraffinos blokkjait a beküldő kórháztól, klinikától további feldolgozás céljára elkértük. Így a vizsgálatokhoz összesen 36 tiszta teratoma eset állt rendelkezésre.

A vizsgálathoz a regionális etikai bizottság megfelelő engedélyét kértük és kaptuk meg. (PTE 47407/2017).

2.2. Fluoreszcens in situ hibridizáció

Hat kevert, nem seminomatosus testicularis csírasedjes tumor esetet használtunk pozitív kontrollként, míg a fals pozitivitás elkerülése érdekében négy, nem neoplasztikus szövetmintát vizsgáltunk negatív kontrollként.

2.3. Fénymikroszkópia, immunhisztokémia

A mintákból új metszetek készültek, melyek vizsgálatával a szövettani jellegzetességek meghatározásra kerültek. Felmértük az egyes daganatokat felépítő érett, vagy éretlen komponenseket (epidermoid cysta, dermoid cysta, intestinalis hám, egyéb hám, mesenchyma, ideg elemek, porc, csont). Kizártuk azon daganatokat, amelyeket valamilyen oknál fogva nem lehetett bevonni a vizsgálatba (pontatlan diagnózis, nem tiszta teratoma, túl kicsi, esetleg nekrotikus daganat, értékelhetetlen minta stb.). Kerestük a tumormentes here állományban GCNIS jelenlétét. Ha a szokványos hematoxilin-eozin (HE) metszet szövettani vizsgálata kapcsán nem volt egyértelmű, vagy nem lehetett verifikálni GCNIS-t, PLAP

immunhisztokémiai vizsgálattal győződünk meg annak jelenlétéről vagy hiányáról. Mindemellett az összes eseten IMP3 immunhisztokémiai vizsgálatot is végeztünk az erre vonatkozó irodalmi adatok alapján.

3. Eredmények

A könnyebb érthetőség és követhetőség kedvéért a továbbiakban a prepubertális és postpubertális jelzőket nem használjuk. Az összes malignus eset postpubertális volt ezért ezeket a továbbiakban egyszerűen „malignus”-nak nevezzük, a benignus tumorokat pedig „gyerekkori” és „felnőttkori benignus” alcsoportra osztjuk, mert a gyerekkori esetek között nem volt malignus, a két populáció átlag életkora (1,3 illetve 28 év) pedig megengedi ezt az egyszerűsítést. **Malignus teratomának azt az esetet tekintettük, melyben 12p abnormalitás, és/vagy GCNIS igazolódott, benignusnak pedig azt, amelyikben egyik sem fordult elő (1. táblázat).**

A PTE Patológiai Intézet saját, valamint az ország különböző intézeteitől kapott válogatott esetek teljes feldolgozása, újraértékelése után összesen 36 tiszta teratoma állt rendelkezésünkre (14 a pécsi adatbázisból, 22 az országos adatbázisból származott). Ezek közül a felnőttkori esetek mindegyikét - a PTE korábban már megvizsgált benignus eseteit leszámítva – malignusnak diagnosztizálták. A tiszta teratomák közül 23 volt malignus, mindegyik felnőttkori, míg 13 bizonyult benignusnak, melyek között 6 gyerekkori, 7 eset felnőttkorinak bizonyult.

3.1. A benignus felnőttkori esetek hozzávetőleges gyakoriságának meghatározása

A gyakoriság vizsgálatába a 1998-2014 között az intézetünkbe érkezett 593 here daganatot vontunk be, melyek közül 14 eset (3%) bizonyult tiszta daganatnak, melyek közül egy eset gyermekkori volt. Intézetünk anyagában a felnőttkorban előforduló tiszta teratomás esetek 23%-a – minden ötödik, összesen 3 eset - bizonyult benignus típusúnak (ebben már nincs benne az egyetlen gyermekkori esetünk). Tehát az általunk vizsgált szériában a felnőttkori benignus teratoma gyakoribbnak bizonyult, mint a gyermekkori.

Eset	Kor	Méret (mm)	12p	GCNIS	IMP3	RLA	Kemo	Nycs met	Túlélés (év)
#7	18	13	-	- ¹	-	+	-	-	7
#8	20	22	-	- ¹	-	-	-	-	8
#9	27	8	-	- ¹	-	-	-	-	3
#10	30	15	-	- ¹	-	-	-	-	4
#11	33	20	-	- ¹	-	-	-	-	6
#12	36	10	-	- ¹	-	-	-	-	2
#13	38	10	-	- ¹	NA	NA	NA	NA	7
#14	25	25	+	NA ⁴	+	+	+	+	17
#15	21	25	+	+	+	-	-	-	6
#16	32	22	+	+ ²	+	+	-	+	13
#17	41	9	+	+	+	+	+	+	3
#18	21	30	+	+	+	-	-	-	13
#19	22	20	+	NA ⁴	+	+	+	-	16
#20	38	60	+	+	+	+	+	+	3
#21	22	30	+	+	+	+	-	-	14
#22	29	19	+	NA ³	+	+	-	+	9
#23	29	22	+	+	+	-	-	-	4
#24	18	85	+	+	+	+	-	-	4
#25	18	38	+	+ ²	+	-	-	-	4
#26	24	14	+	-	+	-	-	-	3
#27	22	35	+	+	+	-	-	-	4
#28	38	60	+	+	+	+	+	+	3
#29	31	40	+	NA ⁴	+	+	+	+	17
#30	43	32	+	NA ³	+	+	+	+	4
#31	26	18	+	+	+	+	+	+	†
#32	36	36	+	NA ⁴	+	+	+	+	3
#33	25	35	+	+	+	+	+	+	4
#34	34	110	NA	+	+	+	+	+	6
#35	33	70	NA	+	+	+	+	+	9
#36	19	54	NA	+	+	-	+	-	14

1. táblázat. A felnőttkori teratoma esetek összehasonlítása #7-13 esetek: benignus teratomák, #14-36: malignus teratomák. 12p: 12p abnormalitás (FISH), GCNIS: germ cell neoplasia in situ. NA: nincs adat, ¹: PLAP immunhisztokémiára is sor került, ²: csupán néhány PLAP+ intratubularis sejt mutatkozott, ³: Sertoli cell only - így a GCNIS nem vizsgálható, ⁴: Nincs, vagy csupán minimális hereparenchyma van jelen, így GCNIS nem vizsgálható.

3.2 Szöveti összetétel

A különböző szövetek előfordulási gyakoriságának vonatkozásában szignifikáns eltérések igazolódtak a gyermekkori, a felnőttkori benignus és a malignus esetek között. A

gyermekkori és a felnőttkori benignus esetekben egyedül a porcszövet előfordulása bizonyult szignifikánsan eltérő gyakoriságúnak; gyermekek esetében 67%-ban fordult elő ilyen szövet, míg a felnőtteknél egy alkalommal sem láttunk porcszövetet (Fisher teszt: $p = 0,021$). Gyermekeknél gyakrabban láttunk intestinalis hámszövetet, illetve neuronális elemeket (83% vs 29%, illetve 50% vs 0%), ám a különbség nem érte el a szignifikancia határát (Fisher teszt: $p = 0,078$, illetve $0,070$). A többi szövetelem előfordulása nem mutatott jelentős eltérést a két csoportban (2. táblázat).

A gyermekkori, illetve a felnőttkori malignus esetek egyedül a csontszövet előfordulásának tekintetében mutattak szignifikáns eltérést; a gyakoriság gyermekkorban 67% volt, míg a malignus esetek között csupán 9%-ban fordult elő (Fisher teszt: $p = 0,008$).

A felnőttkori benignus és malignus esetek az egyéb hámszövetek (29% vs 61%), illetve a porcszövet (0% vs 52%) gyakoriságának vonatkozásában mutattak szignifikáns különbséget (Fisher teszt: $p = 0,006$, illetve $0,016$). A többi szövetelem gyakorisága nem tűnt szignifikánsan eltérőnek (2. táblázat).

A teratomák szövettani diverzitását, vagyis az előforduló szöveti komponensek számát vizsgálva megállapítható, hogy a felnőttkori benignus teratomák tartalmazzák a legkisebb számú szöveti elemet (átlagosan 2,4, szórás: 0,5), míg a gyermekkori esetekben átlagosan 5,3 (szórás: 2,1), a malignus esetekben pedig 4,0 (szórás: 1,4) különböző szöveti elem fordult elő. A különbség a felnőttkori benignus és malignus esetek között szignifikánsnak bizonyult (t próba, $p < 0,001$).

	Esetszám	Életkor	Tumor méret	Epidermoid cysta	Dermoid cysta	Intestinalis epithel	Egyéb epithel	Mesenchy-malis elemek	Neuronális elemek	Porcszövet	Csontszövet
Összes eset	36	24	31	53%	8%	58%	83%	100%	25%	44%	22%
Malignus	23	28	39	57%	4%	61%	96% ¹	100%	26%	52% ²	9% ⁴
Benignus	13	16	19	46%	15%	54%	62%	100%	23%	31%	46%
gyermek	6	1,3	24	50%	33%	83%	83%	100%	50%	67% ³	67% ⁴
felnőtt	7	29	14	43%	0%	29%	43% ¹	100%	0%	0% ^{2,3}	29%

2. táblázat. A vizsgált 36 eset klinikai és szövettani jellemzői. Az indexel jelölt párok között Fisher teszttel szignifikáns különbség igazolódott. 1: $p = 0,006$, 2: $p = 0,016$, 3: $p = 0,021$, 4: $p = 0,008$.

3.3 IMP3 fehérje immunhisztokémiai vizsgálata

Egy felnőtt benignus esetben nem állt rendelkezésünkre tovább vizsgálható minta, ezért nem sikerült a reakciót elvégezni, így 35 esetben vizsgáltuk az IMP3 expressziót. A daganat mellett ép, vagy GCNIS tartalmazó parenchymát belső kontrollként használtuk.

A 35 vizsgált eset közül a malignusok mindegyike egyértelműen pozitív volt. A 6 gyermekkori benignus esetből öt egyértelműen jelölődött, egy esetben nem volt reakció, míg a hét felnőttkori jóindulatú minták közül a vizsgálható 6-ban (pozitív belső kontroll mellett) nem kaptunk jelölődést (1. táblázat). A különbség mind a gyermekkori és a felnőttkori benignus, mind a felnőttkori benignus és malignus esetek között szignifikáns (Fisher teszt: $p < 0,001$, mindkét összehasonlítás vonatkozásában).

3.4 FISH analízis

3.4.1 A kontroll minták vizsgálata

A negatív kontrollként használt normál szövetekben ($n = 4$), melyek laphámot és mirigyhámot tartalmaztak, átlagosan a sejtek 15%-ában ($\pm 7\%$) láttunk több 12p (G: green, zöld) mint CEP12 (A: aqua, kék) jelet ($G > A\%$). A jelenség oka a magok trunkációja következtében fellépő egyenlőtlen FISH szignál vesztes, ami véletlenszerű, így hasonló arányban fordított arányú jelszám eltérést is eredményez. Az álpozitivitás határértékét 31%-ban határoztuk meg (átlag + szórás $\times 2$). A 12p/CEP12 arány átlagosan 1,0 volt (0,9 - 1,1). Átlagosan a sejtek 3%-a ($\pm 2\%$) bizonyult poliszómiásnak a 12 kromoszómára nézve, az álpozitivitás határértéke 11% lett. Az összes nem tiszta felnőttkori teratoma eset jelmintázata jóval meghaladta a fenti határértékeket, ami 12-es poliszómiára és 12p többletre utal. A $G > A\%$ átlagos értéke 78% ($\pm 19\%$) volt, a legkisebb érték 44% volt egy minta esetében. A látottak alapján ez a paraméter a 12p abnormalitásra pozitív, illetve negatív eseteket megbízhatóan különítette el. A 12p/CEP12 arány átlagosan 1,8 volt (1,3 - 2,5), ami 1,3 határérték alkalmazása mellett szintén alkalmasnak bizonyult a pozitív és negatív esetek megkülönböztetésére. A poliszómia aránya 68% ($\pm 50\%$) volt.

3.4.2 A gyermekkori esetek vizsgálata

A hat tiszta teratomás eset közül egyben sem észleltünk poliszómiát vagy 12p abnormalitást. Az előbbinél 3% ($\pm 1\%$) míg a G>A% érték esetében 2% ($\pm 1\%$) volt a jellemző átlagos érték. A 12p/CEP12 arányt 1,0 - 1,11 között figyeltük meg a különböző esetekben.

3.4.3. A felnőttkori esetek vizsgálata

A harminc felnőttkori eset közül három mintában nem sikerült értékelhető FISH jeleket produkálni. 23 esetben 12p abnormalitás igazolódott a pozitív kontrollokon látottakhoz hasonlóan. Egyetlen eset kivételével 12-es poliszómia is jelen volt; 19-ben 21-es poliszómiát figyeltünk meg. Sem 12-es, sem 21-es poliszómia nem fordult elő 12p abnormalitás nélkül.

A 12p nyeres és a poliszómia, amennyiben megfigyelhető volt, a daganat minden területében mutatkozott beleértve a daganatot felépítő összes szövettani összetevőt. A pozitív esetekben a G>A% átlagos értéke 79% (40-100%), a poliszómia átlagos aránya 49% volt (12-80%). Egyetlen esetben a poliszómiát mutató sejtek aránya meghaladta az álpozitivitás határértékét, bár az átlagos CEP12 jelszám nem haladta meg a 2-öt. Az utóbbi oka jelentős trunkációs hatás lehetett, ami a jelszámok alábecsülését eredményezheti. A 12p/CEP12 arány átlagosan 1,9 volt (1,3 - 3,1). Három esetben mutatkozott 1,3 arány, melynek hátterében szintén a sejtmagok trunkációja miatti egyetlen jelszámvesztés állhatott.

Hét felnőttkori teratoma esetében a G>A% érték átlaga 6% (0 - 24%), a 12-es poliszómiára utaló jelmintázat átlagosan 4%-os volt (0 - 10%). Az értékek egyik esetben sem érték el a pozitív kontrollokra jellemzőket. A 12p/CEP12 arány 1,0 - 1,2 között mutatkozott. (3. táblázat)

Azonosító	Életkor	12p	21q	CEP12	G>A %	G/A arány	Poliszómia 12	Poliszómia 21
Poz		6,0	3,8	4,4	76%	1,4	84%	80%
Poz	24	4,1	2,7	2,6	84%	1,7	56%	50%
Poz	25	5,0	1,8	2,2	96%	2,5	24%	16%
Poz	33	6,9	3,3	4,1	78%	1,9	86%	66%
Poz	34	6,0	2,4	3,0	92%	2,1	68%	42%
Poz	27	4,4	2,7	4,0	44%	1,3	88%	52%
Neg		1,7	1,6	1,6	14%	1,1	0%	0%
Neg		1,7	1,7	1,8	20%	1,0	8%	4%
Neg		1,6	1,9	1,8	4%	0,9	4%	4%
Neg		1,8	1,8	1,8	20%	1,1	0%	0%
1	0,9	2,1	2,0	2,1	0%	1,0	8%	0%
2	0,4	1,9	1,7	1,8	10%	1,1	8%	0%
3	0,5	2,0	2,0	2,0	0%	1,0	0%	0%
4	0,7	2,0	2,0	2,0	0%	1,0	0%	0%
5	0,4	2,0	2,0	2,0	0%	1,0	0%	0%
6	5	2,0	2,0	2,0	0	1	0%	0%
7	18	1,8	1,6	1,8	24%	1,2	0%	0%
8	20	2,2	1,9	2,2	0%	1,0	10%	0%
9	27	2,0	2,0	2,0	0%	1,0	0%	0%
10	30	2,0	1,9	2,0	10%	1,1	10%	10%
11	33	2,1	2,2	2,1	0%	1,0	6%	6%
12	36	2,0	2,0	2,0	0%	1,0	0%	0%
13	38	1,2	1,0	1,2	8%	1,0	0%	0%

Azonosító	Életkor	12p	21q	CEP12	G>A %	G/A arány	Poliszómia 12	Poliszómia 21
14	25	3,46	2,78	2,74	40%	1,3	48%	58%
15	21	3,2	2,6	2,1	82%	1,8	40%	42%
16	32	4,6	2,6	2,6	92%	2,0	60%	52%
17	41	3,5	1,7	2,8	46%	1,3	50%	0%
18	21	5,0	2,9	3,5	84%	1,5	78%	68%
19	22	4,6	2,7	3,6	50%	1,3	64%	48%
20	38	3,1	1,9	2,0	54%	1,6	12%	12%
21	22	4,0	2,6	2,7	64%	1,7	60%	58%
22	29	4,1	2,2	2,3	72%	2,0	36%	22%
23	29	5,3	2,1	3,2	84%	1,8	68%	40%
24	18	3,8	2,7	2,8	52%	1,4	52%	56%
25	18	5,5	2,0	3,0	96%	1,9	64%	8%
26	24	4,6	1,7	1,8	100%	2,7	8%	12%
27	22	5,4	3,4	2,6	100%	2,3	40%	64%
28	38	7,8	2,8	2,8	100%	2,9	60%	52%
29	31	5,8	2,8	2,9	100%	2,3	52%	56%
30	43	5,4	2,7	3,7	100%	1,6	80%	60%
31	26	3,4	2,2	2,6	68%	1,4	52%	36%
32	36	5,8	2,5	2,3	96%	2,9	36%	40%
33	25	6,0	2,0	2,1	100%	3,1	20%	12%
34	34	NI						
35	33	NI						
36	19	NI						

3. táblázat. FISH vizsgálat eredményei. 12p: ETV6 jelek átlaga, 21q: RUNX1 jelek átlaga, CEP12: CEP12 jelek átlaga egy adott mintában, 50 sejt vizsgálata alapján, zöld: ≤ 2 , narancs: >2 és < 3 , piros: ≥ 3 ; G>A%: 12p>CEP12 sejtek százalékos aránya, G/A arány: 12p/CEP12 arány, Poliszómia 12: kettőnél több CEP12 jelet tartalmazó sejtek aránya, Poliszómia 21: kettőnél több 21q jelet tartalmazó sejtek aránya, piros: meghaladja az álpozitivitás felső határát, zöld: nem haladja meg az álpozitivitás felső határát.

4. Megbeszélés

Vizsgálataink alapján a here teratomák három, egymástól elkülöníthető csoportra oszthatók. A hagyományosan postpubertálisnak nevezett, malignus teratomák mellett a prepubertális, benignus eseteket gyermekkori, illetve felnőttkori altípusokra lehet osztani. A malignus teratomák GCNIS mellett 12p abnormalitást hordoznak, IMP3 pozitívak, jellemzően

felőttkoriak és nagyméretűek. Gyakran tartalmaznak intestinalis, illetve egyéb, nem bőr eredetű hámszövetet, valamint porcszövetet, ritkán tartalmaznak csontszövetet, illetve dermoid cystának megfelelő struktúrákat.

A felőttkori benignus csoportban GCNIS nincs, emellett IMP3 negativitás, valamint 12p abnormalitás hiánya jellemző a tumorokra, kisméretűek, ritkán tartalmaznak porc-, illetve csontszövetet, valamint nem kután és nem intestinalis hámszövetet, illetve neuronális szövetet.

A gyermekkori teratomák GCNIS negatívak, közepes méretűek, IMP3 pozitívak, de 12p abnormalitást nem hordoznak, gyakran tartalmaznak porc-, illetve csontszövetet, jellemző rájuk a neuronális szövet megjelenése (4. táblázat).

Teratoma típus	Életkor (év)*	GCNIS	IMP3	FISH	Méret (mm) *	Szövetteni jellemzők
gyermekkori ¹	0-3	nem	igen	nem	17-31	gyakran porc-, csontszövet, jellemző a neuronális szövet
benignus ²	22-36	nem	nem	nem	9-19	ritkán porc-, csont-, illetve egyéb hámszövet, vagy neuronális
malignus ³	25-31	igen	igen	igen	28-49	ritkán csontszövet, gyakran egyéb hámszövet, vagy neuronális szövet

4. táblázat. A különböző here teratoma típusok jellemzői: *Az életkor és a tumorméret 95% konfidencia intervalluma látható. ¹ WHO prepubertális típusú teratoma, ² WHO prepubertális típusú teratoma postpubertális herében, ³ WHO postpubertális típusú teratoma

4.1. Az átlag életkor jelentősége

Vizsgálataink alapján a gyermekkori (prepubertális) teratomák jellemzően az első életévben fordulnak elő, a konfidencia intervallum 0 - 3 év. Egyetlen három évesnél idősebb beteg mintáját vizsgáltuk ebben a korosztályban. Bár a gyermekkori csoportra jellemző volt az IMP3 pozitívítás, illetve a porcszövet jelenléte, ebben az egy esetben nem figyeltük meg egyik paramétert sem (lásd: később).

4.2 A szöveti jellemzők szerepe

Valamennyi vizsgált teratoma esetében alapvetően differenciált szöveti elemek mutatkoztak, így kijelenthető, hogy a differenciáció fokának nincs prognosztikai jelentősége, annak ellenére, hogy korábban ennek fontosságát hangsúlyozták. A teratoma szekunder

szomatikus malignitással nevű entitásra ez a megállapítás természetesen nem vonatkozik. A malignus teratomák átlagos mérete meghaladja a jóindulatúakét, a gyermekkoriak átlagosan nagyobbak, mint a felnőttkori benignusok. Egyértelmű, diagnosztikában használható határérték nem állapítható meg, ám 22 mm-nél nagyobb felnőttkori benignus teratomát nem láttunk, míg a malignus esetek csak nagyjából egynegyede volt 22 mm-es, vagy kisebb.

GCNIS kizárólag malignus esetekben volt megfigyelhető, 90%-ban fordult elő a jelenség. Azonban az esetek kb. 22%-ában a rendelkezésre álló szövettani minta nem tette lehetővé ennek felismerését; három esetben nem reprezentálódott here parenchyma, két esetben csak Sertoli sejtek mutatkoztak a tubulusokban. Az esetek kb. 10%-ában csupán minimális mennyiségű GCNIS komponens volt jelen, melynek felismerése kétséges, amennyiben kis mennyiségű parenchyma vizsgálható. A jelenség tehát diagnosztikus, amennyiben jelen van, de hiánya nem zárja ki malignus teratoma lehetőségét

A szövettani komponensek vonatkozásában is jelentős különbségek vannak a három teratoma csoport között. A gyermekkori teratoma és a malignus esetek között a különbséget a csontszövet gyakori előfordulása jelenti az első csoportban. A malignus és a felnőttkori, benignus esetek az intestinalis, illetve az egyéb, nem bőr eredetű hámszövetek, valamint a porcszövet előfordulásában térnek el, míg a gyermekkori és a felnőttkori benignus teratomák kapcsán a dermoid cysta, a neuronális elemek, valamint a porcszövet előfordulása a szignifikáns különbség. A felnőttkori, benignus teratomák sokkal kevésbé összetettek szövettanilag, mint a másik két teratoma típus, az átlagos szöveti komponensek száma 2,4, míg gyermekkori esetekben 5,3, malignus esetekben 4,0 komponens fordult elő.

4.3. IMP-3 expresszió jelentősége

Az IMP3 expresszió jelentősége a kissé ellentmondásos irodalmi adatok tükrében nem egyértelmű. A gyerekkori esetek pozitivitása ellentmond annak, hogy benignus daganatokban nincs jelen, ugyanakkor, a felnőttkori benignus eseteink negativitása jól korrelál az i(12)p hiányával, melyek együttesen malignitás ellen szólnak. Hasonló megfigyelésre jutott Cornejo és mtsai, akik a gyerekkori teratomák 45%-ában észleltek reakciót. Érdekes, hogy 2 esetben i(12)p kimutatható volt, tehát ezek benignus volta megkérdőjelezhető, utánkövetési adatokat azonban nem közöltek.

A gyerekkori esetek pozitivitása azzal magyarázható, hogy a csecsemőkori és kora gyermekkori esetek pluripotens, primordialis eredetű csírasejtjei, a foetalis szövetekhez hasonlóan „megtartották” az IMP3 expressziós képességüket. Az egyetlen gyermekkori

teratoma esetünk, ami IMP3 negativitást mutatott 5 éves betegről származott, így felmerül annak a lehetősége, hogy a teratoma a napi szövettani rutinban gyakran megfigyelhető kiérés során elvesztette IMP3 expresszióját, másként fogalmazva a daganat sejtjei, az egyébként kódolt genetikai programot tovább „futtatták” és differenciálódtak - az egyébként normális – IMP3 negatív állapot felé. Vagyis az IMP3 jelenléte nem csak a malignitással - számos malignus daganatban termelődik - hanem a szöveti éréssel is összefüggésben van. Összefoglalva tehát, a gyermekkori esetek embrionális szövetekhez való hasonlósága magyarázhatja az IMP3 expressziót, akkor is, ha az irodalmi adatok alapján benignus tumorokban nincs pozitivitás.

A FISH eredmények, a morfológia és az IMP3 státusz alapján úgy gondoljuk, hogy a gyermekkori és a felnőttkori benignus esetek tulajdonképpen azonos entitásnak felelnek meg, a közöttük észlelt különbségek (IMP3 jelenléte, szövettani összetétel) az életkorral párhuzamosan zajló „érés”, a kódolt genetikai program következményei. Ez az elmélet illeszkedik Oosterhuis és Loojitenga elképzeléséhez, mely szerint az I es típusú, gyermekkori teratoma ritkán felnőttkorban is jelentkezhet. Mindazonáltal nem szabad elvetni annak a lehetőségét sem, hogy a fent említett daganattípusok két külön entitásnak felelnek meg. Ezt az új gondolatot független tanulmányokban, nagyobb esetszámon lehetne bizonyítani, vagy cáfolni.

Ezek azt is jelentik, hogy a jelenlegi WHO nevezéktant mindenképpen át kellene gondolni és egyszerűen „benignus” valamint „malignus” jelzőkkel illetni az egyes daganatokat kortól függetlenül.

Tapasztalataink szerint az IMP3 immunhisztokémiai vizsgálat egyértelműen segíti a felnőttkori benignus és malignus teratomák differenciáldiagnosztikáját, hiszen az IMP3 expresszió korrelált a FISH segítségével meghatározott 12p státusszal. Tekintettel arra, hogy az immunhisztokémia szélesebb körben elérhető, mint a FISH, az IMP3 vizsgálata a napi rutinban akár a kisebb kórházakban is nagyban megkönnyítheti a helyes diagnózis felállítását.

5. Új eredmények összefoglalása

1. 17 év intézeti sebészi patológiai anyagra alapozva elsőként határoztuk meg a felnőttkori benignus teratoma relatív gyakoriságát. FISH és IMP3 immunhisztokémiai eredményeink alapján minden ötödik felnőttkori tiszta teratoma benignusnak bizonyult.

2. Rámutattunk arra, hogy a felnőttkori jóindulatú esetek szövettanilag is különböznek a rosszindulatúaktól. A rutin diagnosztikában a kisebb tumorméret, valamint ritkán porc-, csont-, illetve egyéb hámszövet, vagy neuronális elemek, a dermoid cysták illetve a GCNIS hiánya mind a felnőttkori benignus teratomára utaló jel lehet.

3. Elsőként különítettük el a felnőttkori benignus és malignus eseteket biztonsággal egy immunhisztokémiai marker segítségével. Az IMP3 antitesttel a FISH vizsgálatokkal gyakorlatilag teljes konkordancia érhető el a felnőttkori benignus esetek felismerésének tekintetében. Segítségével a kisebb diagnosztikai központokban is biztonsággal kiszűrhetőek a benignus esetek, ami felesleges műtétektől, esetleg kemoterápiától kímélheti meg a betegeket.

4. Eredményeinkre alapozva javasoltuk, a jelenlegi WHO nomenklátúra átgondolását. Úgy véljük, - és a releváns irodalmi adatok is ezt sugallják - hogy a gyermekkori és a felnőttkori benignus esetek néhány eltérő hisztológiai paramétert és az IMP3 expressziót is figyelembe véve valószínűleg egyazon daganatnak felelnek meg. Nem zárhatjuk ki azonban annak a lehetőségét sem, hogy két különböző szubtypusról van szó, ezért még több eset tanulmányozása szükséges a biztos állásfoglaláshoz.

Bármelyik elmélet is nyerjen bizonyítást a jövőben, érdemes lenne egyszerűen „benignus” és „malignus” jelzőkkel ellátni az egyes tumorokat életkorra való tekintet nélkül, a morfológiai, a hisztológiai, a FISH és az IMP3 státusz függvényében, mely egyértelmű útmutatást nyújt a beteg ellátására vonatkozólag mind az urológus, mind az onkológus kollégáknak.

6. Köszönetnyilvánítás

Elsősorban témavezetőmnek, mentoromnak Dr. Tornóczki Tamásnak szeretnék köszönetet mondani az áldozatkész, kiváló szakmai vezetésért, a folyamatos támogatásért, a konstruktív javaslatokért, aki példát mutatott a mindig érdeklődő, proaktív tudományos gondolkodásról.

Jelen dolgozat nem jöhetett volna létre Dr. Bíró Krisztina segítségével, aki fáradságot nem kímélve kereste ki az Országos Onkológiai Intézet adatbázisából a tiszta teratoma felnőttkori eseteit.

Hálás köszönet Dr. Kajtár Béla munkatársamnak, aki a FISH-vizsgálatokat hatalmas szakmai tapasztalatával értékelte, valamint remek ötleteket adott a dolgozat tartalmi részeihez, objektív, minden részletre kiterjedő tanácsaival folyamatosan segített.

Hálás vagyok Dr. Kálmán Endre zsenialitásának, akivel folyamatosan együtt gondolkodva „érleltük meg” a felnőttkori benignus teratoma létezését, bizonyítását, aki a kezdeti lépéseknél is pótolhatatlan segítséget nyújtott.

Köszönöm Dr. Szuhai Károly segítségét, aki az első esetek FISH vizsgálatával segített hozzá ahhoz, hogy bizonyíthassuk ezt a ritka entitást.

Hálával tartozom a laborban dolgozó munkatársaimnak, Hosnyánszki Diának, Kapitány Emesének, Horváth Bálintnak, akik a FISH vizsgálatok precíz elvégzésével járultak hozzá a dolgozathoz. Köszönöm Pék Zsuzsának valamint Szilágyi Juditnak az immunhisztokémiai vizsgálatok, illetve Komjáthy Máténak a grafikai munkálatok terén nyújtott segítségét.

Külön köszönöm a kiváló urológus munkatársak áldozatos munkáját, akik jóvoltából rálátásom nyílik a here daganatok csodálatos világára.

Hálás vagyok családomnak, Edit feleségemnek és Sára, Dávid, Zalán gyermekeinknek a támogató türelemért, nélkülük ez a munka nem jöhetett volna létre. Végezetül dolgozatomat Sára, Zalán és a kis tudós jelölt Dávid gyermekeinknek ajánlom.

7. Az értekezés alapját képező publikációk

Eredeti közlemények

1. **Semjen D**, Kalman E, Tornoczky T, Szuhai K.: Further Evidence of the Existence of Benign Teratomas of the Postpubertal Testis. Am. J. Surg. Pathol. 38; 580-581 2014. If.: 5.145

2. **Semjen D**, Farkas A, Kalman E, Kaszas B, Kovacs A, Pusztai Cs, Szuhai K, Tornoczky More Cases of Benign Testicular Teratomas are Detected in Adults than in Children. A Clinicopathological Study of 543 Testicular Germ Cell Tumor Cases: T Pathol. Oncol. Res.016-0120-3 2016. If.: 1.736

Impakt faktor összesen: 6,881

Előadások:

1. A here daganatok patológiája. **Semjén Dávid** 73. Patológus Kongresszus Siófok, Prémium Hotel Panoráma 2017.09.29

Poszter előadás:

1. Benignus testicularis teratoma gyakrabban detektálható felnőttekben, mint gyerekekben. Klinikopatológiai tanulmány 541 testicularis csírsejtes tumor kapcsán. **Semjén Dávid**, Kajtár Béla, Tornóczki Tamás, 72. Patológus Kongresszus Hajdúszoboszló, Hunguest Béke Hotel, 2015. szeptember 24-26.

2. Benignus testicularis teratoma gyakrabban detektálható felnőttekben, mint gyerekekben. Klinikopatológiai tanulmány 541 testicularis csírsejtes tumor kapcsán. **Semjén Dávid**, Kajtár Béla, Tornóczki Tamás, Fűvészkerti urológus napok - urofarsang 2016 továbbképző tanfolyam, Budapest, Hilton 2016. február 19-20. poszter bemutató és szóbeli előadás.

3. Ruzsics István, **Semjén Dávid**, Dérczy Katalin, Sárosi Veronika A tüdőrák, mint stigma A Magyar Tüdőgyógyász Társaság Onkopulmonológiai és Légzésrehabilitációs szekció konferenciája, 2011. december 1-3., Legjobb Poszter díj 2011

Egyéb publikációk - eredeti közlemények

1. Lukacs G, Toth Z, Sipos D, Csima M, Hadjiev J, Bajzik G, Cselik Zs, **Semjen D**, Repa I, Kovacs A Long term follow-up results of concomitant chemoradiotherapy followed by adjuvant temozolomide therapy for glioblastoma multiforme patients. The importance of MRI information in survival: Single-center experience IDEGGYOGYASZATI SZEMLE / CLINICAL NEUROSCIENCE 71:(3-4) pp. 95-103. 2018

2. Fábián Károly, Mohay Gabriella, **Semjén Dávid**, Pintér András, Vástyán Attila Herecysta gyermekkorban – Egy kevésbé ismert entitás GYERMEKGYÓGYÁSZAT 68:(2) pp. 117-119. 2017

3. Tamas A, Javorhazy A, Reglodi D, Sarlos DP, Banyai D, **Semjen D**, Nemeth J, Lelesz B, Fulop DB, Szanto Z Examination of PACAP-Like Immunoreactivity in Urogenital Tumor

Samples. JOURNAL OF MOLECULAR NEUROSCIENCE 59:(2) pp. 177-183. 2016 If.: 2.229

4. Nagy A, Banyai D, **Semjen D**, Beothe T, Kovacs G Sciellin is a marker for papillary renal cell tumours VIRCHOWS ARCHIV 467:(6) pp. 695-700. 2015 If.: 2.627

5. Pusztai Csaba, **Semjén Dávid**, Bányai Dániel, Sarlós Donát Péter, Farkas László, Szántó Árpád Laparoszópia szerepe a vese angiomyolipomák sebészi kezelésében MAGYAR UROLÓGIA 27:(1) pp. 2-6. (2015)

6. **Semjén D**, Fábos Z, Pakodi F, Vincze A, Szabó I, Degrell P, Csete M, Tornóczky T Renal involvement in Crohn's disease: granulomatous inflammation in the form of mass lesion EUROPEAN JOURNAL OF GASTROENTEROLOGY AND HEPATOLOGY 23:(12) pp. 1267-1269. 2011 If.:1.757

7. Bányai D, Pusztai Cs, Bagheri F, **Semjén D**, Farkas L A kórszövettani vizsgálatkor "kritikusnak" vagy "pozitívnak" véleményezett sebészi szél klinikai relevanciája parciális nephrectomiák kapcsán MAGYAR UROLÓGIA 22:(3) p. 151. (2010)

8. Tornoczky T, **Semjen D**, Shimada H, Ambros IM Pathology of peripheral neuroblastic tumors: Significance of prominent nucleoli in undifferentiated/poorly differentiated neuroblastoma PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 13:(4) pp. 269-275. 2007 If.: 1.272

Impakt faktor összesen: 14,766

8. Rövidítésjegyzék

GCNIS	In situ csírasejtes daganat (germ cell neoplasia in situ)
GCT	Csírasejtes tumor (germ cell tumor)
HE	Hematoxinilin-Eosin
PLAP	Placentáris alkalikus foszfatáz
RLA	Retroperitonelais lymphadenectomia