

TARTALOMJEGYZÉK

(kattintson a megtekinteni kívánt összefoglaló címére)

A decorin szerepe a májrák kialakulásában	5
Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és tenascin C szerepe az óriássejtes csonttumor (GCTB) progressziójában	6
Vese-amyloidosis formális sajátosságai és viszonya az egyéb szervek amyloidosisához	6
Multicysticus encephalopathia	8
Opportunista infekciók.....	8
Rare malignant gastrointestinal tumor - case report of a gastric carcinosarcoma.....	9
Mátrix átalakulás jelentősége a méhnyakrák progressziójában.....	10
Borderline serosus cystadenoma a herében. Esetismertetés	11
Az emlőtumor progressziójának és receptorstátuszának előrejelzése microarray adatok alapján	12
Négy ritka KRAS mutáció.....	13
A hármas típusú fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR3) vizsgálata húgyhólyagrákban	14
PNA mediált normál allél szupresszió a KRAS gén mutációjának meghatározásában.....	14
Humán lymphomák és gyermekkori leukémiák mTOR gátlóval szembeni	15
Az intesztinális típusú gyomor adenocarcinomák intratumorális heterogenitásának immunhisztokémiai és FISH vizsgálata.....	16
Az urogenitális rendszer neuroendokrin daganatai.....	17
Ataxia Teleangiectasia Louis-Bar szindróma	18
Az onkogén BRAF és NRAS mutációk hatása a RAS jelátviteli útvonal érzékenységére a melanóma sejtek progressziójában.....	18
Protonpumpagátló kezelés mellett kialakult gastrectomiához vezető masszív fundus mirigy polyposis	19
AURKB és TP53 kodeláció összefüggései a ploidotással és a sejtproliferációval emlődaganatokban....	20
Hepatocelluláris karcinóma sejtvonalak csonkolt syndecan-1 termelés hatására in vitro differenciálódnak; az Ets-1 transzkripció faktor szerepe.....	21
Minőségi korlátok és diagnosztikus lehetőségek a vizelet citológiában	22

Van-e prediktív értéke az őrszem nyirokcsomó áttét méretének emlőrákos betegekben a további axilláris nyirokcsomók állapotára?.....	22
A peritubularis capillarisok basalis membran eltérései a beültetett vese idült kilökődése során	23
Proteus- vagy Wiedemann szindróma. Esetismertetés.	24
Papillaris vesesejtes carcinoma-színesedik a paletta?	24
Kiterjedt petefészek endometriosis és változatos megjelenésű és dignitású komplex endometrioid tumor (esetismertetés)	25
Malignus melanoma és dysplasticus naevus elkülönítése a transzformált sejteket jellemző emelkedett poszt-G1 fázis frakciók kimutatásával.....	26
Mikromeszesedés és kettőstörő kristályok jelenléte emlő core biopsziában.....	26
A testdekoráció árnyoldalai: tetoválások területén megjelenő bőrelváltozások.....	27
CD87 (uPAR) fajlagos klonális ellenanyag fejlesztése	28
Az Epstein-Barr vírus monitorozása gyermekkori szervtranszplantáltaknál.	28
Foetalis hydropssal szövődött congenitalis cysticus adeomatoid malformatio - esetismertetés	29
A high-grade veserákok morfológiai és klinikopatológiai jellegzetességei	29
Preoperatív onkológiai kezeléssel átesett emlőrákok szövettani vizsgálata	30
Her2 fehérje overexpresszió gyomorrákokban	31
Aktivált fehérjék és fehérjekomplexek új vizsgálati módszere in situ	31
Sentinel nyirokcsomó feldolgozása osztályunkon emlőrákos betegek esetében	32
A sejtciklus-szabályozás tanulmányozása szöveti multiblokk módszerrel óriássejtes csonttumorokban (GCTB)	32
A gyomor nyálkahártya atrofiájának és az intestinalis metaplasia gyakoriságának felmérése OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) szisztéma szerint.....	33
Modulált elektro-hipertermia által okozott sejtpusztulás vastagbél adenokarcinoma xenograft modellben	35
Pseudomembranous colitis járvány a boncteremben	35
Primer központi idegrendszeri t-sejtes lymphoma - esetbemutatás.....	36
Malignant infantile granular cell tumor. The youngest patient so far reported with successful treatment	37
Neodajuváns kezelés hatása primær központi idegrendszeri lymphoma (PCNSL) pathológiai megjelenésére: „PCNSL Without PCNSL”	37

NMDA receptor ellenes antitest indukálta encephalitis	38
Lágyrésztumороk aspirációs cytológiai vizsgálatának szerepe a preoperatív diagnosztikában	38
FISH a TMA-n	39
A lépet érintő két ritka elváltozás esetének ismertetése.....	40
Az ultrahang vezérelt vékonytű aspiráció jelentősége a vesében elhelyezkedő térfoglaló folyamatok esetében.....	40
A tüdőcitológia jelentősége a tüdődaganatok neoadjuváns kezelésének tervezésében	41
Epstein Barr Vírus (EBV) kimutatás paraffinos metszetből ISH- és IHC módszerekkel	41
A syndecan-1 és -2 funkcionális kapcsolata a HT1080 fibroszarkóma sejtvonal növekedésében és migrációjában.....	42
Nyirokcsomó-áttét negatív és távoli áttét pozitív colorectális daganatok génexpressziós vizsgálata ..	43
Kórokozók kimutatása szövettani technikával	43
A DNS hibajavító enzimek immunhisztokémiai kimutatása	43
Primer diffúz nagy B sejtes csont-lymphomák prognosztikai tényezőinek vizsgálata	44
A Gleason osztályozás reprodukálhatóságának vizsgálata prostata tűbiopsziás mintákban I. Statisztikai vizsgálat.....	45
A Gleason osztályozás reprodukálhatóságának vizsgálata prostata tűbiopsziás mintákban II. Statisztikai eredmények a morfológia tükrében.	46
A vese angiomyoadenomatous tumora.	46
IgG4-related sclerotizáló betegség	47
Case report of a gastric mixed tumor - well differentiated adenocarcinoma with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma.....	48
Emlődaganatok neoadjuváns terápiájának hatásossága, a tumor regresszió értékelésének gyakorlati kérdései.....	49
Nyirokcsomó reticulum sejtes sarcoma follicularis dendriticus sejtes és fibroblasztos reticulum sejtes differenciációval	49
A makroblokk technika előnyei a prosztaták és a húgyhólyagrak leletezésében	50
Izominvazitás és perineurális terjedés a húgyhólyag daganatokban	50
Prognosztikai faktorok húgyhólyag tumorokban	51
A sejtciklus fázis-specifikus markereinek expressziós vizsgálata emlőrákokban	52

B-catenin mutáció vizsgálata desmoid tumorokban	53
A HPV típusok magyarországi megoszlásának szerepe a méhnyak elváltozásainak kialakulásában.....	53
Her2 és TOP2A gének változásainak vizsgálata gyomorrákos betegek műtéti anyagaiban.....	56
Primer agyi tumorként jelentkező alveolaris lágyrész sarcoma metastasis.....	57
Utazással kapcsolatos fertőző megbetegedések és szövettani kimutathatóságuk	57
Auróra kináz A és gamma tubulin vizsgálata neoadjuvánsan kezelt emlőtumorokban	58
Cava membran disease okozta Budd-Chiari syndroma- Esetismertetés	59
Újdonságok osztályunk életében.....	59
A húgyhólyag adenocarcinomáiról	60
A HISTOLS®; immunhisztokémiai detektáló rendszer a diagnosztikus és kutatási gyakorlatban.....	60
A nem előrehaladott és előrehaladott colorectalis adenomák és carcinomák strukturális jellegzetességeinek és K-ras mutációs státuszának összehasonlító elemzése	61
Többcsatornás, többszintű fluoreszcens digitalis mikroszkópia: FISH jelek és kisméretű connexin csatornák analízise 252 emlőrák TMA mintájában	63

A decorin szerepe a májrák kialakulásában

Baghy Kornélia(1,2), Fullár Alexandra(1), Renato V. Iozzo(3), Kovalszky Ilona(1), (1) Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest (2) Semmelweis Egyetem II. sz. Patológiai Intézet, Budapest (3) Department of Pathology, Anatomy, and Cell Biology, and the Cancer Cell Biology and Signaling Program, Kimmel Cancer Center, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA, USA

Bevezetés

A májrák az egyik leggyakoribb daganatos megbetegedés a világon. A daganat kialakulhat cirrotikus vagy nem cirrotikus szövetben egyaránt. A decorin egy kis leucinban gazdag ECM proteoglikán, mely képes kötődni különböző tirozin-kináz receptorokhoz (pl EGFR, Met, IGFR) gátolva a tumorsejtek proliferációját és túlélését.

Célkitűzés

Munkánk során azt vizsgáltuk, hogy szerepet játszik-e a decorin a cirrhotikus és nem-cirrhotikus májrák kialakulásában, ha igen, milyen molekuláris mechanizmusok érintettek.

Módszerek

Decorin knockout (Dcn^{-/-}) és vad típusú egerekben a hepatokarcinogenezis indukciójához tioacetamidot (TA) vagy dietil-nitróزامint (DEN) használtunk, modellezve a cirrhotikus és nem-cirrhotikus májban kialakuló daganatokat. Az egyes gének expressziójának meghatározásához mikroarray analízist és qRT-PCR-t, a különböző fehérjék vizsgálatához immunhisztokémiát, Western blot-ot és protein array vizsgálatokat alkalmaztunk.

Eredmények

A TA-dal és DEN-nel indukált tumorok morfológiája igen eltérő. Előbbinél a daganatsejtek citoplazmában gazdagok, eozinofil festődésűek, a DEN esetében keskeny bazofil citoplazmájúak, és gyakran betörnek az erekbe. A Dcn^{-/-} állatokban TA kezelés után több tumor alakult ki mint a vad típusban, míg a DEN esetében ez a különbség a magasabb tumor prevalencia ellenére sem volt szignifikáns. Kísérleti rendszerünkben a decorin-null májokban számos RTK aktívabbnak bizonyult (EGFR, IGFR, PDGFR). A Dcn^{-/-} tumorokban a MAPK útvonal tagjainak (pl. ERK1/2) fokozott foszforilációja jelzi a szignál továbbítását a sejtmag felé. A decorin hiánya döntő hatással volt a sejtciklus szabályozásra, mivel az AP4 transzkripciós faktoron keresztül csökkentette a p21^{Waf1/Cip1} mennyiségét. Ezek az események a CDK4/6-ciklinD1 komplexet aktiválták ami foszforilálta és ezáltal hatástalanította a retinoblastoma szuppresszor gént. Az események végső következménye a sejtciklus aktiválódása.

Következtetések

Eredményeink arra utalnak, hogy a decorinnak védő szerepe van a hepatokarcinogenezis során különösen a cirrhotikus májokban végbemenő daganatképződésben. A decorin hiánya elősegíti a tumorsejtek túlélését felgyorsítva a sejtciklust, mely így át tud lépni a G1 fázis restrikciós pontján. Ezek alapján a decorin ígéretes eszköz lehet a májrák kezelésének továbbfejlesztésében.

Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR) és tenascin C szerepe az óriássejtes csonttumor (GCTB) progressziójában

Balla Péter¹, Maros Máté Előd¹, Moskovszky Linda¹, Sági Zoltán¹, Picci Piero², Benassi Maria Serena², Krenács Tibor¹

1: 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

2: Istituti Ortopedici Rizzoli, Laboratory of Oncologic Research, Bologna, Italy

Az óriássejtes csonttumor (GCTB) egy malignus potenciállal bíró jóindulatú, lokálisan agresszív osteolyticus lézió (WHO). A daganatos sejtpopuláció stromális sejtekből, a monocyta sejtvonal elemeiből és utóbbiakból kialakuló osteoclast típusú óriássejtekből áll. A GCTB progressziót előrejelző biomarkereket keresve az EGFR jelút aktivitását figyeltük meg. Mások újabban a tenascin C matrix fehérje szerepét vetették fel a GCTB kedvezőtlen viselkedésében. Mivel a tenascin C EGF-szerű doméneket is hordoz, képes alacsony affinitású ligandként az EGFR jelút aktiválására. Ebben a munkában az EGFR és a tenascin C interakójára utaló együttes előfordulását vizsgáltuk GCTB daganatokban.

Klinikailag követett 201 beteg 280 mintájának szöveti multiblokkjaiban (TMA) az EGFR, a jelúthoz tartozó fehérjék, tenascin C és az osteoclastokat jelző TRAP kifejeződését immunhisztokémia és FISH módszerrel vizsgáltuk. A megfestett metszeteket digitális mikroszkópiával tanulmányoztuk, az eredményeket automatizált HistoQuant képanalízissel validáltuk.

A GCTB esetek legalább fele EGFR pozitívnak bizonyult. A simaizom actin (SMA) pozitivitás myofibroblastos jeleget és az EGFR reaktív mononuclearis daganatok (stromális) fenotípusát igazolta. Az EGFR expresszió gyakorisága összefüggést mutatott a daganat progresszióval/recidíva készséggel, ami valószínűsíti az EGFR szerepét a daganat patogenezisében. Az EGFR pozitív esetek 72%-ban tirozin kináz doménjei (pY1068, pY1173) és az általuk aktivált MAPK (pRaf1, pERK-1-2) növekedési jelút aktivitását figyeltük meg. Pozitív korrelációt találtunk az EGFR expressziója és a TRAP pozitív osteoclastok száma között, ami felveti az EGFR szerepét az osteoclastok kialakulásában. Ezt EGF+MCSF adásával is igazoltunk, ami a kanonikus MCSF+RANKL aktivációhoz hasonló osteoclast képződést váltott ki az osteolitikus aktivitás fokozása nélkül. Az EGF emellett koncentrációfüggő módon fokozta a neoplastikus stromasejt proliferációt is. A fokozott EGFR termelés hátterében sem gén amplifikációt sem aktiváló mutációt nem tudtunk igazolni. Az EGFR és a tenascin C kifejeződés jórészt párhuzamosan változott, ami felveti a két molekula kölcsönhatásának lehetőségét, melyet funkcionálisan is vizsgálunk.

Eredményeink valószínűsítik, hogy az EGFR aktiválása, amiben a tenascin C részt vehet, a neoplastikus sejtek proliferációján és az osteoclastogenezisen keresztül támogatja a GCTB progresszióját/recidíva készségét.

Vese-amyloidosis formális sajátosságai és viszonya az egyéb szervek amyloidosisához

Bély Miklós dr. és Apáthy Ágnes dr. - Budai Irgalmasrendi Kórház, Patológiai Osztály - Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet, III. Reumatológiai Rehabilitációs Osztály

Tézis

Az amyloidosis progresszív és kumulatív folyamat, azaz a kórfolyamat előrehaladása során a különböző szervekben egyre több szöveti struktúrán egyre masszívabb amyloid lerakódás figyelhető meg (1-3).

A cardiovascularis rendszerhez kötött amyloidosis mindig szisztémás (4). Másként

fogalmazva: bárhol képződjenek a kóros fehérjék, ha azok bekerülnek a keringésbe, a lerakódott amyloid test szerte megtalálható, azaz az amyloidosis szisztémás.

A lerakódott amyloid mennyiségét alapvetően az adott szerv vérellátása (a perctérfogat szervre eső hányada), a szerv tömege és a kórfolyamat fennállásának ideje határozza meg (1). Ezt számos tényező befolyásolhatja, úgymint szerv előtti filterek (pl máj, vagy nyirokcsomó esetében a gastrointestinalis tractus direkt expozíciója), barrierek (pl. vér-agy gát), továbbá a szövetek, szöveti struktúrák konkrét lokális affinitása (pH, biokémiai sajátosságok, stb.) és egyéb faktorok (mozgékonyág, pangás, újdonszerű, vagy megújuló szöveti struktúrák, pl. hyperplasias periurethralis dűlmirigy állomány, zona glomerulosa, stb.) (1,2).

Az elmondottakból következik, hogy - eltekintve a keringés előrehaladott korról járó átrendeződésétől, illetve lokális kórfolyamatok lehetőségétől - szisztémás amyloidosisokban a különböző szöveti struktúrákon, illetve a különböző szervekben lerakódott amyloid mennyiségének aránya állandó.

Célkitűzés

A szerzők jelen munkában az amyloid depozitumok arányainak állandóságát kívánták bizonyítani a vese szöveti struktúráin talált amyloid-A lerakódások mennyiségének összehasonlításával és a veseamyloidosis méretének egyéb szervekhez való viszonyával.

Anyag és Módszer

Szelekció nélkül 161, 234 és 350 rheumatoid arthritisben (RA) szenvedő beteg autopsias anyagát vizsgálták. Az RA-s betegek 20, 30, illetve 45 év alatt az Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézetben haltak meg.

Szisztémás amyloid A protein lerakódásával járó (AA) amyloidosis 34/161, 48/234, illetve 56/350 esetben fordult elő.

A vesék 33/34, 46/48, illetve 54/56 amyloidosisos szövődött RA-s betegen elérhetőek voltak. A szöveti struktúrákon lerakódott amyloid A mennyiségét így 66, 92, illetve 108 vesén határozták meg szemi objektív 0-3 pontértékű skálán.

A vesékben lerakódott amyloid-A mennyiségének más szervekhez viszonyított arányát a korábban publikált 111, 137 és 215 RA-s betegen talált adatok alapján ismertetik (5,6,1).

Eredmények

Vizsgálataik alapján a lerakódott amyloid A protein mennyisége arányait tekintve állandó a különböző szöveti struktúrákon, illetve a különböző szervekben.

Megbeszélés

Az arányok állandóságának törvénye alapján - bármelyik vizsgált szervben talált amyloid mennyisége - indirekt módon - nagy biztonsággal mutatja a nem vizsgált szervek vonatkozásában is (bármelyik legyen az) a lerakódott amyloid mennyiségét.

Ez az indirekt összefüggés (nem konkrét, virtuális pathologia) segítheti klinikusainkat terápiás döntéseikben, ill. a várható prognózis megítélésében.

Irodalom

1. Bély M, Apáthy Ágnes, Pintér T, Ratkó I: Generalized secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. *Acta Morph. Acad Sci Hung* 40, 49-69 (1992)
2. Bély M, Apáthy Ágnes: Amyloidosis. *Lege Artis Medicinae* 7, 570-579 (1997)
3. Bély M: Differential diagnosis of amyloid and amyloidosis by histochemical methods of Romhányi and Wright. *Acta Histochemica* 105, 361-365 (4) (2003)

4. Bély M, Apáthy Ágnes: Histochemical and immunohistochemical differential diagnosis of amyloidosis - a brief illustrated essay and personal experience with Romhányi's method. *Amyloid: Int. J. Exp. Clin. Invest.* 7, 212-217 (2000)
5. Bély M, Apáthy Ágnes: Generalizált secunder amyloidosis rheumatoid arthritisben. *OH* 134, 2589-2594 (1993).
6. Bély, M., Apáthy Ágnes, Pintér, T., Ratkó, I.: Generalized secondary amyloidosis in rheumatoid arthritis. Renal amyloidosis. In.: *Rheumatology, state of the art.* (Eds.: Bálint G., Gömör B, Hodinka L) pp.:241-244 Elsevier Amsterdam-London-New York-Tokyo 1992.

Multicysticus encephalopathia

Brinyiczki Kitti (1), Bódi István (2), Kaiser László (1); 1: SZTE ÁOK Patológiai Intézet; 2: King's College Hospital NHS Foundation Trust, London

Bevezetés: A multicysticus encephalopathia a ritka betegségek közé tartozik. A szimmetrikus, multilokuláris, cysticus elváltozást több néven is leírták: hipoxiás-ischaemias károsodás, „multiplex cysticus lágyulás”, „progresszív, degeneratív encephalopathia”, „encephaloclasticus porencephalia”, „polyporencephalia”, „multilokuláris encephalomalacia”. A rendelkezésre álló szegényes irodalmi adatok szerint a háttérben egy harmadik trimeszterbeli noxa - hypoxia, foetalis vírusinfekció, mater anaphylaxias shock, anya közlekedési balesete - szerepel. Az ellágyult területeken cysták alakulnak ki a fehérállományban, a basalis ganglionok területén és az érintett agykérgi területeken. Esetenként egyoldali, jól körülhatárolt, de általában kiterjedt, kétoldali az elváltozás. Mikroszkópiusan kiterjedten habos plazmájú macrophagok figyelhetők meg reaktív neuroglia környezetében a vékony cystafalakban.

Esetbemutatás: I. eset (1997., SZTE ÁOK Patológiai Intézet): mater VI/5 gyermekeként világra jött érett újszülöttnél születéskor súlyos hypoxia alakult ki, egyórás újraélesztést követően görcsök jelentkeztek, az elvégzett vizsgálatok agyi atrophiát, hydrocephalus ex vacuot, majd multiplex cystákat írtak le. Az újszülött 37 nap ápolási idő után elhunyt. A postmortem vizsgálat a klinikailag észlelteket megerősítette.

II. eset (2010-ből, Kiskunhalasi Semmelweis Kórházból): anya VI/4 gondozatlan terhességéből 38 hétre Apgar 5/10 értékkel született újszülöttnél megszületéskor bradycard szív működésén kívül egyéb életjelenséget nem észleltek, azonnal újraélesztést kezdtek, melyet két órán keresztül folytattak, sikertelenül. A központi idegrendszeri elváltozást a patológiai vizsgálat írta le.

Megbeszélés: A klinikai tünetek közül kiemeljük a paralysis, convulsioakat, irritabilitást, a lassú mentális fejlődést és a táplálási nehezítettséget. Differenciál-diagnosztikailag az ependimalis -, chorioid -, colloid -, septalis -, és arachnoidealis cysták jönnek szóba, de meg kell említeni a Pallister-Hall szindrómát, az agy congenitalis polycystikus elváltozását és az interhemisphaerialis cystával járó corpus callosum agenésiat. A progresszió megítélése nehéz a rendkívül alacsony előfordulási gyakoriság és a rövid túlélés miatt..

Opportunista infekciók

Csomor Judit, Fővárosi Egyesített Szent István és Szent László Kórház és Rendelő Intézet SE I. Patológiai és Rákkutató Intézet

A modern intenzív- és onkoterápia, az autoimmun és daganatos betegségekben alkalmazott

immunmodulátor kezelés, a szervtranszplantáció és a HIV járvány a szerzett immunhiányos betegek számát sokszorosára növelte.

Immundeficiens betegekben a hagyományos magas virulenciájú kórokozók kivül alacsony patogenitású - ép immunrendszer mellett betegséget nem, vagy csak enyhe lokális megbetegedést okozó - opportunisták mikroorganizmusok is súlyos, generalizált, destruktív infekciót okozhatnak. Az opportunisták infekciók gyakorisága és fajtája az immundeficiencia súlyosságával, típusával és időtartamával szoros összefüggést mutat. Pl. neutropeniás betegekben *Staphylococcus aureus*, Gram negatív bélbaktériumok, multirezisztens acinetobakter, candida és aspergillus; biológiai terápia mellett JC vírus, *Pneumocystis jirovecii*; antitest hiányban *Haemophilus influenzae*; T-sejt defektusokban *Varicella / Zooster* vírus, CMV, candida, cryptococcus, pneumocystis, toxoplasma fertőzésekkel számolhatunk. B- és T-sejtes kombinált immunhiányban a felsoroltakon kívül nocardia, legionella fertőzés is előfordulhat.

Az opportunisták fertőzések diagnosztikájában a patológiai módszereknek még mindig fontos szerepük van, mert az opportunisták kórokozók nehezen vagy egyáltalán nem tenyésztethetők. Az immundeficiens betegek szerológiai reakciói megbízhatatlanok, PCR és tenyésztési vizsgálatokkal a kolonizáció és az invazív fertőzés nehezen megkülönböztethető. A gyors diagnózis ezekben a rapidan progresszív, magas mortalitású betegségekben életmentő lehet. A mikrobiológiai vizsgálatokkal kiegészített autopszia pedig a profilaktikus és empirikus terápia megtervezéséhez fontos epidemiológiai adatokat szolgáltat. Az opportunisták infekciók sikeres kezelésében az alapbetegség terápiájának és az immunszuppresszió csökkentésének, elhagyásának is fontos szerepe van. HIV betegek kombinált antiretrovirális terápia során figyelték meg az immunrekonstrukciót kísérő gyulladásos szindrómát, ami biológiai kezelés, vagy a neutropeniás állapot megszűnésekor is felléphet. Az immunrekonstrukció az infekció célzott antibiotikus vagy antimycotikus kezelése ellenére a tünetek súlyosbodását és „indokolatlan” halált is okozhat.

Előadásomban az opportunisták kórokozók hagyományos módszerekkel történő differenciál diagnosztikájára helyezem a fő hangsúlyt, mert ezekkel a mindenhol elérhető vizsgálatokkal a gyakori kórokozók fajtája meghatározható, alapvető segítséget nyújtva a toxikus, drága, hosszú ideig, esetlegesen hónapokig alkalmazott antibiotikus vagy antifungális terápia kiválasztásához.

Rare malignant gastrointestinal tumor - case report of a gastric carcinosarcoma

Emoke Fulop¹, Simona Marcu¹, Doina Milutin², Ilyes Agota², Fulop EF^{3,1}. University of Medicine and Pharmacy Tirgu Mures - Department of Histology

Introduction: carcinosarcomas are rare, malignant tumors, with a mixed, epithelial and mesenchymal composition, of poor prognosis. They involve more frequently the head and neck, respiratory tract, uterus, ovaries, breast, thyroid. Within the gastrointestinal tract this tumor develops more often in the esophagus, rarely in the stomach and only occasionally in the small intestine.

Material and method: we present a case of gastric carcinosarcoma in a 56 - year-old man hospitalized at the Surgery Clinic 1 of the Emergency Hospital Tirgu Mures for a gastric tumor. The surgical resection samples processed at the preluce in in the Morphopatology Department of the same hospital, were represented by: a gastric fragment with a tumor located antro-pyloric of 150x110x70 mm with nodular aspect, that infiltrates the wall from outside and ulcerates the gastric mucosa, and a fragment of the large epiplon of 350x300 mm.

Histological appearance of the lesion, with the carcinomatous and sarcomatous components, has been confirmed by using conventional hematoxylin and eosin (HE) staining, histochemical and immunohistochemical analysis for a definitive diagnosis.

Results: light microscopy in HE revealed sheets and clusters of malignant spindle cells with elongated, oval nuclei, prominent nucleoli, and eosinophilic cytoplasm, and frequent mitotic activity averaged 8 per 10 high-power fields, and also a proliferation of epithelial cells forming atypical glandular structures. Tumor extended to the serosa and focally infiltrated the serosa, with evidence of lymphatic, vascular and perineural invasion, but without lymphonodular metastases. Next to the tumor, intestinal metaplasia with low grade dysplasia were seen within the mucosa.

Histochemical stains (Alcian blue, and periodic acid-Schiff stain) revealed mucin in some tumor cells. On immunohistochemical stains, the tumor cells were positive for cytokeratin AE1/AE3 and vimentin. They were also focally positive for desmin, but negative for S100 protein, chromogranin A, synaptophysin, CD117, CD34, SMA and beta-hCG.

Conclusions and discussions: Based on the microscopic aspect, the presence of intracellular mucin, and the IHC profile of the tumor, diagnosis of gastric carcinosarcoma was formulated that infiltrates the serosa, with TNM stage pT4 pN0 pMX. It is a rare, biphasic tumor of the stomach, in that differential diagnosis is very important because of early local recurrence, lymphatic and liver metastasis, immunohistochemical analysis being useful for a final diagnosis.

Mátrix átalakulás jelentősége a méhnyakrák progressiójában

Fullár Alexandra¹, Lakóné Vigh Renáta¹, Oláh Lászlóné¹, Dudás József², Kovalszky Ilona¹
¹ Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Molekuláris Diagnosztika, Budapest ² Medizinische Universität Innsbruck, Universität HNO-Klinik, Onkologie-Molekularbiologie, Innsbruck

Célkitűzés:

A tumorok biológiai viselkedését, fenotípusát, növekedését nagymértékben meghatározza azok mikrokozonyozete. A daganatok valódi biológiai természetét ezért csak akkor érthetjük meg, ha a tumorsejteket szöveti környezetükkel együtt vizsgáljuk. A daganatot körülvevő reaktív stróma olyan alapállomány, mely támasztékot nyújtva lehetővé teszi a tumorsejtek jellemző elrendeződését, biztosítja a tumorszövet vérellátását, modulálja a biológiailag aktív molekulák transzportját. A daganat környezetében többféle fibroblaszt populáció van jelen, melyek az eddig ismert markerekkel nem különíthetőek el egyértelműen egymástól.

Munkánk célja, hogy meghatározzuk a méhnyakrákókból kinövesztett primer sejt kultúrákban található fibroblasztok daganat specifikus tulajdonságait és array technikával azonosításukra alkalmas markereket keressünk. Célunk továbbá, hogy in vitro és in situ körülmények között elemezzük a méhnyakrákókból fellelhető strómális változásokat és modellezzük a tumorsejtek és fibroblasztok közti kölcsönhatást.

Módszerek:

Wertheim műtétek anyagából nyert szövetminták képezték munkánk alapját. A műtéti anyagokból kinövesztett primer sejttenyészeteket felhasználva morfológiai vizsgálatokat végeztünk fáziskontraszt mikroszkóppal és félvékony metszetek készítésével. A szövetek paraffinos blokkjaiból készített szövet-chip-en több ismert markert vizsgáltunk immunhisztokémiával. A funkcionális vizsgálatokhoz az ép és tumoros területről származó fibroblasztokat használtuk. Az mRNS expresszióbeli különbségeiket teljes humán genom

array segítségével térképeztük fel. Az eredményeket real time PCR-el validáltuk. A tumor és fibroblaszt kölcsönhatás modellezésére kokultúrában, egymástól féláteresztő membránnal elválasztva neveltünk fibroblasztokat méhnyakrák sejtekkel együtt és az array során kapott géneket ebben a rendszerben is vizsgáltuk.

Eredmények:

- A tumor infiltráló fibroblasztokkal együtt növesztett méhnyakrák sejtek szaporodása felgyorsult.
- A laminin-1 és laminin-5 nagyobb mértékben termelődött a peritumorális kötőszövetben, mint az ép területeken. A syndecan-1 proteoglikánt az ép kötőszöveti sejtek nem termelték, ezzel szemben a daganatsejtek környékén a fibroblasztok felszínén pozitív reakció mutatkozott. A vimentin és simaizom-aktin mennyisége a peritumorális szövetben nagyobb, mint az ép szövetben.
- A microarray tanulsága szerint szignifikánsan több az FGF1, THBS1, LTBP2 és KISS1 és szignifikánsan kevesebb a MATN2, DCN, SDC4 és SMAD3 mRNS expresszió az aktivált fibroblasztokban. Az array eredmények real-time PCR-el történő validálása során is hasonló eredményeket kaptunk.
- Térben elválasztott kokultúrában a FGF1, THBS1, KISS1, LTBP2, SDC4 mRNS expressziója a microarray eredményekhez hasonló módon változott, míg a MATN2, DCN, SMAD3 eltérő irányú változást mutatott.

Következtetés:

Munkánkkal rávilágítottunk arra, hogy más daganatokhoz hasonlóan a méhnyakrákokban a strómát alkotó fibroblasztok heterogén populációt alkotnak és a tumoros stróma szerkezete eltér az ép strómától. Ez részben a mátrix fehérjék megváltozott összetételében, részben az ezeket szintetizáló fibroblasztok aktiválásában nyilvánult meg. A funkcionális vizsgálatok során kapott eredmények alapján az extracelluláris mátrix gének körében szignifikáns változások mutatkoztak, melyek főleg az anti-adhéziós molekulák (THBS1, LTBP2) mennyiségének növekedésében érzékelhető. A térben elválasztott kokultúra rendszerben az FGF1, THBS1, KISS1, LTBP2 és SDC4 hasonló módon változott, ami arra utal, hogy ezek esetén a változás létrejött nem igényel direkt sejt-sejt kontaktust. A MATN2, DCN, SMAD3 eltérő irányú változása azt feltételezi, hogy ezen gének azonos irányú változásához a tumorsejtek és a fibroblasztok direkt kontaktusa szükséges.

Borderline serosus cystadenoma a herében. Esetismertetés

Gonda Gábor, Váczi László, Vereczkey Ildikó Péterfy Sándor Utcai Kórház-Rendelőintézet és Baleseti Központ, Pathológiai Osztály, Urológiai Osztály, Országos Onkológiai Intézet, Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum

Bevezetés

A here daganatai az összes tumorhoz képest kis számban fordulnak elő, jelentőségüket az adja, hogy a betegek viszonylag fiatalok, az időben felismert tumorok megfelelő kezelésével jó eredmények érhetők el. Munkánkban egy ritka heredaganat típusát mutatunk be.

Esetismertetés

55 éves férfi egy éve észlelt bal oldali hereduzzanata miatt jelentkezett. A tumor marker vizsgálatok negatív eredményt adtak. A bal herét eltávolították. A beteg fél éve panaszmentes.

Anyag és módszer

A műtéti preparátumot szokásos szövettani feldolgozás után vizsgáltuk, a HE festés mellett

immunhisztokémiai reakciókat is végeztünk.

Eredmények

A 4 cm hosszú funiculussal eltávolított, 6x5x4,5cm nagyságú herében 5 cm legnagyobb átmérőjű, többrekeszes cystosus elváltozást találtunk, amely teljes egészében a herén belül helyezkedett el, a felszínnel és mellékherével nem mutatott összefüggést. Határa éles volt, a cysták belfelszíne csaknem mindenütt sima, néhol rizsszemnyi szemölcsös bedomborodásokkal. A lumeneket halvány barnászvörös, kocsonyás anyag töltötte ki. Szövetteni vizsgálattal a cystákat részben hengerhám, részben köbhám bélelte, néhol a felszínen csillókkal. A növedékek elágazó palillaris szerkezetet mutattak. A hám helyenként többrétegűvé vált, enyhe atypia is látszott, egy-egy osztódó alakkal. Invasiót nem találtunk. Immunhisztokémiai reakcióval a hámsejtek CK7-, calretinin-, és WT1 pozitivitást mutattak. A rete testis, a mellékhere és a funiculus ép volt. Az elváltozást borderline serosus cystadenomának tartjuk.

Megbeszélés

A herében és környezetében eddig alig több mint 20 hasonló daganatot írtak le, de ezekbe beletartoznak a mellékheréből és a felszíni mesothelből kiinduló tumorok is. Esetünkben az utóbbikkal nem látszott összefüggés, a tumor egyértelműen heréből indult ki. A hám az ovariális hámhoz hasonlónak bizonyult. A kevés ismertett eset alapján (az egyiket Kiss Ferenc és munkatársai közölték Jenában) a tumort jó prognózisúnak tartják.

Az emlőtumor progressziójának és receptorstátuszának előrejelzése microarray adatok alapján

Gyórfy Balázs¹, Benke Zsombor¹, Lániczky András¹, Weltz Boglárka¹, Tímár József², Schäfer Reinhold²

¹ Research Laboratory of Pediatrics and Nephrology, Hungarian Academy of Sciences, Budapest, Hungary

² 2nd Dept. of Pathology, Semmelweis University, Budapest, Hungary

³ Laboratory of Functional Genomics, Charité, Berlin, Germany

Az emlőtumor kezelésére javasolt génexpresszió-alapú biomarkerekben közös, hogy különböző gének vizsgálatával a hormonreceptor-státuszt és a tumor progressziót, túlélést vagy a kemoterápiára adott választ jelzik előre. Egy online analitikai eszközt fejlesztettünk, amely az ER, a HER2, a 21 génes recurrence score valamint az általunk azonosított független recurrence risk-et tudja számolni Affymetrix microarray chipek felhasználásával.

Az elemzés minőségellenőrzéssel kezdődik, amelynek célja a mintakezelés, a chip hibridizáció és a beolvasás során jelentkező hibák kiküszöbölése. A nyers chip feltöltése után a rendszer a teljes kiértékelést automatikusan végzi el, és az eredményeket egy jelentés formájában adja vissza. A rendszer a következő honlapon érhető el:

<http://www.recurrenceonline.com>.

Összesen 2472 microarray felhasználásával teszteltük a rendszer hatékonyságát. A nyirokcsomó-negatív betegekben a 21 génes osztályozó szét tudta a jó és rossz prognózisú betegeket választani (Cox-Mantel, $p=5.6E-16$). Az ER pozitív tumorok 90,5%-a, az ER negatív tumorok 88,5%-a volt megfelelően osztályozva ($n=1,894$). A recurrence risk osztályozás a 6 legerősebb génnel valamennyi betegben ($p<1E-16$), a 4 legerősebb génnel a nyirokcsomó negatív ER pozitív betegekben ($p<1E-16$) és a 3 legerősebb génnel a nyirokcsomó pozitív betegekben ($p=3.2E-9$) magas szignifikanciát eredményezett.

Összefoglalva, a rendelkezésre álló tudást egy online platformban integráltuk, amellyel a különböző prognosztikai paramétereket egyszerre lehet meghatározni.

Négy ritka KRAS mutáció

Gyuris Z.,¹ Hajdu A.^{1,3}, Határvölgyi E.,¹ Maráz Anikó² Haracska L.,¹ Sükösd F.³ 1 SZBK Mutagenézis és Karcinogenezis Munkacsoport, 2 SZTE Onkoterápiás Klinika 3 SZTE Pathologiai Intézet

Bevezetés: A tüdő és vastagbélrák anti EGFR kezeléseikhez szükséges a KRAS gén mutációjának kizárása. A ritka mutációk vizsgálata részben azért fontos, mert a RAS GTP-áz aktivitásának helyreállítását célzó gyógyszerfejlesztéseknek ez az egyik iránya, részben a mutagenézis okainak megértéséhez vihet közelebb. Rutinszerűen végzett 982 tüdő- és vastagbélrák minta vizsgálata során négy esetben találtunk szokatlan, ebből két esetben, tudomásunk szerint eddig még nem közölt mutációt.

Anyag és módszer: 568 tüdő és 414 vastagbél rák legmagasabb tumorsejt arányt képviselő blokkjából izoláltunk DNS-t és PNA mediált normál allél szupressziót követően, belső kontroll mellett multiplex PCR reakcióval amplifikáltuk. Az eredményt agaróz gélelektroforézissel ellenőriztük. A mutáns termékeket egy irányban szekvenáltuk. Az eredményeket a Clone Manager 9 programmal analizáltuk, majd a kapott mutációkat a PubMed irodalmi adatai közt kerestük

Eredmények és megbeszélés: A KRAS gén vad és mutáns formái közötti az egy nukleotid cserén alapuló kis genetikai eltérések következtében kialakult protein szerkezetbeli különbsége csekély. A vad 12-es kodonban glycin van, amely az egyetlen oldallánccal nem rendelkező aminosav. Mivel a (misszensz) mutációk során csak ilyenrel rendelkező aminosav tud beépülni, átalakul a GTP kötő zseb, a foszfatáz aktivitás pedig háromszázadára esik vissza. Az ideális gyógyszer ezt lenne képes visszaállítani, például az érintett oldallánc eltolásával.

1. a 13. kodonban R13G (GGC>CGC, G37C) mutációt észleltünk. Ez a szakirodalomban már ismert, érdekessége csak a ritka mivoltában rejlik.
2. a 12. kodonban G12C (GGT>TGC, G34T és T36C) mutációt észleltünk. Ebben az esetben a 12. kodon 1. és 3. nukleotidja is mutációt szenvedett, noha ez utóbbi önmagában silent mutáció lenne. Ugyan aminosav szinten ez egy gyakori mutáció, a két nukleotid együttes megváltozása figyelemre méltó.
3. A 12. kodonban G12C (GGT>TGT, G34T) mutációt észleltünk és a 11. kodonban is egy silent mutációt (GCT>GCC, T33C). Ebben az esetben aminosav szinten szintén egy közönséges mutációt kapunk, de mindenképp figyelemre méltó, hogy a 11. kodon utolsó nukleotidja is mutáns még ha ez silent mutáció is.
4. a 12. kodon duplikációját észleltünk. Érdekes, hogy ugyan aminosav csere nem történt, de a 12. kodon duplikálódott, így egy harmadik glycin is beépült.

A KRAS mutációs hot spotjaiban bekövetkező nem minden változásnak azonos a következménye. Ismert, hogy a G13D mutáció semleges hatású. Első három esetünkben észlelt mutációk biztosan

A hármas típusú fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR3) vizsgálata húgyhólyagrákban

Gyuris Z.,¹ Hajdu A.^{1,4} Rosecker Á.,² Határvölgyi E.,¹ Szalai I.,² Haracska L.,¹ Sükösd F.³
1 SZBK Mutagenézis és Karcinogenezis Munkacsoport, 2 SZTE Urológiai Klinika, 3 SZTE Pathologiai Intézet

Az urotheliális karcinómák biológiai viselkedésük alapján két fő csoportba sorolhatóak, izominvazívba és nem izominvazívba. E két formának eltérő a kezelése és a prognózisa is. A nem izominvazív hólyagtumorerő alacsony grádusúak, papillaris megjelenésűek, 70-80%-ban kiújulhatnak és 10%-ban izominvazív válnak. Jellemző genetikai eltérésük a hármas típusú fibroblaszt növekedési faktor receptor (FGFR3) aktiváló mutációja, amely a proliferációs indexel a hólyag daganatok molekuláris gradálásának alapját is képezi. Gátlása potenciális célpont lehet a felszínes húgyhólyag tumorok kezelésében. Mutációinak három negyedét magában foglaló 7-es exon vizsgálata klasszikus szekvenálással, a szekvencia sajátosságai miatt, gyakorlatilag nem kivitelezhető. A hólyag daganatok vonatkozásában csak csekély számban vannak adatok az FGFR3 amplifikációjáról és overexpressziójáról is. Célunk a felszínes hólyag daganatok keletkezésében legfontosabb szerepet játszó növekedési faktor receptor vizsgálata volt.

Az FGFR3 7-es, 10 és 15-ös exon mutációs hot spot-jait SNaPshot eljárással vizsgáltuk 16 felszínes hólyag daganat FFPE mintájából izolált DNS felhasználásával. Az FGFR3 amplifikációt tissue micro array-n FGFR3/IgH FISH próbákkal (Cytolcell) vizsgáltuk. 42 egymást követő TUR mintát jellemeztünk FGFR3 expresszió vonatkozásában, FGFR3 (Thermo scientific) immunhisztokémiai reakcióval, külön a felszínes és külön az invazív területeket.

16 hólyag reszekátum mutáció analízise során 127 esetben (97,6%) kaptunk értékelhető eredményt. A 7-es exon 12 (75%), 10-esben 2 (12,5%) esetben mutatott eltérést. A 15-ösben nem volt mutáció. FGFR3 amplifikáció 22 mintában nem volt, 1 esetben aneuploid daganatra utaló FGFR3 és IgH kópiaszám volt látható (FGFR3/IgH arány: 1 mellett). Az FGFR3 a nem invazív 29 tumor területből 12-ben (41%), míg az invazív 18-ból, csak háromban (17%) mutatott fokozott kifejeződést.

A leggyakoribb tumorok esetében a célzott terápia már napi gyakorlat az onkológiában, bár ezek közül a húgyhólyag daganat hiányzik. Azonban a biztató klinikai vizsgálatok alapján az FGFR3 gátlók megjelenésére számíthatunk. A célzott kezelések sikere a target minél pontosabb azonosításán múlik, amely egyben pontosabb diagnózist is jelent. FGFR3-t kódoló DNS másodlagos szerkezete jelentősen megnehezíti a klasszikus módszerrel (szekvenálás) végzett mutáció analízist, heterogén expressziója annak IHC értékelését.

Irodalmi adatokkal egyező vizsgálati eredményeink alapján lehetőségünk van a hólyag daganat korai felismerése és megnyílik az út a betegek legkorszerűbb kezelése felé is.

PNA mediált normál allél szupresszió a KRAS gén mutációjának meghatározásában

Hajdu A.^{1,3}, Gyuris Z.,¹ Határvölgyi E.,¹ Maráz Anikó² Haracska L.,¹ Sükösd F.³ 1 SZBK Mutagenézis és Karcinogenezis Munkacsoport, 2 SZTE Onkoterápiás Klinika 3 SZTE Pathologiai Intézet

Bevezetés: A különböző KRAS gén mutáció meghatározási eljárások szenzitivitása közt, a normálséjtes háttérből történő mutáns daganat sejt kimutatási érzékenység miatt, jelentős különbségek vannak. A PNA mediált normál allél szupressziós módszer az egyik

legszenzitívebb eljárásnak tekinthető. Az e módszeren alapuló rendszerekből nyerhető információk azonban különbözőek és a lehetséges hibaforrások is eltérőek. A TIB-Molbiol (TIB-Molbiol, Berlin, Germany) által kifejlesztett ligh cyclor alapú és a DELTABIO (Reagens Kft. Budapest) által létrehozott hagyományos gélelektroforézissel kiértékelhető rendszereket vizsgáltuk.

Anyag és módszer: 375 tüdő és vastagbél adenocarcinoma formalin fixált és paraffinba ágyazott (FFPE) mintájából izoláltunk DNS-t és végeztünk PCR reakciót a TIB-Molbiol leírását követve, majd az eredményeket Roche Licht Cyclor 1 készüléken értékeltük. Rögzítettük, mind a leolvadási hőmérséklet, mind a fluoreszcencia maximum $-(d/dT)$ amplitúdó értékét. További 640 tüdő és vastagbél adenocarcinoma FFPE mintájából izolált DNS-t a DELTABIO kit útmutatása szerint amplifikáltuk és értékeltük. 174 esetben mindkét rendszerrel végeztünk vizsgálatokat illetve a TIB-Molbiol PCR terméket 32 esetben szekvenáltuk. A vizsgálat eredményeit Excel grafikonokkal értékeltük és vettük össze. Eredmény és megbeszélés: A PNA szintetikus oligonukleopeptid amely a komplementer DNS-hez kötődve specifikusan képes gátolni az adott szekvencia amplifikálását. Ezért alkalmas a vad típusú KRAS gén blokkolására. Két e rendszert alkalmazó kommerciális kitted hasonlítottunk össze. A TIB-Molbiol rendszer használata során a zérótól 0,057-ig terjedő $-(d/dT)$ fluoreszcencia maximum amplitúdó értékeket kaptunk. A használati leírásban azonban nem szerepelt, hogy milyen érték fölött tekintendő mutációnak a fluoreszcencia görbe $-(d/dT)$ értéke. A DELTABIO kit eredményeivel összevetve a 0,003-0,01-ig KRAS vad típus, 0,01-től 0,015-ig nem differenciált, míg 0,015 fölött (3/174) 98,3 %-ban egyezett a mindkét rendszer által mutációnak jelzett eredmény.

A TIB-Molbiol rendszer legnagyobb hátránya, hogy nem tartalmaz belső kontrollt, ezért nem informatív arra vonatkozóan, hogy az amplifikáció hiánya (0-0.10 terjedő fluoreszcencia d/dT érték) a vad genotípusból vagy az amplifikálható templát hiányából adódik-e? A DELTABIO kit egy PNA-vel nem gátolt templát sokszorozódását lehetővé tevő primer párt is tartalmazó multiplex PCR reakcióból áll. E belső kontrollként szolgáló termék hossza 50 bázissal nagyobb. Ha a belső kontroll kimutatható terméket ad akkor KRAS gén specifikus primerek is képesek amplifikálni templátjukat, ha azt a PNA nem blokkolja. Ez fragmentált termékek esetében is biztosítja a megbízható ellenőrzést. A DELTABIO kit nem ad szekvencia eredményt azonban a PCR terméke direkt szekvenálható és ennek során a zavaró normál allél okozta háttér sem látható.

A napi kórszövettani gyakorlatban nem ritkán csupán néhány, tömeges normál sejtek alkotta háttérben elhelyezkedő, daganat sejt alapján történik a diagnózis felállítása, mind tüdő mind vastagbélrákok esetében. Ez jelentős kihívás elé állítja a genetikai eltérésekre fókuszáló molekuláris patológiai vizsgálatokat. A mutációs hot spottal rendelkező gének esetén, mint amilyenek a KRAS gén mutációi is, a PNA mediálta normál allél szupresszió könnyen kivitelezhető megoldást kínál.

Humán lymphomák és gyermekkori leukémiák mTOR gátlóval szembeni érzékenységének vizsgálata

Hajdú Melinda, Márk Ágnes, Nemes Karolina, Nagy Noémi, Váradi Zsófia, Sticz Tamás, Tímár Botond, Csóka Mónika, Kopper László, Sebestyén Anna
I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem

A jelátviteli folyamatok szabályozási zavarai fontos szerepet játszanak a daganatok kialakulásában, progressziójában, a lymphomagenézisben. Az mTOR aktivitás lényeges elem a sejtproliferáció, a túlélés, a fehérjészintézis szabályozásáért felelős jelátviteli-hálózatban. Az

onkopatológiai kutatások egyre nagyobb figyelmet fordítanak az mTOR jelátviteli útvonal szerepének vizsgálatára. Ennek ellenére kevés adat ismert a különböző nem köpenysejtes lymphomák és gyermekkori leukémiák mTOR aktivitásáról, rapamycin érzékenységről. Munkánkban mTOR komplexek elemeinek és az mTOR aktivitásfüggő fehérjéinek (mTOR, p-mTOR, Rictor, Raptor p-p70S6K, p-S6, p-4EBP1) expresszióját különböző betegekből biopsziás és más diagnosztikai mintáiban immunhisztokémiával, ELISA-val és flowcytometerrel vizsgáltuk. Az expressziós, klinikai adatokat statisztikai módszerekkel dolgoztuk fel. Expressziós vizsgálatunk mellett primer tenyészetekben és sejtvonalakban a rapamycin kezelés különböző hatásait (proliferációs, apoptotikus, fehérje-expressziós) is vizsgáltuk.

Immunhisztokémiai vizsgálatunk a köpenysejtes lymphomák mellett kimutattak jelentős mTOR aktivitást különböző Hodgkin, Burkitt, anaplasztikus és bizonyos diffúz nagy B sejt (DLBCL) lymphomákban. A klinikai adatok az mTOR negatív DLBCL-ekhez viszonyítva az mTOR aktivitást mutató DLBCL esetek szignifikánsan rosszabb prognózist, rövidebb túlélését mutatták. Különböző sejtvonalak esetében korábbi vizsgálatainkkal összefüggésben fokozott pS6 (2,4-8X) és p4EBP-1 (62,5-72,5X) expressziót mutattak ELISA-val.

Gyermekkori ALL esetek csontvelői lymphocytáiban hasonlóan magas mTOR aktivitást mértünk (p4EBP1 expresszióját 20-58X). Kezelés során kapott mintákban ennek egyértelmű csökkenését, majd a terápiát követően a normál szintre esését láttuk. ALL relapsusában azonban az újból megemelkedett mTOR aktivitás értékek meghaladták a kiindulási értékeket is. A jó prognózisú ALL-es betegek kiindulási, diagnosztikai mintáiban az mTOR aktivitást jellemző ELISA értékek szignifikánsan alacsonyabbnak bizonyultak, mint a rossz prognózisú ALL-ekénél.

Eredményeink szerint mind a gyermekkori ALL-es betegek, mind DLBCL-es betegek esetében a jelenlegi kezelés mellett az mTOR aktivitás mértéke korrelál a rossz prognózissal, magasabb mTOR aktivitás rosszabb prognózist jelent. Ezek alapján az mTOR gátlók a jövőbeli kezelések ígéretes kiegészítőivé válhatnak. A lymphomák IHC vizsgálatával párhuzamosan kapott további in vitro eredményeink azonban felhívják a figyelmet a Raptor (mTORC1 eleme)/Rictor(mTORC2 eleme) expresszió szerepére a különböző mTOR inhibitorokkal szembeni érzékenységekben.

Támogatások: OTKA68341, OTKA81624

Az intesztinális típusú gyomor adenocarcinomák intratumorális heterogenitásának immunhisztokémiai és FISH vizsgálata

Hermesz Judit, Böjti Péter¹, Kajtár Béla, Alpár Donát, Yadamsuren Enkh-Amar, Pajor László, Bogner Barna

PTE ÁOK Pathológiai Intézet; 1: PTE ÁOK III. évfolyamos TDK hallgató

Célkitűzés:

A gyomor adenocarcinomák intratumorális heterogenitása a TOGA vizsgálat alapján ismert és ezt saját tapasztalataink is alátámasztják. Vizsgálatunk célja annak megállapítása, hogy a HER2 immunhisztokémiai heterogenitást mennyiben követi a FISH vizsgálattal észlelhető amplifikáció, ezek értékelését a szövettani fixálás minősége mennyiben befolyásolja, illetve TMA technika és a vizsgált minta szám növelésével ellensúlyozható-e az expressziós heterogenitásból adódó diagnosztikus bizonytalanság.

Anyag és módszerek:

Mivel HER2 pozitív jelölődés döntően az intesztinális típusú gyomorrákokban fordul elő, ezért 2003-2010 között operált 321 beteg közül az intesztinális típusú daganatok tumoros

blokkjaiból készítünk TMA-t. A fixálás hiányosságaiból adódó problémák vizsgálatára a tumorok nyálkahártya felőli és a serosai oldalából esetenként 4-4 blokkból történik mintavétel. A tumoros blokkból történt mintavétel helyét pontosan rögzítjük. A TMA metszeteken ezt követően elvégezzük az immunhisztokémiai vizsgálatot és a pozitív minták közvetlen szomszédságából vett újabb szövet hengerekből egy kizárólag HER2 IHC pozitív TMA-t készítünk. A Dako pharmDX HER2 FISH tesztet már csak ezeken az „előszűrt” blokkokon végezzük el.

Következtetés:

A vizsgálat eredményeként reményeink szerint olyan validált HER2 FISH módszert tudunk beállítani, amellyel a régió ilyen irányú kéréseit megbízhatóan ki tudjuk szolgálni, másrészt tapasztalatainkkal mások munkáját is segítjük.

A vizsgálatot a Frank Diagnosztika támogatta.

Az urogenitális rendszer neuroendokrin daganatai

Hargitai Dóra, Istók Roland, Kovács Attila

Semmelweis Egyetem, II. sz. Pathologiai Intézet

Bevezetés: A neuroendokrin daganatok testszerte megjelenhetnek. Az urogenitális traktus a ritka lokalizációk közé tartozik. Vizsgálatunkban a vese, a húgyhólyag és a prosztatata hám- és neuroektodermális eredetű neuroendokrin tumorainak morfológiai jellemzőit tekintettük át.

Anyag és módszer: Intézetünkben a 2002-2011 között előforduló urogenitális rendszer neuroendokrin tumorait gyűjtöttük össze. A rendelkezésre álló paraffinos blokkokból TMA-t készítettünk, melyen immunhisztokémiai reakciókat végeztünk: CK A1/A3, CK7, CK20, CK5/6, synaptophysin, chromograninA, CD56, TTF1, p63, Ki67.

Eredmények:

A vesében egy jól differenciált neuroendokrin tumor (NE), illetve egy primitív neuroektodermális tumor (PNET) fordult elő.

A prosztatában egy jól differenciált és egy differenciálatlan (kissejtes) karcinómát találtunk. A húgyhólyagban 13 differenciálatlan (kissejtes) karcinómát (cc) és egy paragangliómát diagnosztizáltak.

A TMA-n végzett immunhisztokémiai reakciók eredményét az alábbi táblázatban foglaljuk össze:

	szövettani típus	CD56		syn		chrA		CKA1 A3		EMA		TTF-1	
		+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
húgyhólyag	kissejtes cc (n=13)	13	0	13	0	2	11	11	2	11	2	2	11
	paraganglioma	+		+		+		-		-		-	
prosztatata	jól differenciált NE	+		+		+		+		+		-	
	kissejtes cc	-		+		-		+		+		-	
vese	jól differenciált NE	+		+/-		+/-		+		+		-	
	PNET	+		-		-		-		-		-	

rövidítések: syn=synaptophysin, chrA=chromograninA, CK=cytokeratin

Megbeszélés: A tüdő mellett a húgyhólyag az a szerv melyben a kissejtes karcinóma a neuroendokrin tumor leggyakoribb formája, melynek morfológiai jellemzői megegyeznek a tüdőben előfordulóival, a neuroendokrin markerek közül synaptophysin/CD56 kifejeződése jellemző. TTF-1 expresszió az irodalmi adatok alapján a hólyag kissejtes karcinómájában is előfordulhat 25-40%-ban. A vizsgált tumorok közül az egyértelmű TTF-1 pozitivitást mutató esetenél áttéti eredet is felmerült, a biztosan primer tumor közül csupán egy adott gyenge, fókális pozitivitást.

A neuroendokrin daganatok az uro-onkológiai gyakorlatban is speciális prognosztikai jellemzőkkel és terápiás következményekkel bírnak, így pontos diagnózisukat a szövettani morfológiai és immunhisztokémiai kritériumok mellett szoros klinikopatológiai együttműködésre kell alapozni.

Ataxia Teleangiectasia Louis-Bar szindróma

Havas László, Szűcs Iván, Mihály Orsolya, Erős Melinda, Valasinyószki Erika
KEMÖ, Szt. Borbála Kórház, Tatabánya

Célkitűzés. A kórkép történetének és új jelentőségének bemutatása egy 21 éves beteg esete kapcsán.

Módszerek. Irodalmi vissza- és áttekintés, klinikum, post mortem, neuro histologia, ATM gén genetikájának áttekintése, ATM protein szerepei, sejt ciklus kontroll, p53, PIKK superfamily, PARP. A radio sensitivitás, emlőrák indukció, immundeficiencia, permanens fertőzések, T sejt leukémiák és B sejt lymphomák, növekedési retardáció, korai öregedés, endocrin zavar, cerebellaris fejlődés és zavarának magyarázata. Kitérés a dystoniákra, hangulat zavarokra, bőr károsodásra, teleangiectasiára, thymus fejlődés zavarára.

Eredmények. A fentiek konkrét konstellációjának bemutatása. Korszerű diagnosztika. A korszerű teendők.

Következtetés. Ritka kórkép. A lifetime incidencia Magyarországon 30 beteget feltételez, évente 2 exitus leth. valószínű. A 60x rák, a 250x lymphoma gyakoriság, az említett kórképek, sejt ciklus, p53, PIKKs, PARP mechanizmusok, az esetleges tüdőfibrosis, szívbetegség a patológia mai nehéz kérdéseit feszegetik. Legfőbb mondanivaló mégis, véleményünk szerint a DNS repair mechanizmus, az immunrendszer és az idegrendszer fejlődésének összekapcsolt zavara valamint a lymphoid rendszer - központi idegrendszer-bélrendszer kapcsolódása.

Az onkogén BRAF és NRAS mutációk hatása a RAS jelátviteli útvonal érzékenységére a melanóma sejtek progressziójában

Hegedűs B1, Garay T1, Kenessey I1, Dobos J2, Hegedus Z1, Berger W3, Grusch M3, Tóvári J2, Tímár J1, 1 II. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem Budapest 2 Országos Onkológiai Intézet, Budapest 3 Rákkutató Intézet, Bécsi Orvosi Egyetem

Célkitűzések: Napjainkban a melanóma kezelésében áttörést jelentő BRAF gátló gyógyszerek jelentek meg. Ennek megfelelően alapvető fontosságú, hogy pontos ismereteket szerezzünk a daganatokban előforduló onkogén mutációk gyakoriságáról, illetve ezeknek a célzott

jelátviteli útvonalra kifejtett hatásáról.

Módszerek: Mind humán melanóma szövettani mintákban, mind melanóma sejtvonalakban meghatároztuk a BRAF illetve NRAS mutációkat restriktív fragmentek kapilláris elektroforézisével és direkt szekvenálással. A szövettani mintákban a RAS jelátvitel aktivációját az Erk1/2 és S6 fehérjék foszforillációjának immunhisztokémiai festésével végeztük el. Az in vitro vizsgálatokba BRAF és NRAS mutáns, valamint egyik génben sem mutáns (duplavad) sejteket alkalmaztunk. A RAS jelátvitel aktiválását epidermális és fibroblaszt növekedési faktorokkal (EGF, bFGF), a gátlását a RAS prenylációját gátló Zometa segítségével értük el. A gátlás biológiai hatását in vitro videomikroszkopos mérésekkel és Western-blot analízissel vizsgáltuk. A Zometa kezelés hatását megvizsgáltuk melanóma sejtek xenograft modelljeiben is in vivo.

Eredmények: A szövettani minták mintegy kétharmadában találtunk BRAF (V600E) mutációt. Az onkogén mutációk hatására megfigyeltük a RAS jelátviteli útvonal elemeinek aktivációját. A sejtvonalak esetében a BRAF és NRAS mutáció nagymértékben megnövelte ezen útvonal aktivitását a duplavad sejtvonalakhoz képest. Az EGF és FGF kezelés hatására bekövetkező aktiváció mértéke is függött az onkogén mutációktól. Érdekes módon a Zometa kezelés szignifikáns mértékben gátolja a BRAF mutáns sejtek osztódását, ugyanakkor NRAS mutáns sejteken a megfelelő koncentrációkkal nem mérhető proliferáció csökkenés. A különböző mutációt hordozó melanóma sejtek migrációjára eltérő hatással volt a prenyláció gátlása. Az NRAS mutáns sejtek primer subkután xenograft daganatainak növekedésére nem hatott a Zometa kezelés. Ezzel szemben a kezelés hatékonyan gátolta a proliferációt és a metasztázis képződést BRAF mutáns melanóma sejtek in vivo lép-máj modelljében.

Következtetések: Vizsgálataink alapján a magyarországi melanóma betegek körében az európai adatoknak megfelelő gyakorisággal fordulnak elő a fontosabb onkogén mutációk. Adataink alapján az NRAS és BRAF mutáns melanóma sejtek érzékenysége alapvetően különbözik a RAS jelátvitel manipulációja esetén. Ezen és hasonló preklinikai vizsgálatok remélhetőleg új terápiás kombinációk kifejlesztéséhez járulnak majd hozzá.

Jelen munkánk az OTKA támogatásával készült.(CNK77494, MOB80325).

Protonpumpagátló kezelés mellett kialakult gastrectomiához vezető masszív fundus mirigy polyposis

Dr. Hegedűs Ivett, Dr. Csizmadia Csaba, Dr. Cseke László, Dr. Yadamsuren Enkh-Amar, Prof. Dr. Pajor László, Dr. Bogner Barna

PTE Patológia Intézet

Szigetvári Városi Kórház Belgyógyászati Osztály

PTE Sebészeti Klinika

- Problémafelvetés

A fundus mirigy polypok (FGP) a gyomor leggyakoribb polypjai, az összes gyomorpolypp 47%-át teszik ki. Az átlagpopuláció 0,8-1,9%-ában fordulnak elő korábbi irodalmi adatok szerint (sporadicus FGP), valamint familiáris adenomatosus polyposisban (FAP) szenvedő betegek 73-84%-ában jelennek meg (syndromaticus FGP). A fundus mirigy polypok incidenciáját protonpumpagátló (PPI) kezelést követően tág határok közt állapították meg (1-36%), több közlemény is kimutatta a hosszú távú, legalább egy évig tartó PPI terápiás időtartam jelentőségét, mely mellett Jalving és munkatársai négyszeres kockázatnövekedést találtak. Egy Zelter és munkatársai által végzett friss prospektív tanulmány 1780 beteg endoscopos leleteinek és histologiai eredményeinek feldolgozása alapján 4,33%-os FGP

gyakoriság mellett ezek 63,6%-ához társuló PPI szedést regisztrált. A fundus mirigy polyposis (hivatalos definíció nincs, egy meghatározás szerint ≥ 10 polyp) sporadikus esetekben ritka, totalis gastrectomiához vezető súlyos polyposisról egy esetben számoltak be, hosszan tartó PPI szedés következményeként (Rubio és mtsai).

- Esetünk: idén februárban egy 51 éves nő gastrooesophagealis reflux betegség miatti krónikus PPI szedése mellett kialakult masszív, táplálkozási nehezítettséget okozó polyposisát kényszerültek Egyetemünk Sebészeti Klinikáján totalis gastrectomiával kezelni, histologiailag fundus mirigy polyposis igazolódott.

- Konklúzió:

Tekintettel PPI kezelés széleskörű elterjedtsége miatt várható fundus mirigy polyp(osis) esetszám növekedésre, esetünkkel fel kívánjuk hívni a figyelmet arra, hogy egyes arra érzékeny egyéneknél, noha ritka esetekben, de ilyen súlyos nem kívánt következménnyel is számolni kell.

AURKB és TP53 deléció összefüggései a ploiditással és a sejtproliferációval emlődaganatokban

Hegyi Katalin, Sándor Zsuzsa, Egervári Kristóf, Méhes Gábor,
DE OEC Pathologiai Intézet, Debrecen

Célkitűzések: A mitotikus apparátus szabályozási zavara sejtosztódási defektusokhoz vezet, változatos, sok esetben bizarr genetikai állományú tumorsejtklónok túlélésének kedvez.

Az Aurora B egy mitotikus kináz, amely a CPC (chromosome passenger complex) komplex tagjaként kulcsfontosságú szerepet játszik a sejtosztódás során a normál ploiditás fenntartásában. Génje a 17p13 lókuszbán helyezkedik el, a TP53 apoptózist reguláló gén közelében. A TP53 gén deléciója gyakori, különösképpen magas grádusú daganatok esetén, és habár az Aurora B overexpressziója számos humán daganat esetében ismert, az AURKB gén és a kináz overexpresszió összefüggései nem tisztázottak.

Vizsgálatainkban az Aurora B expresszió sejtproliferációval való összefüggéseit, valamint a kináz overexpresszió genetikai hátterét kívántuk megvizsgálni.

Módszerek: 50 invazív emlőcarcinoma esetében vizsgáltuk meg az Aurora B expresszióját, valamint meghatároztuk a teljes proliferáló sejtfrakció arányát immunhisztokémiai módszerrel; megvizsgáltuk továbbá a 17p13 lókuszt valamint a 17-es kromoszóma státuszát FISH metodikával.

Eredmények: Erős korrelációt tapasztaltunk az immunhisztokémiai módszerrel Aurora B pozitív sejtfrakció és a teljes proliferáló sejtfrakció között. ($r=0,77$).

10 esetben a TP53 gén delécióját tapasztaltuk, ez 6 esetben járt együtt az AURKB deléciójával (TP53/CEP17 átlag=0,55, SD \pm 0,06; AURKB/CEP17 átlag=0,64, SD \pm 0,08).

A megvizsgált esetekben az AURKB és TP53 kópiaszámok erős korrelációt mutattak ($r=0,73$).

A 17p13 lókuszt elvesztésével járó esetekben a 17-es kromoszóma sejtmagonkénti számát 2,4-3,9 között (átlag=3,18, SD \pm 0,44), intakt 17p13 lókuszt tartalmazó esetekben 1,6-2,7 között (átlag=2,1, SD \pm 0,35) tapasztaltuk. A 17p13 lókuszt elvesztésével járó esetekben szignifikánsan többször fordult elő a 17-es kromoszóma aneuszómiája ($p < 0,05$).

Az esetleges kináz dereguláció megállapítására meghatároztuk az Aurora B/MIB-1 indexet, amely indexet 17p13 vesztés esetén 0-0,25 tartományban (átlag=0,15, SD \pm 0,11), intakt 17p13 lókusssal bíró esetekben 0-1 (átlag=0,36, SD \pm 0,29) tartományban találtuk.

Következtetés: Eredményeink az AURKB és TP53 génkópiaszámok közötti erős összefüggésre utalnak. A két gén deléciója az apoptózis kikerülését és egy fontos mitotikus

kináz deregulációját okozza, így gyakori aneuploidiával társuló tumorprogresszió kialakulásában fontos befolyásoló tényező lehet.

Hepatocelluláris karcinóma sejtvonalak csonkolt syndecan-1 termelés hatására in vitro differenciálódnak; az Ets-1 transzkripció faktor szerepe

Hollósi Péter, Dobos Katalin, Péterfia Bálint, Karászi Katalin, Kovalszky Ilona
Simmelweis Egyetem, I. számú Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Célkitűzések:

A syndecan-1 sejt felszíni proteoglikán rosszindulatú daganatok kialakulásában és progressziójában betöltött szerepe ellentmondásos. A daganat fajtájától függően a syndecan-1 kifejeződése mind jó, mind rossz prognózist jelenthet. Előzetes eredményeinkből tudjuk, hogy a HepG2 és Hep3B human hepatóma sejt vonalak az ektodomént négy aminosav kivételével nem tartalmazó syndecan-1 túltermelésének hatására kidifferenciálódnak. Ez a csonkolt syndecan-1 variáns megfeleltethető a szervezetben előforduló syndecan-1 enzimátikus hasítása után hátramaradó fehérjének. A jelenség hátterében rejlő molekuláris mechanizmusként előzőleg az Ets-1 transzkripció faktor és MMP-7 proteínáz kifejeződésének gátlását állapítottuk meg, mely összefüggést jelen tanulmányban igazolunk.

Módszerek:

A syndecan-1 és Ets-1 közötti működésbeli kapcsolatot Ets-1 mikroRNS transzfekcióval létrehozott, Ets-1-et stabilan alacsony szinten termelő HepG2 és Hep3B sejt vonalakon, valós idejű polimeráz láncreakció, fluoreszcens immuncitokémia, immunoblot és zimogram eljárások segítségével vizsgáltuk. A sejtproliferáció mértékét szulforodamin-B tesztel határoztuk meg.

Eredmények:

HepG2 és Hep3B sejteken az Ets-1 termelésének csökkenése a csonkolt syndecan-1 túltermeléséhez hasonló fenotípust váltott ki. Mindkét esetben a sejtproliferáció mértéke lecsökkent. Ets-1 csendesítés hatására a sejtek differenciálódtak, bár ez a csonkolt syndecan-1 túltermelődés során észlelnél kevésbé volt kifejezett. Azt tapasztaltuk továbbá, hogy az alacsony szintű Ets-1 termelés hatására a sejtekben található syndecan-1 mennyisége is lecsökkent.

Következtetés:

Eredményeinkből azt a következtetést vontuk le, hogy a syndecan-1 és Ets-1 között negatív visszacsatolás működik. Megemelkedett syndecan-1 termelés hatására csökken az Ets-1 szintje, és alacsony Ets-1 szint mellett a syndecan-1 termelés is alacsony marad. Úgy tűnik, hogy a syndecan-1 enzimátikus hasítása után hátramaradó csonka peptid olyan jelátviteli utakat aktivál, melyek lecsökkentik az Ets-1 termelés mértékét. Miután a p42-44 mitogén aktivált protein kináz részt vesz az Ets-1 aktiválásában, ez egy lehetséges útvonal lehet. A kölcsönhatás pontos mechanizmusának felderítése a jövőbeli terveink között szerepel. Mivel az Ets-1 fokozódott termelése a human májdaganatok egyik jellemzője, a csonkolt syndecan-1 konstrukció alkalmazása egy esetleges jövőbeni terápiás módszer lehetőségét is felveti.

Minőségi korlátok és diagnosztikus lehetőségek a vizelet citológiában

Dr Horváth Ilona, Dr Vass László

Kistarcsa, P.M. Flór F. Kórház Kórbonctan-Kórszövettan-Cytologia

A vizelet vizsgálata az egyik legrégebbi orvos-laboratóriumi vizsgálat.

A vizelet citológiai vizsgálat egyszerű és olcsó módszer, mely a minden napi gyakorlatban nélkülözhetetlen az urothelialis tumorok kezdeti, valamint a már ismert és kezelt daganatok követéses diagnosztikus lépéseinek sorában. Ahhoz, hogy kellő diagnosztikus biztonságot érjünk el, a megfelelő minőségi kritériumok mellett a diagnosztika szűrke zónáinak definiálása szükséges pontos és egységes klasszifikációs nomenklaturát használva.

A sejteket kímélő és megőrző feldolgozást követően, jól értékelhető kenetekből, használható és irányadó diagnosztikus vélemény születhet. A low grade, PUNLMP, valamint a nem invazív papilláris eltérésekben a cytologia diagnosztikus bizonytalanságát a kiegészítő FISH vizsgálat jelentősen csökkentheti.

Osztályunkon 2011. első negyedév végéig összesen 6145 vizelet citológiai vizsgálat készült. A párhuzamos szövettani vizsgálatok eredményének ismeretében összehasonlító elemzés a vizelet citologia irodalmi adatokból ismert diagnosztikus helyét és szerepét alátámasztotta..

Van-e prediktív értéke az őrszem nyirokcsomó áttét méretének emlőrákos betegekben a további axilláris nyirokcsomók állapotára?

Illyés Ildikó IV.é. oh., Dr. Kovács Attila, Dr. Tökés Anna-Mária, Dr. Baranyák Zsuzsanna, Dr. Kenessey István, Dr. Kulka Janina

Bevezetés: A sentinel nyirokcsomó (SN) vizsgálatával az axilláris nyirokcsomó státusz nagy biztonsággal megjósolható. Ezért makrometasztázisok esetén axilláris blokk disszekció (ABD) történik. Mikrometasztázisok és izolált tumorsejt csoportok prediktív értéke még bizonytalan.

Célkitűzés: További axilláris nyirokcsomó metasztázis vizsgálata SN áttét méretének függvényében, illetve egy olyan SN áttét - mérethatár meghatározása, amely megbízhatóan jelezheti további axilláris nyirokcsomó áttétek fennállását.

Anyag és módszer: Mintáink SE II.sz. Pathologiai Intézet és a Szent Margit Kórház anyagából származnak. Eseteinket az SN áttétek mérete szerint 1 mm-enként növekedő csoportokba osztottuk, illetve a 10 mm-nél nagyobb metasztázisokat egy csoportba összevontan elemeztük (összen 10 csoport). Az adatokból statisztikai szignifikanciát számoltunk (Fischer exact test, χ^2 próba).

Eredmények: 314 esetben történt SN eltávolítás. 228 eset tumormentesnek bizonyult és 6 esetben izolált tumorsejt csoportokat tartalmazott a SN mely esetekben ABD-re került sor. 5 esetben SN negatív státusz mellett ABD történt, amelyben nyirokcsomó pozitivitás igazolódott (3 eset), illetve negatív SN státusz mellett pozitív intramammáris nyirokcsomót találtunk (2 eset). 75 esetben pozitív SN miatt ABD-t végeztek. Ez utóbbiakat a 10 mérethatomány csoportba sorolva vizsgáltuk a további nyirokcsomó áttétek gyakoriságát különböző mérethatárok figyelembe vételével. Az ezen mérethatároknál kisebb, illetve nagyobb SN áttétek csoportjaiban mértük fel a további axilláris nyirokcsomók státuszát az áttétes nyirokcsomót tartalmazó ABD és a negatív ABD esetek arányának meghatározásával. 2 mm-es határt (makrometasztázis-mikrometasztázis határ) figyelembe véve nem volt szignifikáns különbség kimutatható a további axilláris érintettséggel ($p=0,12$). A 3, 4 illetve 5 mm-es határokat elemezve, gyakoribbak a további metasztázisok, de statisztikai elemzés alapján szignifikancia nem volt kimutatható ($p=0,054$; $0,069$; $0,069$), viszont 6 mm, 7 mm és

8 mm áttét méretek fölött szignifikánsan nagyobb arányban fordult elő nyirokcsomó áttét az ABD-ben mint e méretek alatt ($p=0,046$; $0,022$; $0,025$).

Következtetés: Vizsgáltunkban, összehasonlítva a mikro- és makrometasztázisokat, nagyobb arányban találtunk további nyirokcsomó áttétet ez utóbbi csoportban, de ez a különbség nem bizonyult szignifikánsnak. 6 mm-nél nagyobb SN áttétek esetében szignifikánsan nagyobb arányban volt kimutatható további nyirokcsomó áttét.

A peritubularis capillariskok basalis membran eltérései a beültetett vese idült kilökődése során

Iványi Béla, Kemény Éva, Ragó Péter, Lázár Norbert, Boda Krisztina, Morvay Zita, Szenohradszky Pál, Szederkényi Edit;
SZTE: Patológiai Intézet, Radiológiai Klinika, Orvosi Informatikai Intézet, Sebészeti Klinika; SE: Transzplantációs Klinika

Célkitűzés. A beültetett vese idült antitestes kilökődésekor (ABMR) a peritubularis capillariskokban (PTC-okban) transplantációs capillaropathia (TC) keletkezik, melyet ultrastrukturálisan a PTC basalis membránjának (BM-jának) a körkörös többszöröződése jellemez. Japán szerzők szerint a TC fénymikroszkóposan a PTCBM megvastagodásában nyilvánul meg, és az ilyen PTC-ok észlelése kiváltja a PTC-ok elektronmikroszkópos vizsgálatát. Magunk azt vizsgáltuk, hogy a PTCBM elektronmikroszkóppal észlelhető körkörös többszöröződése vagy pedig a PTCBM fénymikroszkóppal megfigyelhető megvastagodása az érzékenyebb módszer a TC felismerésében.

Módszerek. 110, késői dysfunctio miatt végzett biopsziát elemeztünk. A TC diagnosztikus kritériumának tekintettük, ha elektronmikroszkóppal legalább 3 olyan PTC-t észleltünk, melyekben a BM legalább 5 körkörös rétegűnek bizonyult. A PTCBM megvastagodását grade I ("mérsékelt"), ill. grade 2 ("jelentős") fokozatba soroltuk, ha a PTCBM legalább olyan vastagnak látszott, mint a tubulusok BM-ja, és a megvastagodott BM kettőződését/láncszerű átalakulását figyeltük meg 3 vagy kevesebb, ill. 4 vagy több nagy nagyítású látótérben. A

PTCBM vastagodását PAS-, ill. Jones-festett metszeten egyaránt elemeztük. A biopsziákat idült rejeckcióra pozitív (transzplantációs arteriopathia és/vagy glomerulopathia és/vagy TC megfigyelhető), valamint idült rejeckcióra negatív csoportba soroltuk.

Eredmények. 57 biopszia került az idült rejeckciós csoportba, ezek közül 56-ban látszott idült ABMR. Elektronmikroszkóppal 40 esetben igazolódott TC. A PTCBM jelentős vastagodását igen jó egyezéssel észleltük (kappa érték: $0,803$). A PTCBM megvastagodása és az elektronmikroszkóppal kimutatott TC között szignifikáns kapcsolat állt fenn (korr. koefficiens $0,633$). A megvastagodás kvalitásait ezüstözött metszeten jobban meg lehetett ítélni, mint PAS-festett metszeten. Jelentős grádusú PTCBM megvastagodást idült ABMR 35 esetében, ill. a kontrollok között 1 esetben észleltünk (szensitivitás $61,4\%$, specificitás $0,98\%$). A mérsékelt grádusú PTCBM megvastagodás idült ABMR-re nem bizonyult diagnosztikusnak. Következtetés. Bár a PTCBM jelentős megvastagodását az idült ABMR jellegzetes fénymikroszkópos eltéréseinek találtuk, a PTCBM elváltozásainak a diagnosztikus elemzésében továbbra is az elektronmikroszkópos vizsgálat az arany standard. Támogatás: TÁMOP-4.2.1/B-09/1/KONV-2010-0005 (dr. Iványi Béla)

Proteus- vagy Wiedemann szindróma. Esetismertetés.

Jäckel Márta(1), Pintér Judit(2), Zsíros Lajos(3) Honvédkórház, Pathologia(1), Radiológia(2), Traumatológia(3)

Célkitűzések

A Proteus- vagy Wiedemann szindrómát 1979-ben írta le M. Cohen. A szindróma nevét a görög mitológia tengeristenéről kapta, aki változtatni tudta az alakját. Eddig alig több, mint 200 esetet írtak le, jelenleg a világon 120-130 ember él ezzel a betegséggel. Legismertebb a XIX. században élt Joseph Merrick, az „Elefántember”.

Módszerek

A most 20 éves férfinál gyakorlatilag születése óta észlelték, hogy a lábfejen, a bokán deformitások jelentkeztek. 1 éves korában diagnosztizálták betegségét. 16 éves korára 200 cm magasra nőtt. 7 éve bal lábszár trombóza és tüdőembóliája volt, azóta véralvadásgátlót szed. Mindkét talpi felszín és a láb hát a bokáig 40 cm hosszúra és 30 cm vastagságúra növekedett. Kifekélyesedés nem látszott, artériás pulzáció volt nem tapintható. 3 éve ismert I. típusú diabetes mellitusa. Trombózis megelőzése miatt preventív műtétekre vették fel kórházunkba.

Eredmények

Két lépcsőben történt meg a két alsó végtag eltávolítása. Először bal femorális, majd később jobb crurális amputáció történt. Bal oldalon térdizületi artrózist, csontdeformitásokat és a lábfej lágyrészeinek mamusz-szerű túlburjánzását észleltük. A lábfejen az öregujj átmérője 12 cm volt, a körmöket nem lehetett felismerni. A jobb lábfej is hasonlóan nézett ki makroszkóposan. A szövettani vizsgálatok mindkét esetben a bőr alatti szövetek túlburjánzását mutatták, a kötőszövetben több helyütt meszesedések látszottak. Az artériák vastos falúak voltak, a megvastagodott falú vénák lumenében thrombusokat találtunk. Az idegátmetszetek is hypertrophisáltak.

Következtetés

Esetünk egy ritka, nagy valószínűséggel géndefektus okozta elváltozás. A postzygotikus mutációt tartják legvalószínűbbnek. Terápiája tüneti, a bemutatott fiatalembernél ez a végtagok amputációját jelentette. A beteg jelenleg művégtagokkal rehabilitált, felsőfokú tanintézetben folytat tanulmányokat, állapotát szorosan kontrollálják.

Papillaris vesesejtes carcinoma-színesedik a paletta?

Dr. Kapin Marianna, Dr. Francz Monika, Dr. Orlik Brigitta, Jónás András Oktatókórház
Egészségügyi Szolgáltató Nonprofit Kft. Pathológiai Osztály, Nyíregyháza

A vese rosszindulatú daganatainak egy része kisebb-nagyobb hányadban papillaris szerkezettel bír. E tumorok lehetnek önálló kórképek, vagy szindrómák részei, társulhatnak más daganattal, specifikus genetikai eltéréssel. A 2004-es WHO definíciója szerint a papillaris vesesejtes carcinoma papillaris vagy tubulopapillaris alapszerkezetű tumor. Lehet sporadikus vagy örökletes. Szövettanilag két fő típusa ismert: a papillák kicsi, kevés cytoplasmájú, basophil sejtekkel, (1-es típus), vagy nagy, eosinophil cytoplasmájúakkal (2-es típus) fedettek. Ismert solid formája, mutathat sarcomatoid dedifferenciálódást.

Az áttekintett irodalom további variánsok (invertált, micropapillaris, papillaris carcinoma orsó sejtekkel és angulált tubulusokkal) lehetőségét veti fel, differenciáldiagnosztikai illetve klasszifikációs problémát feszegetve, melyekkel szembesülünk mindennapi munkánk során is.

Az elmúlt öt éves anyagunkat feldolgozva, részben azzal illusztrálva szeretnénk átfogó összefoglalást adni a papillaris vesesejtes daganatok jelenlegi rendszerezéséről, differenciál-diagnosztikájáról, lehetséges új típusairól.

Kiterjedt petefészek endometriosis és változatos megjelenésű és dignitású komplex endometrioid tumor (esetismertetés)

Dr. Kelemen Dóra, Dr. Salamon Ferenc, Prof. Dr. Magyar Éva

Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Patológiai Osztály, Budapest

Bevezetés: Az endometrioid petefészek daganat csaknem mindig carcinoma formájában jelentkezik. Az endometrioid adenofibroma és az atypusosan proliferáló endometrioid tumor igen ritka, az ovarium epitheliális neoplasmáinak alig 1%-át teszi ki. Esetünkben egy daganaton belül a petefészek endometrioid daganatainak különböző morfológiájú és dignitású megjelenési formáit mutatjuk be az endometriostól az endometrioid carcinomáig.

Esetismertetés: 47 éves nő emlőjéből 2011. januárjában szűrővizsgálat során diagnosztizált ductalis carcinomát és hónalji metastasisokat távolítottak el. Márciusban fizikális és UH vizsgálattal a jobb petefészek mobilis tumorát észlelték. A kisalmányi nagyságú, környezetével össze nem kapaszkodó daganatot a méhhez együtt eltávolították. A serum CA 125 érték emelkedett (45 U/ml) volt.

Makroszóposan 11 x 7 x 7 cm nagyságú, sima, fénylő felszínű, metszésplokon vörhenyes-szürke, különböző méretű tömlőkkel tarkított daganatot láttunk. Ép petefészekállomány nem ismerhető fel.

A mikroszkópos kép változatos: 1. Nagy területeken szabályos endometrium szövet látható, mind a felszínen mind mélyebben is (endometriosis). 2. Másutt fibrotikus stromában endometrialis hámmal bélelt tömlők vannak (adenofibroma). A hám helyenként békés, másutt többsorosá vált, szabálytalanul orientált sejtjei nagyok, a sejtmagok lekerekedtek, hyperchromak, a nucleolusok prominensek és sok a mitosis (atypusos, ill borderline adenofibroma). 3. Több helyen a mirigyekben laphám metaplasia mutatkozik. 4. Helyenként neoplasticus tubulo-papillaris területek láthatók sejttípusával (atypusosan proliferáló endometrioid tumor). 5. Kisebb góccokban strukturálisan és citologiailag is kifejezetten atypusos mirigyek láthatók egyértelmű infiltrációval. (endometrioid carcinoma, G1).

Megbeszélés: Esetünkben kiterjedt ovariális endometriosis mellett kialakult ritkán előforduló összetett endometrioid típusú petefészek daganatot ismertetünk benignus, borderline és malignus részletekkel. A rosszindulatú komponens csak a tumor kis részét alkotta, ami a preparátumok részletes feldolgozásának fontosságára hívja fel a figyelmet.

Maligus melanoma és dysplasticus naevus elkülönítése a transzformált sejteket jellemző emelkedett poszt-G1 fázis frakciók kimutatásával

Kiszner Gergő, Németh István, Varga Erika, Korom Irma, Krenács Tibor

Semmelweis Egyetem, I. Sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet; Szegedi

Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Centrum, Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika

A melanomák részben dysplasticus naevus malignus transzformációjával alakulnak ki, ezért a „borderline” elváltozások biztos szövettani diagnosztikája nehézséget jelent. A malignus daganatok jellemzője a kontrollálatlan, fokozott sejtproliferáció. Célunk a sejtciklus szabályozásában kulcsszerepet játszó fehérjéket vizsgálva olyan biomarkerprofil meghatározni, mely segít a dysplasticus naevusok és malignus melanomák differenciáldiagnosztikájában.

13 sejtciklus-szabályozó protein jelenlétét vizsgáltuk 49 primer és 16 áttéti melanoma, 48 dysplasticus és 5 közönséges naevus paraffinba ágyazott 280 mintájából készült szöveti multiblokkokon (TMA), immunhisztokémiai módszerrel. A vizsgált ciklinek (-D1, -E, -A), ciklinfüggő kináz-2 (CDK2), CDK-gátlók (p16INK4a, p21WAF1/CIP1, p27KIP1), p53, és replikáció szabályozásában résztvevő fehérjék (MCM2, -6, geminin, topoizomeráz II α , Ki67) alapján elsősorban a sejtciklus G0, G1 és poszt-G1 fázisai váltak elkülöníthetővé.

A benignus naevusok többségében csupán a CDK-gátló p16INK4a és a p27KIP1 mutatott kifejezett expressziót, bár alacsony szinten más regulátorok (ciklin D1, CDK2, p53, p21WAF1/CIP1, MCM2, -6, Ki67) is megjelentek. Melanomákban valamennyi pozitív sejtciklus-szabályozó, köztük a topoizomeráz II α , a geminin és ciklin A, valamint a p53 és p21WAF1/CIP1 szignifikánsan nagyobb gyakorisággal és mértékben fejeződött ki, mint naevusokban, míg a p16INK4a gyakran hiányzott. A melanomák nagy részét fokozott topoizomeráz II α (52%), geminin (60%) és ciklin A (46%) -pozitivitás jellemezte, míg a poszt-G1 fázisra jellemző proteineket naevusokban csak elvétve mutattuk ki. Primer melanomákban e három protein, valamint a ciklin E és a Ki67 (SP6) szignifikáns ($p < 0,01$) pozitív korrelációt mutatott hagyományos szövettani prognosztikus faktorokkal, úgymint a tumorvastagsággal, Clark-szinttel, ulcerációval és mitotikus indexszel.

Eredményeink arra utalnak, hogy a benignus naevusok sejtjei nyugvó (G0) állapotban vannak, vagy megrekednek a sejtciklus G1 fázisban, míg a melanoma daganatsejtek nagy részében a folyamat a poszt-G1 fázison keresztül továbbhalad, amire a topoizomeráz II α valamint az S fázisban termelődő geminin és ciklin A expressziós különbsége utal. E fehérjék, különösen a geminin kifejeződése ugyancsak fokozódik a melanoma progressziója során. Tehát az emelkedett poszt-G1 fázis sejtfrakciók igazolása alkalmas még dysplasticus „borderline” léziók esetében is a malignus melanocytás daganatok elkülönítésére a benignusaktól, valamint a melanoma progressziójának jelzésére.

Mikromeszesedés és kettőtörő kristályok jelenléte emlő core biopsziában

Komjáthy Csaba Detre, Riedl Erika, Jäckel Márta, Honvédkórház-ÁEK, Budapest

Célkitűzés:

Az emlő mammographiás vizsgálata során gyakran írják le mikromeszesedést a radiológusok, mely nem feltétlenül jelent malignus elváltozást. Benignus meszesedést okozhat fibroadenoma, mastopathiás emlőállomány, arterioscleroticus ér, mastitis.

A szövettani vizsgálat során HE festéssel a radiológus által leírt mikromész-szemcsés góc nem mindig kerül felismerésre.

Ennek oka a szemcsék kémiai összetételében keresendő. A kalcium karbonát mellett foszfát és oxalát vegyületek is előfordulhatnak, melyek sajátos kimutathatósággal rendelkeznek.

Módszerek:

HE festéssel mind a karbonát, mind a foszfát szemcsék láthatóak, azonban az oxalát kristályok csak az esetek egy részében. A többi anyaggal ellentétben az oxalát von Kossa festéssel sem festődik.

Amennyiben polarizált fényel vizsgáljuk a mintákat, a kalciumoxalát jelenléte kettőstörő kristályok formájában igazolódhat, míg a karbonát, foszfát vegyületek ilyen tulajdonsággal nem rendelkeznek.

A minta elemanalízises (EDAX) vizsgálata további bizonyítást adhat.

Eredmények:

Előző évi kórházi anyagunk core biopsziáiban 4 esetben találtunk kettősen törő kristályokat. További 5 alkalommal a mammographiás és szövettani kép által leírt meszesedésben diszkrepancia volt, mely esetek revíziója során kettőstörő kristályt kimutatni nem sikerült. A minták elemanalízises vizsgálata elképzelésünket alátámasztotta.

Következtetések:

A rutin szövettani vizsgálatok során - amennyiben a mammographia meszesedést írt le, HE festéssel, von Kossa festéssel mésszemcsék nem láthatóak-, javasolt a minták polarizált fényben való vizsgálata. Az így felismerhető kalciumoxalát kristályok többnyire olyan benignus elváltozások mellett jelentkezik, melyek apocrin metaplasziát tartalmaznak. Felismerésük jelentősége, hogy a radiológus mikromeszesedés miatti elvégzett mintavétele sikeresnek tekinthető.

A testdekoráció árnyoldalai: tetoválások területén megjelenő bőrelváltozások

Korom Irma, Varga Erika, Morvay Márta, Varga János, Kemény Lajos Bőrgyógyászati és Allergológiai Klinika Szegedi Tudományegyetem Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ

A dekoratív, sokszor művészi kivitelezésű tetoválások száma világszerte rendkívüli mértékben megnövekedett az utóbbi években. Bár az esetek többségében ezek után panasz, következményes elváltozás nem jelentkezik, időről időre megjelenhetnek ún. tattoo reakciók. Ezeket három csoportba lehet sorolni. Az elsőbe a tetoválás okozta allergiás/granulomatous/lichenoid reakciók tartoznak. Ezek megjelenhetnek korai szövődményként, de néha csak évekkel a tetoválás után jelentkeznek. A második csoportba a különböző infekciókat sorolják, melyek az eljárás kapcsán jönnek létre. Harmadik, külön csoportba tartoznak a tetoválásban előforduló olyan bőrelváltozások, melyek nem állnak a tattoo-val egyértelmű direkt összefüggésben, de azok területén alakulnak ki. Ezek megítélése a festék miatt sokszor mind klinikailag, mind szövettanilag nehéz lehet.

Az utóbbi évek anyagából válogatva mutatunk be jellegzetes tattoo reakciókat, például kontakt dermatitist, granulomatous gyulladást. Az egyéb elváltozások közül tetoválásban jelen lévő epidermalis naevust, melanocytás naevust és melanomát ismertetünk.

Ahogy a tetoválások száma gyarapszik, úgy találkozhatunk a mindennapi gyakorlatban mind klinikailag, mind szövettanilag egyre gyakrabban tattoo pigmenttel, vagy a tetoválás következményeivel. Így ezen szöveti elváltozások ismerete egyre fontosabb a pathologus

számára is, és rámutat a klinikopathológiai korreláció fontosságára.

CD87 (uPAr) fajlagos klonális ellenanyag fejlesztése

Kósi Liliána, Meczker Ágnes, Keszthelyi Rita (Hisztopatológia Kft.), Tomas Dobrnsky (DB Biotech, Kassa, Szlovákia)

Célkitűzések: A CD87 antigén immunhisztokémiai eljárással történő detektálása egyértelmű bizonyítéka a pozitív sejtek invazív karakterének, ami a rosszindulatú viselkedés alapvető sajátása. CD87 fajlagos ellenanyag már szerepelt az érdeklődés előterében, a Hisztopatológia Kft. sikeresen tesztelt antitesteket a 90-es években, de iparjogvédelmi okok miatt azok hasznosításra nem kerültek. Jelen állás szerint cél CD87 specifikus ellenanyag kifejlesztése az új klónozási technológiával, ami az orvostudomány jelenlegi állása szerint jelentős diagnosztikus felhasználású lesz.

Módszerek: A klónozási eljárással (T Dobransky and RJ Rylett (2005) J Neurochem, 95, 305-313., T Dobransky et al (2001) J Biol Chem, 276, 22244-22250.) előállított klonális antitestek immunhisztokémiai vizsgálata ép, benignus, korai invazív és invazív rosszindulatú elváltozásokat tartalmazó szövetekből készült fixált-beágyazott szövettani metszeteken.

Eredmények: mind az ép, mind a kóros szövetekben kizárólag az invázió jeleit mutató sejtek felszínén detektálható immunhisztokémiai jel.

Következtetés: a CD87 kimutatása hasznos segítség a diagnosztikus kórszövettani vizsgálatok során, elsősorban korai invázió megerősítésére. Kutatási területen az inváziót befolyásoló külső ágensek biológiai hatásának megítélésére alkalmas a módszer.

Az Epstein-Barr vírus monitorozása gyermekkori szervtranszplantáltaknál.

Kovalszky Ilona, Egedi Krisztina, Füle Tibor

Semmelweis Egyetem I.sz.Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Célkitűzés

A szervátültetést követő élethosszig tartó immunszuppresszió egyik legfontosabb szövődménye a transzplantáció utáni lymphoproliferatív megbetegedés (PTLD). Az elváltozás leggyakrabban transzplantáción átesett immunszuprimált gyerekekben alakul ki. Az elváltozásban található sejtek leginkább in vitro transzformált limfocitákhoz hasonlítanak. A sejtek féktelen osztódását a csökkent immunitású gazdaszervezet citotoxikus T- limfocita válaszában hiánya teszi lehetővé.

A PTLD gyermekekben túlnyomó részt az Epstein-Barr vírus (EBV) más néven a Humán Herpeszvírus 4 (HHV4) fertőzés következménye. Immunszuppresszió esetén az EBV kópiaszám emelkedése egyértelműen jelzi a PTLD kialakulásának veszélyét, ezért a vírus terhelés mennyiségi meghatározása jó alapja a betegség diagnosztikájának. Az immunszuppresszió és az egyéni változékonyság miatt a szerológiai alapú diagnosztika a PTLD meghatározására csak korlátozott mértékben, olykor egyáltalán nem használható. A vizsgálathoz a modern molekuláris diagnosztikai eljárások nyújtanak segítséget melyekkel nyomon tudjuk követni a betegek vérének EBV kópiaszám változását.

Módszerek

Laboratóriumunkban az EBV-kópiaszám abszolút meghatározására DNS alapú valós idejű kvantitatív PCR eljárást alkalmazunk. 2003 nyarától végezzük a Semmelweis Egyetem I. Gyermekgyógyászati Klinika és a Transzplantációs Klinika máj- és vese transzplantált

betegének havi, kéthavi rendszerességű monitorozását.

Eredmények

2011 nyaráig 2700 vizsgálatot végeztünk. Amennyiben vizsgálataink PTLD kialakulásának veszélyét jelző magas kópiaszámot eredményeznek, a klinikus módosítja az immunterápiát. Ezeknél a betegeknél a módosított terápia hatására az EBV kópiaszám drasztikusan csökken, a PTLD veszélye elhárul.

Következtetések:

A laborunkban beállított vírus DNS alapú abszolút EBV kópiaszám meghatározás egy jól alkalmazható biztonságos módszer a PTLD diagnosztikájában. Az EBV kópiaszám változásához alkalmazkodó immunszuppresszív terápia pedig egyértelműen alkalmas a PTLD megelőzésére, kivédésére.

Foetalis hydropssal szövődött congenitalis cysticus adeomatoid malformatio - esetismertetés

Kravják András, Márton Balázs- PTE KK Pathológia Intézet, Arany Antal- PTE KK Szülészeti- és Nőgyógyászati Klinika

Bevezetés: A congenitalis cysticus adenomatoid malformatio (CCAM) a tüdő ritka fejlődési rendellenessége, amely változatos makroszkópos és mikroszkópos megjelenési formával bír. A kialakulásához vezető kóros hatás pontosan nem ismert. Az esetek egy részében kialakuló polyhydramnion, illetve hydrops rossz prognózist jelent.

Anyag és módszer: Prezentációnkban a 24. gestatio héten intrauterin elhalt magzat esetét ismertetjük. Az édesanya 30 éves, jelen terhessége az első. A magzatnál ultrahang vizsgálaton észlelt cystosus tüdőelváltozás miatt a 22. gestatio héten thoracocentesis történt. Ezt követően Belgiumban thoraco-amnialis shunt beültetésére került sor. A magzat a 24. gestatio héten intrauterin elhalt, szülésinductiot követően hydrops jeleit mutató halott, 970 gramm tömegű leány magzat született.

Eredmények: A boncolás során a látható hydrops mellett a klinikai adatokkal megegyező módon a bal tüdőállomány területén a mellkasi szerveket komprimáló cystosus térfoglalás látszott, mely histológiailag megfelelt cysticus adenomatoid malformationnak. Egyéb fejlődési rendellenességet a boncolás nem tárt fel.

Megbeszélés: A congenitalis cysticus adenomatoid malformatio az esetek jelentős részében prenatális ultrahangvizsgálat során felismerésre kerül. A prognózist nagymértékben befolyásolja a laesio mérete, illetve a foetalis hydrops jelenléte. Ezen esetekben, különösen macrocysticus formánál thoraco-amnialis shunt beültetése javíthatja az életkilátásokat.

A high-grade veserákok morfológiai és klinikopatológiai jellegzetességei

Kuthi Levente¹, Szalay István², Pajor László², Iványi Béla¹ Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Pathológiai Intézet (igazgató: Iványi Béla dr.)¹, Urológiai Klinika (igazgató: Pajor László dr.)²

Célkitűzés: A high-grade veserákok morfológiai és klinikopatológiai jellegzetességei kevésbé ismertek, a retrospektív elemzés ezt kívánja pótolni.

Anyag és módszer: Az SZTE ÁOK Urológiai Klinikán 2001-2010 között daganat miatt végzett 300 nephrectomia leletéből kigyűjtötték a high-grade eseteket és ezeket az alábbi szempontok szerint újravizsgálták: nem, kor, szöveti altípus, Fuhrmann grádus, a tumor

nagysága és kiterjedtsége, daganatos necrosis, rhabdoid morfológia (eosinophil cytoplasma inclusio, excentrikus nagy, vesicularis sejtmag, prominens nucleolus), sarcomatoid átalakulás, daganatos óriássejtek, tumort infiltráló lymphocyták jelenléte. A rhabdoid morfológia immunfenotípusának a megállapítására immunhisztokémiai vizsgálatot végeztek vimentin, epithelialis membrán antigén (EMA), pancytokeratin (KL-1 klón), CK7, CK18, p53, Ki67 antitestekkel. A túlélést (hónap, medián, tartomány) azonos stádiumú low-grade vesecarcinomás betegek túléléséhez hasonlították.

Eredmények: 73 eset bizonyult high-grade ráknak, az alábbi megoszlásban: 61 világossejtes (Fuhrmann Gr III és Gr IV), 5 papilláris, 2 chromophob, ill. 5 nem osztályozható (NOS). A tumor kiterjedtsége 14 T1, 9 T2, 42 T3 és 8 T4 megoszlást mutatott. 53 esetben igazolódott primer high-grade carcinoma, 20 esetben low-grade carcinoma high-grade transzformációját látták. A tumorsejtek cytoplasmájában gyakran észleltek eosinophil szemcsézettséget.

Rhabdoid morfológiát 16, sarcomatoid átalakulást 4, a kettőt együtt 9 esetben észleltek.

Tumort infiltráló lymphocyták 25 esetben fordultak elő. Háromfajta daganatos óriássejt figyeltek meg. A rhabdoid megjelenés immunfenotípusára 19 esetben az alábbi eredményt kapták: vimentin (100%; 19/19), EMA (94%, 18/19), CK18 (84%, 16/19), p53 (63%, 12/19), KL-1 (36%, 7/19), valamint CK7 (5%, 1/19), a proliferációs frakció medián értéke 12,5% (1%-80%) volt. Utánkövetés adata 67 esetben állt rendelkezésre, a medián utánkövetési idő 26 hónap (2-102 hónap) volt. 22 beteg az alapbetegség következtében halt meg, a túlélési idő 9,5 hónap (2-65 hónap) volt, szemben a low-grade carcinomás betegek 27,5 hónapos (1-92) túlélésével. A túlélés az egyes stádiumokban is rendre kedvezőtlenebbnek bizonyult a high-grade csoportban.

Következtetés: A high-grade rákok 72%-a csak high-grade látómezőkkel jelentkezett, 28%-uk jött létre low-grade carcinoma dedifferenciálódásából. Rhabdoid morfológiát gyakrabban észleltek, mint sarcomatoid átalakulást, leletben rögzítendő high-grade sajátosságnak tekintik. A rhabdoid sejtek többsége vimentin, EMA, és CK18 pozitív. A high-grade esetek döntő hányada előrehaladt stádiumúnak (T3, ill. T4) bizonyult. A betegek 25%-a a nephrectomiát követő egy éven belül meghalt.

Támogatás: TÁMOP-4.2.1/B/1/KONV-2010-0005 Bp, Magyarország (Dr. Iványi Béla)

Preoperatív onkológiai kezelésen átesett emlőrákok szövettani vizsgálata

Dr. Lellei Ilona, dr. Kőbányai Rita, dr. Györffy Hajnalka, dr. Nemeskéri Csaba Károlyi Sándor Kh Patológia, SE II: Patológiai Intézet, Uzsoki Kh Onkológia

Célkitűzés: Osztályunk anyagában 2008 és 2011 között operált, preoperatív szisztémás kezelésen átesett betegek műtéti anyagainak szövettani vizsgálatát végeztük el.

Módszerek: Rutin HE festésen kívül a prognosztikai faktorokat (szteroid receptorok, Her-2) immunhisztokémia segítségével vizsgáltuk. A terápiás hatást a Chevallier és a Sataloff gradálási módszerrel értékeltük.

Eredmények: 8 primeren inoperábilis, neoadjuváns kezelésben részesült beteg anyagát vizsgáltuk, 3 esetben a preoperatív core biopsia Intézetünkben történt, a többiek csak műtetre kerültek a kórházba. A terápia következtében valamennyi tumor operálható méretűre zsugorodott (DCIS 1 db, yT1a 1 db, yT1c 2 db, yT2, yT3, yT4 1-1 db). A Chevallier beosztás szerint 1 grade 2, 6 grade 3 és 1 grade 4 esetet találtunk. A Sataloff módszer szerint 2 A, 1 B, 4 C és 1 D csoportba sorolható tumort vizsgáltunk.

Következtetések: A neoadjuváns kezelés hatékonyan csökkentette a daganatok méretét. A preoperatív kezelés tervezésében segítséget nyújt a core biopsia szövettani értékelése. A

kezelt esetek értékelésében a Chevallier és a Sataloff grade használatos.

Her2 fehérje overexpresszió gyomorrákokban

Dr. Lotz Gábor, Dr. Szirtes Ildikó, Dr. Kiss András, Prof. Tímár József, Prof. Kulka Janina ;
II. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

Háttér és célkitűzés: Újabban a Her2 pozitív gyomorrákok esetében az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) engedélyezte célzott terápiaként a trastuzumab kezelést. Így hazánkban is elérhetővé vált a kemoterápiával kombinált trastuzumab kezelés előrehaladott Her2 pozitív gyomorrákok esetében. Minthogy a gyomorrákok Her2 expressziójának témájában nagyobb esetszámú hazai vizsgálatról még nem számoltak be, ezért célunk volt felmérni saját anyagunkban a gyomorrákok Her2 pozitívításának gyakoriságát, valamint összehasonlítani a gyomorrákok immunhisztokémiai Her2 diagnosztikájában alkalmazott egyes primer antitestek használhatóságát.

Anyag és módszer: 77 primer gyomorrákot vizsgáltunk (57 gyomorrezekciós preparátum és 20 endoszkópos gyomorbiopszia). Ezek közül 50 intesztinális típusú, 17 pecsétgyűrűsejtes, 3 kevert (intesztinális/pecsétgyűrűsejtes), 6 anaplasztikus carcinoma, 1 sarcomatoid carcinoma volt. A szövettani blokkokból hengereket kiszűrve 4 tissue microarray (TMA) blokkot állítottunk össze, melyekből 3-5 µm vastagságú metszetek készültek. Ezeken Her2 immunhisztokémiai (IH) vizsgálatot végeztünk 3 különféle primer antitest (Spring Biotech SP3, Ventana 4B5, Dako HercepTest /HT/) segítségével. A reakciókat a gyomorrákok esetén ajánlott séma szerint értékeltük. Referenciaként fluoreszcens in situ hibridizációt (FISH) használtunk (ZytoLight HER2/CEN17 Dual Color Probe Kit) a Her2 gén és az azt tartalmazó 17-es kromoszóma centromerjének kimutatására.

Eredmények: SP3 IH-val az esetek 78%-a 0/1+, míg 13% 2+, 9% 3+ eredményt adott. HT-el 83% volt a 0/1+ arány, és 6,5% 2+, 10,5% 3+ pozitívítást mutatott. 4B5-el az esetek 84%-a volt Her2 negatív (0/1+), 3% 2+, míg 13% 3+ pozitívítást adott. FISH-el az esetek 13%-a mutatott Her2 amplifikációt, további 32,5 % pedig 17-es poliszómiát. Ezek alapján (a 2+ esetek pozitívnak vételével) a primer antitestek szenzitivitása / specificitása: SP3 90% / 88%, HT 90% / 94%, 4B5 100% / 97%. Valamennyi IH pozitív (3+) és Her2 amplifikációt mutató eset szövettanilag intesztinális típusú, vagy kevert tumor (melynek intesztinális komponense pozitív).

Következtetések: A 4B5 bizonyult összehasonlításunkban a legszenzitívebb és legspecifikusabb antitestnek. Emellett alkalmazásával drámaian lecsökken a kérdéses besorolású (2+ score) esetek száma, és így az ISH igény. Hazánkban a nemzetközi átlagnál (22,1% - ToGA vizsgálat) alacsonyabb (13%) a Her2 pozitív (3+ és Her2 amplifikált 2+) gyomorrákok aránya.

Aktivált fehérjék és fehérjekomplexek új vizsgálati módszere in situ

Márk Ágnes, Nagy Noémi, Paku Sándor, Kopper László, Sebestyén Anna
Tumorbiológiai laboratórium, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis
Egyetem

A fehérjeműködés és fehérje-fehérje kölcsönhatások in situ vizsgálata a daganatpatológiai kutatásokban elengedhetetlen. Munkánk során számos kérdés megválaszolásához van szükség a sejten belüli folyamatok minél pontosabb megismeréséhez.

A patológiai diagnosztikában és a kutatásban egyaránt fontosak a morfológiai vizsgálatok, ahol immuncitokémiai (ICC) és immunhisztokémiai (IHC) módszerekkel állapítható meg a fehérjék működése/aktivitása. Adott fehérjék lokalizációját, a daganatsejtek és a mikrokörnyezet expresszió különbségeit célzó vizsgálatokban azonban az előre meghatározott értéklési szabályok követése mellett sem zárható ki a szubjektivitás. Célunk az mTOR-jelút szabályozásának és működésének vizsgálata közben egy olyan új technika beállítása volt, amely módosult fehérjék és fehérje komplexek mennyiségi vizsgálatára ad lehetőséget in vitro sejtvonalakon és biopsziás beteganyagokon is.

Az új módszer- amely az ICC/IHC technikák hibridizációs és nukleotid amplifikációs lépésekkel történő előhívását jelenti- alkalmazásakor a vizsgálandó fehérje komplex két tagját vagy a vizsgálandó fehérjét és annak módosult (pl. foszforilált) formáját két különböző ellenanyag ismeri fel. A Duolink rendszer fluoreszcens előhívás esetén jól meghatározható, számolható, pontszerű jeleket ad. Munkánkban különböző mTOR komplexeket, az mTOR aktivitását, valamint célfehérjéi közül a foszforilált riboszomális S6 (pS6) mennyiségét vizsgáltuk ICC/IHC és Duolink előhívás segítségével.

Eredményeink szerint a módszer alkalmas a rendelkezésünkre álló sejtvonalakban a fehérjeműködés kvantitatív vizsgálatára. Összehasonlítva a normál fluoreszcens pS6 reakciót a Duolink kettős jelölt S6/pS6 fluoreszcens előhívásával jelentős különbségeket tapasztaltunk. A Duolinkes festés egyértelmű pontszerű cytoplazmatikus reakciókat mutatott - az eddig tapasztalt diffúz festődéssel ellentétben -, amelyet komputeres analízissel számszerűsíteni is lehetett. Az mTOR gátlók hatására csökkent mTOR aktivitásoknak, pmTOR és pS6 expressziós változásoknak Duolink kombinált ICC/paraffinos IHC vizsgálata folyamatban van, ezzel igazolhatjuk ennek a technikának alkalmazhatóságát különböző jelátviteli vizsgálatainkban.

Támogatások: OTKA81624, ETT105/2009

Sentinel nyirokcsomó feldolgozása osztályunkon emlőrákos betegek esetében

Markovics Dezsőné Szent Rókus Kórház Baja

Nagymértékben megnövekedett az emlőrákos betegek aránya. A sentinel nyirokcsomó a műtét közbeni feldolgozása lehetővé teszi a sebész számára a gyors döntést a műtét közben. A hónalji nyirokcsomó daganatos érintettsége vagy áttét mentessége az emlőrák legfontosabb önálló diagnosztikai és utókezelést meghatározó tényezője.

Sentinel nyirokcsomó meghatározása milyen módon történik a nyirokcsomó megjelölése az emlőrákos betegek esetében? Technikai leírása a jelölésnek.

Az osztályra beérkezett anyag szövettani technikai feldolgozása.

Az emlőrák szűrésnek köszönhetően az időben felfedezett rák nagyobb lehetőséget biztosít a betegek gyógyulási arányának növelésére.

A sejtciklus-szabályozás tanulmányozása szöveti multiblokk módszerrel óriássejtes csonttumorokban (GCTB)

Maros M, Balla P, Moskovszky L, Szendroi M, Kopper L, Sapi Z, Krenacs T Semmelweis Egyetem 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet és Ortopédiai Klinika, Budapest

Az óriássejtes csonttumor (giant cell tumor of bone, GCTB) egy benignus, de agresszív osteolytikus lézió, mely gyakran kiújulhat. A progresszió előrejelzésének objektív jelei nem

ismertek. Korábban igazoltuk, hogy a stromális neoplasztikus sejtek EGFR expressziója statisztikailag gyakoribb recidív, mint primer GCTB esetekben. Mivel a fokozott sejtciklus progresszió is általában daganatok kedvezőtlen viselkedésével jár, ebben a munkában a sejtciklus szabályozás komplex vizsgálatát végeztük el.

189 beteg szöveti multiblokkokba (TMA) foglalt 94 primer, 82 recidív, 9 metasztatikus és 6 malignus GCTB mintáján immunhisztokémiai módszerrel vizsgáltuk a replikáció engedélyezés (mcm2), a sejtciklus progresszió (cyclin D1, -D3, -E, -A és B; cdk2, cdk4, histone H3 és Ki67) és a sejtciklus kontroll (p16ink4, p21waf1, geminin és kommunikációs csatornákat képező connexinek/Cx) fontos fehérjéit. Az immunfestett metszeteket digitalizálás után empirikusan értékeltük, egyes eredményeket automatizált képanalízissel is ellenőriztünk.

A recidívakészséggel elsősorban a poszt-G1 fázis promoter cdk2, ill. Cyclin A pozitív, a ciklin-függő kináz gátló p21waf1 pozitív, ill. a B56 klónnal Ki67 pozitív (a Mib1, ill. SP6 nem) mononukleáris sejtfrakciók emelkedése mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést. A G1 fázis promoter cyclinD1 és a sejtciklus gátló p16ink4, ill. a ciklus represszor geminin hasonló tendenciája is közel szignifikáns volt. A G1 fázis blokkolására utaló magas mcm2+, de alacsony cyclin A+ sejtfrakciók, a primer esetek 30%-ában, míg a recidív eseteknek csak 16%-ában voltak kimutathatók.

Pre-osteoclastok és az osteoclast óriássejtek széleskörű G1(S)-fázis cyclin (cyclin D1 és E) pozitivitást, valamint p21waf1 pozitivitást mutattak, ritkán Ki67 ill. p16ink4 pozitívak voltak, de poszt-G1-fázis promotereket nem termeltek. A neoplasztikus strómális sejtekben Cx43, Cx30, Cx46, Cx50 és Cx62 izotípusokat tudtunk igazolni, ahol a Cx46 a hipoxia adaptáció lehetőségét veti fel. A Cx30, Cx43 and Cx46 szintje emelkedő, de nem szignifikáns tendenciát mutatott recidív esetekben.

A GCTB recidívakészsége a sejtciklus progresszióval összefügg, ami a poszt-G1 fázis fehérjék (cdk2, cyclin A, geminin) kimutatásával diagnosztikusan hasznosítható. A sejtciklus az óriássejtekben is elindul, de a G1 fázisban megreked, feltehetően az emelkedett p21waf1 szint miatt. Az emelkedett connexin szintek recidív esetekben a GCTB benignus fenotípusát támogatják.

A gyomor nyálkahártya atrofiájának és az intestinalis metaplasia gyakoriságának felmérése OLGA (Operative Link for Gastritis Assessment) szisztéma szerint

Márton Balázs, Hegedűs Ivett, Kravják András, Vincze Áron¹, Pajor László, Bogner Barna
PTE ÁOK Pathologiai Intézet 1:PTE KK I. sz. Belgyógyászati klinika

Bevezetés, célkitűzés: a 3 éve teret nyert és széles körben elterjedő OLGA szisztéma szerint kinyert gyomor biopsziás anyagok feldolgozása kapcsán az atrofiás gastritis stádium meghatározása és ennek jelentősége a gyomorrák kialakulásában döntő fontosságúnak bizonyult. Célunk: az ajánlások által képviselt fő szempontok alapján a minták *Helicobacter pylori* (HP) fertőzöttségének, intestinalis metaplasziának (IM) és dysplasiának megítélése mellett a mirigyek atrofiájának megállapítása, valamint eredményeink összevetése az eddigi irodalmi adatokkal.

Módszerek:

A 2008-as tutorial szerinti gyomor-biopsziás protokoll alapján 3 különböző helyről nyert 5db orientált minta (2db a corpus, 2db az antrum és egy az antrum-pylorus határáról, az ún. incisura angularisból) feldolgozása folyamán praktikusági és takarékosági okok miatt az antrumból és corpusból nyert mintákat egy blokkban, az incisurából származó mintát egy másik, különálló blokkba ágyazva, majd hematoxylin-eosin (HE) és Warthin-Starry- (WS)

féle ezüstözéssel dolgoztuk fel (HP infekció irányában). 110db OLGA szerint nyert és ugyanennyi kontroll gyomor biopsiás mintához (többnyire egy lokalizáció, melynek mintegy 75%-a antrumtól származott) tartozó leleteket 2011 januártól - júniusig tartó időszakot felölelve elemeztünk.

Eredmények:

HP jelölődés Intestinalis met.

OLGA szerinti mintavétel 23,63% (26/110 eset) 29,09%(32/110 eset)

Hagyományos mintavétel 13,6% (15/110 eset) 15,45 % (17/110 eset)

HP-t 73%-ában mindhárom lokalizációban láttunk. Az IM az esetek több, mint 70%-ban az antrumra és incisura angularisra lokalizálódott. Az IM-val rendelkező esetek nagyobb része (62,5%) mellett HP fertőzöttség nem volt kimutatható, mely jelenséget a kontroll csoportban még hangsúlyosabban megfigyelhettük. A HP infekció melletti különböző fokú chronicus és főként acut gyulladásos (aktivitási) jel megjelenése szokványos megfigyelés, mely mindkét csoportban látható volt.

OLGA szerinti stádium megoszlás

0.std I.std

50% (55/110 eset) 36,36%(40/110)

II.std III.std

9% (10/110) 4,54% (5/110)

IV.std

-

Következtetés:

Összevetve az OLGA szerint vett mintákat a kontroll csoportból nyert adatokkal, megállapíthatjuk, arányaiban majdnem kétszeres többséget mutatnak az OLGA szerint vett minták HP+ és IM-t tartalmazó esetei, mely az 5 biopsiás fragmentum nagyobb információ tartalmának köszönhető, az egy biopatummal szemben. További konklúzió az is, hogy mindkét csoportban egyfajta fordított arányosságban látható az IM és HP+ viszonya, mely a Helicobacter természetét magyarázza, nevezetesen, hogy a baktérium által létrehozott savas közeg után kialakuló IM már nem jelent optimalis mikroklímát, ezáltal a HP „eradikálja” saját magát az IM területéből. Az intestinalis metaplasia eseteinkben az antrumban és - kialakulásának első helyeként számon tartott- incisura angularisban volt megfigyelhető. A „HP fertőzés -> atrofiás gastritis -> intestinalis metaplasia -> dysplasia, (majd gyomorrák)”-szekvencia kialakulása már 110 esetszámnál is megfigyelhető összefüggéseket mutat a lokalizáció függvényében.

Összességében adataink congruensek a nemzetközi irodalomban megjelent adatokkal, egyúttal a módszer sebezhetőségére is felhívják a figyelmet. Tapasztalataink szerint az OLGA szerint vett minták HP fertőzöttsége, továbbá az IM és dysplasia objektíven megítélhető volt, a mirigyek atrofiájának megállapítása azonban pl.: orientálódási, feldolgozási nehézségek vagy interobszerver különbségek miatt korlátokba ütközött, egyúttal előtérbe helyezte az újabb és objektívebbnek bizonyuló módszert (OLGIM - Operative Link on Gastric Intestinal Metaplasia), mely az intestinalis metaplasia meglétének és súlyosságának felmérését preferálja, tekintve, hogy a metaplasia jelenléte szoros összefüggésben van dysplasiás góccal megjelenésével, a gyomorrák kockázatának növekedésével. Az orientációs problémák leküzdésére a jövőben e célra kialakított speciális beágyazó kapszulát fogunk alkalmazni.

Modulált elektro-hipertermia által okozott sejtpusztulás vastagbél adenokarcinoma xenograft modellben

Meggyesházi N.1, Andócs G.2 Balogh L.3, Krenács T.1 1I sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest 2Gyógyszertani és Méregtani Tanszék, Állatorvostudományi Kar, Szent István Egyetem Budapest 3 Országos "Frédéric Joliot-Curie" Sugárbiológiai és Sugáregészségügyi Kutató Intézet Budapest

Bevezetés - A kapacitíven kicsatolt modulált rádiófrekvenciás elektromágneses tér (elektro-hipertermia; mEHT) alkalmas daganatok alacsony energia sűrűségű nem-invazív károsítására. Az elektromágneses tér szelektíven feldúsul a daganatban, de a sejtmembránon - elektromos szigetelőképesége miatt- nem hatol át, így feltehetőleg a sejt felszíni membránreceptorokon fejt ki hatását. Vizsgálataink során a mEHT hatásmechanizmusát tanulmányozzuk daganat xenograft modellben.

Módszer - HT29 humán vastagbélrák sejtvonalat injektáltunk Balb/c (nu/nu) „nude” egerek mindkét combtájékának bőre alá. Az így kapott ~1,5 cm átmérőjű xenograftokat egyszer 30 percig kezeltük (LabEHY, Oncotherm Ltd, Páty). A kezelést követően 0, 1, 4, 8, 14, 24, 48, 72, 120, 168, 216 órával minden időpontban 3-3 állatot, valamint 5 kezeletlen kontrollt áldoztunk fel. A mintákat hisztomorfológiai, immunhisztokémiai és TUNEL (Terminal transferase dUTP Nick End Labeling) analízisnek vetettük alá szöveti multiblokkon (TMA) és teljes tumor keresztmetszeteken. Az eredményeinket digitális metszeteken (3DHISTECH, Budapest) automatizált mérésekkel értékeltük ki.

Eredmények - A modulált rádiófrekvenciás elektromágneses tér szelektív és progresszív tumor pusztítást eredményezett a daganat centrumában. A kezelés után 4-14 órával a tumor perifériás régiójában caspase-3 pozitív gyulladásos és tumor sejtek jelentek meg. A tumor centrális részében a sejtmagok zsugorodása, apoptotikus testek, valamint a DNS fragmentációt jelző TUNEL pozitivitás jelentkezett. 48 óra után szignifikánsan több TUNEL pozitív sejtet mutattunk ki a kezelt oldalon, mint a kezeletlenen. 72 óra után masszívan mieloperoxidáz (MPO) pozitív leukocyták (neutofilek és monociták) jelentek meg az élő és a pusztuló daganat határán. Az leukocita infiltrációs gyűrű ugyancsak caspase-3 és TUNEL pozitív apoptotikus jelleget mutatott. A MPO pozitív gyűrűt kívülről határoló nekrotikus terület a leukociták szerepére utalhat mind daganat kéro károsításában mind annak eltávolításában.

Következtetés - A fentiek alapján az elektrohipertermia a HT29 vastagbél adenokarcinoma xenograf masszív elhalását okozza, melyért elsősorban a programozott sejthalál és a következményes akut gyulladás tehető felelőssé.

Pseudomembranous colitis járvány a boncteremben

1Micsik Tamás, 1Tímár Botond, 1Fónyad László, 2Princz Gyula, 1Csernus Balázs, 1,2Csomor Judit
1I számú Patológia és Kísérleti Rákkutató Intézet Semmelweis Egyetem,

Célkitűzések: A pseudomembranous colitis (PMC) a hosszan tartó antibiotikus kezelés súlyos szövődménye. A tartós és váltott antibiotikum kezelés a normál baktériumflóra összetételét megváltoztatva lehetőséget teremt a patogén Clostridium difficile (CD) felszaporodására. A toxintermelő törzsek súlyos, életveszélyes, de célzott antibiotikum kezeléssel általában gyógyítható hasmenést okoznak. A közelmúltban a nyugati államokból az agresszívebb és toxin túltermelő 027-es ribotípusú CD-fertőzéssel kapcsolatban emelkedett mortalitási rátáról számoltak be.

Módszerek: 2011 elejétől a Szt. László kórház infektológiai osztályán megfigyelésünk szerint az összes halálestet közel 20%-át okozta a teljes vastagbélhuzamot érintő PMC-fertőzés. Ezen elhunytak klinikai, mikrobiológiai és kórbonctani adatait tekintettük át a PMC-járvány karakterizálása érdekében.

Eredmények: Adataink a nyugati államokban is észlelt agresszívabb CD-törzs megjelenését támasztják alá. Kiemelendő, hogy a PMC-ben elhunyt betegek nem mindegyike szenvedett súlyos (pl. haematoonkológiai) betegségben. A betegek szignifikáns része területen szerezte a fertőzést és anamnézisükben korábbi antibiotikus terápia nem szerepelt. Új jelenség volt, hogy a betegek kezdetben jól reagáltak Vancomycin kezelésre, de a Vancomycin elhagyása után a betegség gyakran visszatért.

Következtetés: Megállapíthattuk, hogy a 027-es ribotípusú CD fertőzés asszociált PMC járványszerű megbetegedésként érte el kórházunkat és számos esetben okozott fatális kimenetelű fertőzést olyan betegekben is, akik anamnézisében nem szerepelt onkológiai vagy antibiotikus kezelés. Több esetben súlyos betegségben nem szenvedő, idősebb betegek fertőzése nem nosocomiális, területen szerzett fertőzés volt. Nem nosocomiális fertőzésként elsősorban az idős, közösségben élő (szociális otthon) populáció veszélyeztetett. A betegség megjelenése nem infektológiai profilú kórházakban is számítani lehet.

Primer központi idegrendszeri t-sejtes lymphoma - esetbemutató

Miltényi Zsófia (1), Méhes Gábor (2), Berényi Ervin (3), Illés Árpád (1), Molnár Péter (2) DEOEC, Belgyógyászati Intézet, III. sz. Belgyógyászati Klinika (1), DEOEC Patológiai Intézet (2), DEOEC Orvosi Laboratóriumi és Képző Diagnosztikai Tanszék (3)

A primer központi idegrendszeri lymphomák döntő többsége B sejtes eredetű, kevesebb, mint 5 %-ban igazolható T sejtes eredet. Ritkasága miatt jelentős diagnosztikai nehézségeket okoz, mely miatt a társszakmák közötti folyamatos konzultáció nélkülözhetetlen.

Hetvenhárom éves férfibetegünknek 2010 márciusában kezdődött kivizsgálása magatartásváltozás, meglassultság miatt. Az elvégzett koponya CT és MRI vizsgálat bifrontális pillangó tumort igazolt, emiatt szteroid kezelés indult, majd állapota javulását követően stereotaxias mintavétel történt, melynek szövettani vizsgálata során kis, kék, kereksejteket igazoltak, melyek sokszor éles határ nélkül a neuropilbe terjedtek. A lymphoid markerekkel bizarr módon reagáló sejtek egy része T sejt-, más részük B-sejt immunfenotípusú volt, T-sejtes dominanciával, minimális a proliferatív aktivitással. Felmerült indolens lymphoma, primer központi idegrendszeri T sejtes lymphoma lehetősége is. T sejt receptor génátrendező vizsgálata során poliklonális génátrendeződés mellett monoklonális, monoallélikus génátrendeződés is észlelhető volt, a liquorban a sejtek mintegy negyede CD45 pozitív volt, melyek fele kizárólag T lymphocytá volt. PET/CT vizsgálat egyéb régióban kóros nyirokcsomókat nem igazolt. 2010 júniusban kontroll MRI vizsgálat a folyamat progresszióját igazolta, így tekintettel általános állapotára, kísérőbetegségeire 2 g/m² dózisban high-dose methotrexat kezelést indítottunk. 2010 októberében 6 ciklus kezelést követően jelentős klinikai javulás volt látható, kontroll koponya MRI az alapbetegsége utaló eltérést nem igazolt. 2011 áprilisában az alapbetegség relapsusa miatt teljes agyi besugárzás történt, melyet követően remisszióban van. Esetünket ritkasága és kezelési sikere miatt tartjuk bemutatásra érdemesnek.

Malignant infantile granular cell tumor. The youngest patient so far reported with successful treatment

Péter Molnár, Flóra Kiss, István Szegedi, Ervin Berényi (University of Debrecen, MHSC), Bernd W. Scheithauer (Mayo Clinic and Foundation, Rochester, MN, USA)

Introduction: It is now well established that granular cell tumors (GCTs) are neoplastic. The first electron microscopic study showed that "Abrikossoff's tumors" are schwannian in nature. They may occur in a wide variety of locations and the exact criteria of malignancy are still being debated.

Case report: We discuss the case of a granular cell tumor presenting as a left suprasternal skin discoloration in a 14-month-old girl. She had been born with a peculiar facial asymmetry of heretofore obscure origin. The first biopsy diagnosis was "benign granular cell schwannoma". The tumor recurred: revision of the histopathology confirmed malignancy and showed that the surgical margins had been infiltrated. After the second recurrence MRI revealed ipsilateral submandibular, maxillary and supraclavicular metastases, hence chemotherapy was started. Three cycles of chemotherapy (Vincristine and Actinomycin D; CWS96LR protocol) prior to and one after the third surgery seem to have eradicated the disease. Metastases which had been identified on MRI scans have also disappeared. All surgical specimens contained infiltrative tumor comprised of extensively granular (PAS+), large, moderately pleomorphic cells. As the disease progressed atypia and hyperchromasia increased. The second biopsy showed necrosis and increased mitotic activity prior to therapy. The tumor cells were positive with S-100 antibody and were intensely decorated by CD68, NSE, and vimentin. The p53 LI was over 50%. CD57, cytokeratin and SMA reactions were negative. EM confirmed classical granular cell tumor. The patient is five year old and is free of disease. Meanwhile her mother developed AML and died last year.

Conclusions: Malignant GCTs do occur in very young infants. Diagnosis may be difficult and EM might be of significant help. The chemotherapy used in this case seems to have worked. The histopathology of the lesion during its "evolution" is presented with differential diagnostics and review of the literature. Criteria of malignancy are discussed.

Neoadjuváns kezelés hatása primaer központi idegrendszeri lymphoma (PCNSL) pathologiai megjelenésére: „PCNSL Without PCNSL”

med/Habil. Prof. Dr. Molnár Péter, Debreceni Egyetem, OEC, Pathologiai Intézet

Célkitűzés: Az előadás a primaer CNS lymphomák neoadjuváns corticosteroid kezelése kapcsán kialakuló, sokszor diagnosztikus nehézséget okozó morphologiai elváltozásokat taglalja konkrét esetbemutatás kapcsán.

Anyagok és módszerek: B és T sejtes PCNSL eseteket gyűjtöttem össze, melyek szöveti képe demonstrálja a neoadjuváns corticosteroid kezelés hatását. Két saját eset kapcsán nyert tapasztalataimat az irodalmi megfigyelésekkel összehasonlítva ismertetem.

Eredmények: A PCNSL a gliális daganatokhoz hasonlóan intracranialis (ic) térfoglaló folyamat képében jelentkezhet. Előfordul, hogy az életet veszélyeztető ic nyomásfokozódás miatt a beteg corticosteroid kezelésben részesül, mielőtt lehetőség lenne szövettani mintavételre. A corticosteroidok lymphomasejt-toxicitása miatt a kezelés a daganat gyors regressziójához vezethet (innen származik a „szellemtumor = ghost tumor”) elnevezés. Ennek következtében a mintavétel sokszor nem reprezentatív, a biopsia néhány apoptoticus lymphomasejtet és reaktív elemeket tartalmaz. A neuroradiológusok a jelenséget „vanishing lymphoma” diagnosissal illetik. A vélemény kialakítását nehezíti, hogy a regresszió mellett

jelentős reaktív sejtproliferáció (microglia, T lymphocytá, macrophag, astrocyta) lehet jelen. A jelenség elkülönítő kórisméje szempontjából szóba jöhetnek más kórképek is: demyelinatio, sarcoidosis, infarctus (radiológiailag) metastaticus carcinoma is. Következtetés: Ha a klinikai és képalkotó vizsgálatok alapján felmerül PCNSL gyanúja, akkor a biopsia vételét megelőzően - ha csak lehet - el kell kerülni a corticosteroid kezelést.

NMDA receptor ellenes antitest indukálta encephalitis

med/Habil. Prof. Dr. Molnár Péter, Debreceni Egyetem, OEC, Pathologiai Intézet

Célkitűzés: Az N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) ellen termelődő antitestek okozta encephalitis morphologiai sajátosságainak bemutatása.

Anyagok, módszerek: 1 tisztázatlan aetiológiájú, psyches és mozgászavarokkal küszködő betegből származó biopsiát vizsgáltam. Az NMDAR antitest encephalitis diagnózisát laboratóriumi teszt eredménye is alátámasztotta.

Megfigyelések: A klasszikus limbicus encephalitis, ill. paraneoplasticus encephalitis által okozott elváltozások morphologiai jellegzetességei csak részlegesen ismertek. Az NMDAR antitest indukálta encephalitisről még kevesebb adat áll rendelkezésre és ezek a minták a betegség késői fázisára vonatkoztathatók. Saját esetünkben enyhe, gócos, kevert lymphocytar (B és T sejtek) gyulladás mellett több - önmagukban nem pathognomikus - idegsejt elváltozást is megfigyeltünk. Elsőként észleltük, hogy ebben a kórképben a neuronokban tau negatív granulovacuolaris degeneratio alakul ki. A kórsime felállítását követően alkalmazott célzott kezelés hatására a beteg folytatta és befejezte egyetemi tanulmányait, jelenleg is tünetmentes.

Következtetés: az autoimmun encephalitisek között viszonylag ritka forma az NMDAR antitest indukálta forma. A klinikai kép félrevezető lehet, ezért a kórkép ismerete fontos. A laboratóriumi teszt hozzáférhető, de drága. A morphologiai kép nem pathognomikus, de segít a helyes kórsime felállításában. Esetünk az első, melyben granulovacuolaris degeneratio alakult ki. Magyarországon eddig hasonló eset pathologiai leírását nem ismertették.

Lágyrésztumorok aspirációs cytológiai vizsgálatának szerepe a preoperatív diagnosztikában

Moskovszky Linda, Szurián Kinga, Szendrői Miklós, Kiss János, Antal Imre, Perlaky Tamás, Sági Zoltán (Simmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet és Ortopédiai Klinika)

Célkitűzések

A SE I. Patológiai Intézetében 2007 óta folyik a lágyrésztumoros betegek aspirációs cytológiai vizsgálata. Az elmúlt 4 év (2007-2010) során vett cytológiai minták eredményeit számba véve célul tűztük ki a vizsgálat hatékonyságának felmérését.

Módszer

A cytológiai diagnózisokat alapvetően „benignus”, „malignus”, „bizonytalan malignitású” megjelöléssel adjuk ki, mely kategóriák mellett - sok esetben a rendelkezésre álló immun- és molekuláris diagnosztikai módszerekkel - igyekszünk konkrét diagnózisokat is megjelölni. Az így kiadott leleteket hasonlítottuk össze a későbbi, definitív műtét utáni szövettannal.

Eredmények

A 254 esetben történt lágyrész-aspirációs cytológiai vizsgálat 154 benignus, 77 malignus és 23

bizonytalan malignitású entitást mutatott, melyből összesen 89 esetben (35%) tudtunk konkrét diagnózist mondani. Sampling error 8 elváltozásnál történt, míg egy esetben kaptunk fals negatív eredményt (Neopl.Ben. vs Myxoiflammatorikus fibroblastos sarcoma grade I). FISH vizsgálattal 13 malignus tumor esetében tudtunk konkrét diagnózist adni cytológiával.

Következtetés

Az intézet immun- és molekuláris diagnosztikai háttérével magas szenzitivitással és specificitással tudunk az aspirációs cytológia révén hozzájárulni a legmegfelelőbb preoperatív terápiás tervezéshez, ami malignus esetekben akár preoperatív kemo illetve radioterápiát is jelenthet.

FISH a TMA-n

Nagy Anita és Sükösd Farkas SZTE Pathologiai Intézet

Bevezetés

Nagyszámú szöveti mintán, költség hatékonyan, tissue micro array (TMA) technikával végezhetünk immunhisztokémiai és in situ hibridizációs vizsgálatokat.

A fluorescens jelölés jelenti a legérzékenyebb in situ hibridizációs eljárást, és egyben a többes jelölések legmegbízhatóbb módszere is. Azonban a sötétlátóteres kiértékelés nehezebben kivitelezhető a tévesztés nagyobb lehetősége, a szabad szemmel nem követhető technika miatt, mint a hagyományos kromogranin festésnél használt fénymikroszkópos elemzés. A minták egyértelmű azonosítását érdekében a szöveti chip jelölését és számítógépes identifikálást vezettünk be.

Anyag és módszer

24 húgyhólyag valamint 112 emlő mintából készítettünk a Histopathológia Kft. által szabadalmaztatott és gyártott tissue microarray készülékkel TMA chipet. Ezeket Vysis Her2/TOP2A/cen17 valamint Cytocell IgH/FGFR3 FISH próbákkal végeztünk in situ hibridizációt a gyári leírás szerint, metszetenként kétszer. A kiértékelést ZEISS Axioimager Z2 készülékkel, AxioVision rel 4.8 program és annak Mark and Find moduljával végeztük.

Eredmények

A mikro array-n képviselt 136 mintából 117 (86%) esetben kaptunk értékelhető eredményt együttesen a két vizsgálati sort követően. Az ismétlésre a minták különböző emésztési paraméterei, valamint a minta részleges vagy egészében való elvesztése miatt volt szükség.

Megbeszélés

A tissue microarray technika alkalmazáskor különös jelentősége van a szimmetrikus elhelyezkedésű szöveti „spotok” pozicionálásának, ami a vízfürdőre történő terítés vagy az arról felvétel során el- illetve megfordulhat, a minta összekeveredését eredményezve. A FISH eljárás során további nehézséget jelent, hogy az emésztési lépést követően már nem láthatóak a minták a tárgylemezen ezért az egyes spotok azonosítása és leolvasása a sötét látóteres mikroszkópos vizsgálatkor elcsúszhat. A lehetséges hibák kiküszöbölésére az alábbi eljárást használtuk:

1. Véletlenszerűen, de természetesen a minta térképén jelölve, üres helyet hagyunk a TMA blokkban, mintegy asszimmetrizálva azt. Ez mind a terítés, mind a sötét látóteres vizsgálat során egyértelműen azonosította a metszet pozícióját.
2. Az emésztés kontrolálása (DÁPI háttérfestés mellett a szöveti-citológiai struktúra ellenőrzése) során a Mark and Find rendszerrel felvettük minden egyes spot pozícióját és azonosítóját, valamint le is fotóztuk azt. A hibridizációt és a referencia pont megadását követően a rendszer egyértelműen azonosította, és állította a látómezőbe a kívánt területet. A fotók segítségével a két vizsgálati sor spotjai is összevethetőek voltak, lehetőséget biztosítva a

reprezentatívabb metszet kiválasztására.

A költséghatékonyságot bizonyítja, hogy a TMA-n kivitelezett FISH 86%-os sikeresség és egyszeri ismétlés mellett is a vizsgálatok kb. negyednyi ráfordítással voltak kivitelezhetőek, mint a hagyományos módszerrel.

Munkánk eredményét egy közleményben és egy előadásban használták fel.

A lépet érintő két ritka elváltozás esetének ismertetése.

Nagy Viktor (Honvédkórház), Turi Annamária (Honvédkórház), Szabolcsi István (Honvédkórház), Krenács László (SzTE), Szelei Nóra (Honvédkórház), Bartók Katalin (Honvédkórház)

Célkitűzések:

Osztályunkon idén rövid időn belül két, klinikailag megtévesztő, ritka lépelváltozást találtunk.

Módszerek:

Az első esetben CT vizsgálattal véletlenül felfedezett subcut subcapsularis haematoma miatt történt lépeltávolítás. A másik esetben a splenectomiát a lépben hosszú ideje növekvő tumor és annak ruptura veszélye miatt végezték el. A megelőző aspirációs cytologiai vizsgálat malignitást nem bizonyított.

Eredmények:

A szövettani vizsgálat kissé zsírosan degenerálódott, de megtartott szerkezetű májszövetet igazolt a CT vizsgálattal subcapsularis haematomának véleményezett területen. Retrospektív vizsgálattal felmerül fejlődési rendellenesség lehetősége, vagy a bal májleány részletének összetapadása a léppel, korábbi gyulladásos folyamat következtében. A másik lézió hisztológiai vizsgálattal granulomatosus inflammatoricus pseudotumornak bizonyult.

Következtetések:

A radiológiai kép egyik esetben sem specifikus, így elkülönítésük más daganatszerű állapotoktól nehéz. Az eseteket azok ritkasága és diagnosztikai nehézsége miatt mutatjuk be.

Az ultrahang vezérelt vékonytű aspiráció jelentősége a vesében elhelyezkedő térfoglaló folyamatok esetében.

Dr. Nagy Zsolt, Dr. Pócza Károly, Prof. Dr. Magyar Éva
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Pathológiai Osztály

Bevezetés: A retrospektív vizsgálat 2000 és 2010 között az Uzsoki utcai Kórházban észlelt vesetumorokat dolgozza fel. Az elváltozásokat ultrahang vezérelt aspirációs cytológiával diagnosztizáltuk, ezt követően szövettani vizsgálattal ellenőriztük az eredményt.

Vizsgálat tárgya és módja: Célunk az ultrahang vezérelt aspirációs cytológia megbízhatóságának bizonyítása a vesében található különböző benignus és malignus lézók elkülönítésében.

40 eset klinikopatológiai vizsgálata történt. A nemek szerinti megoszlás: 22 férfi és 18 nő akik átlag életkora 52.5 év volt. A szűrást 3 esetben kellett megismételni. Az aspirációt 20-22G-s vastagságú tűvel végeztük, a betegek előzetes klinikai kivizsgálása után.

Megbeszélés: A cytológiai diagnózisok jelentős többségében malignus léziókat diagnosztizáltunk, nevezetesen 28 esetben (65 %-ban), benignus elváltozást 13 esetben (31 %-

ban) és 2 esetben (4 %-ban) sejtiszegény volt a minta. A 28 malignus lézióból 25-öt vesesejtes carcinomának, hármat pedig metasztázisnak vélelmeztünk. A benignus elváltozásokból hat angiomyolipomát, négy oncocytomát, és egy-egy adenomát, angiomát, valamint benignus cystát diagnosztizáltunk. Vizsgálataink szenzitivitása 82.5%-osnak, a specificitása 100%-osnak bizonyult, ez nemzetközileg elfogadott (szenzitivitás (79-92%) és specificitás (92-99%) értékeknek felel meg.

Összefoglalás: Az ultrahang vezérelt aspirációs vizsgálat olcsó, gyors, kevésbé invazív és pontos diagnosztikai módszer a vesében észlelt térfoglaló folyamatok diagnosztizálásában.

A tüdőcitológia jelentősége a tüdődaganatok neoadjuváns kezelésének tervezésében

Dr. Pápay Judit, Semmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest

Céltűzések: A tüdőrák világszerte élen áll az újonnan felismert malignus daganatok és a rák okozta halálokok között. A betegség diagnózisának felállítása pillanatában a betegek közel 80 százalékában a daganat előrehaladott stádiuma miatt műtéti megoldás nem tervezhető, ami különösen rontja a betegek túlélési esélyét.

A tüdődaganatok egyes típusainak előfordulási aránya az elmúlt évtizedben változott: a korábban viszonylag ritka adenocarcinoma számos országban vezető szerepet kapott, s többek között éppen ebben a carcinoma típusban váltak ismertté olyan molekuláris szintű elváltozások, amelyek támadási pontjai lehetnek a molekulárisan célzott terápiának.

Módszerek: A citológiai mintavétel különösen fontos szerepet játszik a tüdőrákok diagnosztikájában, szoros együttműködést tételezve fel a klinikusok és a citológus-patológus között.

Eredmények: Az egyes mintavételi módszerek - bronchoscopos kefecitológia, transthoracalis FNAB, transbronchialis punctio - eltérő diagnosztikus értéke más és más adattal szolgálhat az elváltozásról, annak például elsődleges vagy áttéti jellegéről, a progresszió mértékéről.

A citológiai minták értékelésében törekedni kell a lehetőség adta szövettani osztályozásra, amely ma már – ha mód van rá - több kell, hogy legyen a kissejtes – nem-kissejtes carcinoma meghatározásánál. A különböző mintavételi technikák más és más módot adnak a morfológiai értékelésre, és lehetővé tehetik a kiegészítő vizsgálatok, így az immuncitokémiai reakciók elvégzését is, szolgálva ezzel a kezelés, adott esetben a molekulárisan célzott terápia megtervezését is.

Következtetés: Az előadás az egyes módszerek és az általuk nyert citológiai anyagok értékelhetőségét, differenciál diagnosztikai problémáit törekszik összefoglalni, különös tekintettel az erre alapozható terápia tervezésére.

Epstein Barr Vírus (EBV) kimutatás paraffinos metszetből ISH- és IHC módszerekkel

Pék Zsuzsanna, Szilágyi Imréné, Kneif Józsefné PTE-ÁOK Patológiai Intézet, Pécs

Az Epstein Barr Vírus (EBV) a Humán Herpes Vírusok családjába tartozó DNS vírus (HHV4), mely a nyál útján fertőz, és abban szaporodik, majd megtámadja elsősorban a B-limfocitákat, ahol is látenszen perzisztál és csak a megfelelő alkalomra vár, hogy aktiválódhasson.

Világszerte nagyon elterjedt, átlagosan a magyar népességnek is mintegy 70-95%-a gyermek- illetve fiatalokban megfertőződik („csókolódzási betegség” → mononukleózis). Ez az egyik

elsőként felfedezett, vírus melyről kiderült, hogy daganatképződés keltésére képes (pl. Burkitt limfoma, nazofaringeális carcinoma...).

Intézetünkben kétféle kimutatási módszert alkalmazunk formalin fixált, paraffinos metszeteken: az in situ hibridizációt (ISH) és az immunhisztokémiai eljárást (IHC).

Célunk e két módszer technikájának bemutatása, előnyeinek illetve hátrányainak ismertetése. ISH-val lehetővé válik az EBV jelenlétének RNS szinten való megjelenítése (EBER), illetve IHC-vel reaktiválódást követő látens szakaszban az immunválasz során megjelenő membrán fehérje kimutatása (LMP1).

A syndecan-1 és -2 funkcionális kapcsolata a HT1080 fibroszarkóma sejtvonal növekedésében és migrációjában

Péterfia Bálint 1, Szabadkai Krisztina 1, Füle Tibor 1, Baghy Kornélia 1, Dobos Katalin 1, Fullár Alexandra 1, Fang Zong 2, Dobra Katalin 2, Jeney András 1, Paku Sándor 1, Kovalszky Ilona 1

1 1. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest 2
Department of Laboratory Medicine, Division of Pathology, Karolinska Institutet, SE-141 86 Huddinge, Stockholm, Sweden

BEVEZETÉS: A transzmembrán heparánszulfát proteoglikánok leggyakoribb képviselői a syndecan-ok. Mind a négy családtagról ismert, hogy befolyásolja az egyedfejlődést illetve a malignus sejtek viselkedését, azonban ennek módja már a sejt- illetve a tumor típusán múlik. Irodalmi adatok szerint a syndecan-2 és -4 az aktin sejtvázas szervezésében, a syndecan-1 és -4 a sejt migrációban képes egymással funkcionálisan együttműködni, azaz kooperálni. A syndecan-1 fokozza a HT1080 fibroszarkóma sejtek invazivitását (Péterfia et al., 2006) csakúgy, mint a syndecan-2 (Park et al., 2005).

CÉLKITŰZÉS: Jelen munkában a syndecan-1 és -2 funkcionális együttműködésének lehetőségét vizsgáltuk a HT1080 sejt malignitásában.

MÓDSZEREK: A syndecan-1 és -2 molekula kooperációjának vizsgálatához a két fehérjét HT1080 sejtben expressziós vektorokkal túltermeltettük, illetve syndecan -1 és -2 mikro-RNS kódoló plazmidkonstrukciókkal a fehérjék termelését gátoltuk. Ezt követően a stabil transzfektánsok növekedését és kemotaxisát vizsgáltuk.

EREDMÉNYEK: A syndecan-1 fokozott termelése a sejtek intenzívebb növekedéséhez és migrációjához vezetett, továbbá fokozódott a syndecan-2 fehérje mennyisége is. Syndecan-2 expressziós vektor transzfekciójával szintén fokozódott a sejtek szaporodása és migrációja. Amennyiben a syndecan-1 fehérje mennyiségét csökkentettük, a sejtek viselkedése a kontrolhoz képest nem változott, a syndecan-2 géncsendesítése viszont a sejtek proliferációjának és migrációjának csökkenését idézte elő. Ez arra utal, hogy a két proteoglikán között funkcionális kapcsolat áll fenn, és a syndecan-1 hatása a syndecan-2-n keresztül jut érvényre. Ezt további kettős transzfekciós kísérletek is alátámasztották.

KÖVETKEZTETÉSEK: Eredményeink arra utalnak, hogy a syndecan-1 a syndecan-2 befolyásolásával fokozza a HT1080 fibroszarkóma sejtek malignitását. További kísérleteinkkel azt szeretnénk vizsgálni, hogy az egyes syndecanok ellentmondásos biológiai hatása magyarázható-e azzal, hogy a syndecan családtagok egymással kooperálnak.

Nyirokcsomó-áttét negatív és távoli áttét pozitív colorectális daganatok génexpressziós vizsgálata

Pócza Péter, I. sz Patológiai és Kísérletes Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem

Az elmúlt évtizedek egyik fontos kutatási területévé váltak a colorectalis daganatokkal foglalkozó vizsgálatok. Ennek oka, hogy a vastag- és végbélrák ma is az egészségügy egyik legsúlyosabb megoldatlan problémája, világszerte a harmadik leggyakrabban előforduló rosszindulatú megbetegedés és a negyedik leggyakoribb daganatos halálok. A colorectalis daganatok tekintetében az európai országok között hazánk nők esetében az első helyet, a férfiaknál a második helyet foglalja el.

Kutatásunk során 6-6 azonos korú és nemű, de nyirokcsomó-metasztázis negatív és a vizsgálat időpontjában már távoli áttéttel rendelkező két betegcsoport megfelelő minőségű teljes RNS-izolátumából kétszínű, 44k Agilent expressziós microarray-vizsgálatot terveztünk (tumoros szövet vs. saját tumormentes, távoli nyálkahártya). Az expressziós változásokat a GeneSpring és az Ingenuity Pathway Analysis programok segítségével értékeltük. A kapott eredményeket összesen 48 beteg mintáján valós idejű PCR segítségével validáltuk, illetve fehérje-szinten Western-blot és immunhisztokémiai módszerekkel igazoltuk a kapott expressziós változásokat.

A nyirokcsomó-metasztázis negatív csoportot több és nagyobb mértékű kemokin, citokin és extracelluláris mátrixot bontó enzim expressziója jellemezte, míg a távoli áttéttel rendelkező csoportban az adhéziós molekulák, citoskeletális elemek és a transzportfehérjék expressziója dominált. Az útvonalelemzés során többek között azt találtuk, hogy a csökkent IGF-1 expresszió csökkent MDR-1/P-gp expresszióval jár együtt, amely a MAPK-kaszkádon keresztül szabályozódik. A szöveteken történt vizsgálat után eredményeinket három sejtvonalon is bizonyítottuk: az IGF-1 adását követően nőtt az MDR-1/P-gp expressziója a MAPK-3 útvonalon keresztül.

Kórokozók kimutatása szövettani technikával

Polgár Zoltánné, SE I. sz. Patológiai Intézet, Budapest

A természetben, így az emberi szervezetben is igen nagy számban fordulnak elő szemmel nem látható parányi élőlények, mikroorganizmusok. Ezek nagy része nem okoz betegséget, sőt hasznos a szervezet számára. Számos mikroorganizmus azonban betegségeket, esetleg fertőző betegségeket okoznak.

Ezek lehetnek baktériumok, gombák, vírusok. A cél a kórokozók kimutatása és azonosítása. A szövettani technikában a kórokozók jelenlétét speciális festések alkalmazásával, immunhisztokémiai módszerrel, speciális esetben (vírusok) elektronmikroszkópos technikával igazolhatjuk.

A DNS hibajavító enzimek immunhisztokémiai kimutatása

Pór Ágnes, Török Miklós, Kovács Ilona

Kenézy Kórház Nonprofit Kft., Patológia Osztály, Debrecen

A DNS hibajavító enzimek mutáció hatására bekövetkező elvesztésének törvényszerű következménye a mikroszatellita instabilitás (MSI), mely vastagbélrákban az esetek 12-17%-

ában figyelhető meg. A vastagbélrákos betegek terápiája és prognózisa szempontjából kiemelkedő jelentőségű többek között a DNS hibajavító enzimek expressziójának vizsgálata, hiszen MSI vastagbél tumorok esetén jobb a beteg prognózisa, illetve kevésbé reagál 5-fluorouracil alapú kemoterápiára. Célunk az, hogy megosszuk tapasztalatainkat az osztályunkon rutinszerűen alkalmazott MLH1 és MSH2 DNS hibajavító enzimek immunhisztokémiai kimutatásának optimalizálásával kapcsolatban.

Eredményeink alapján úgy tűnik, hogy a kevésbé fixált vastagbél szöveten az MLH1 és MSH2 fehérjék kimutatásának körülményei különös figyelmet érdemelnek, de felmerül annak a lehetősége is, hogy az értékelhetőbb eredmények elérése érdekében a műtéti helyett a biopsziás mintából történjen a DNS repair enzimek detektálása.

Primer diffúz nagy B sejtcsont-lymphomák prognosztikai tényezőinek vizsgálata

Rajnai Hajnalka, Csomor Judit, Tímár Botond, Matolcsy András, Szepesi Ágota
Simmelweis Egyetem, I. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Bevezetés: A primer csont-lymphoma (PBL) ritka betegség, az extranodalis lymphomák kevesebb, mint 5%-át teszi ki. Az esetek több mint 80%-a szövettanilag diffúz nagy B sejtcsont-lymphomának (DLBCL) felel meg. A prognózis kedvező, a túlélést befolyásoló legfontosabb tényezők az életkor és a betegség stádiuma. A germinatív centrum (GCB) és az aktivált B sejtcsont (ABC) eredet a nodalis lymphomák esetében eltérő prognózist mutat, míg PBL esetében az eddigi vizsgálatok nem találtak összefüggést a túléléssel. A nodalis lymphomák esetében a tumorsejtek mikro környezetéhez tartozó adaptív és a veleszületett immunvédekezés sejtjei fontos prognosztikai tényezőnek bizonyultak.

Célkitűzés: A SE Ortopédiai Klinikán, a II. Gyermekek Klinikán, valamint a Leiden Egyetem Patológiai Osztályán diagnosztizált 43 primer csont DLBCL-klinikopatológiai elemzése, a sejteredet és a mikro környezet összetételének hatása a betegség kimenetelére.

Módszerek: Immunhisztokémiai vizsgálatokat szöveti multiblokk technológia (TMA) felhasználásával végeztünk, a metszeteket digitalizáltuk. Megállapítottuk a tumorsejtek sejteredetét GCET1 expresszió meghatározással, proliferációs aktivitását, majd vizsgáltuk a mikro környezetben található regulátoros, helper, folliculáris és cytotoxikus T-lymphocyták, NK sejtek, follicularis dendriticus sejtek megoszlását a klinikai adatok függvényében.

Eredmények: Diagnózisukor a betegek 70%-a I stádiumban volt, a tumor leggyakrabban (42%) femur lokalizációban jelentkezett. A kezelés a 65 év alatti 39 betegből 31 esetében komplett remissziót, 2 betegnél parciális remissziót eredményezett, 3 betegnél a betegség progrediált, 3 betegnél nem ismert a terápiás válasz. Recidívát 3 betegnél észleltek. A 65 év alatti, I stádiumú betegek esetében az átlagos túlélés 89%. A GCB eredetű daganatoknál (56%) a terápiás válasz és a betegség kimenetele kedvezőbb volt, mint az ABC tumorok esetében.

Fiatalabb életkorban kifejezettebb T sejtcsont infiltrációt és magasabb regulátoros T sejt arányt találtunk, amely a sejteredet és a betegség kimenetelével nem mutatott összefüggést.

Következtetés: Az irodalmi adatokhoz hasonlóan a PBL eseteink között gyakoribb a GCB eredetű tumor, a betegség alacsony stádium és 65 év alatti életkor esetén jó prognózisú. A betegség kimenetele tekintetében a GCB sejteredet kedvezőbbnek bizonyult. Fiatalabb életkorban intenzívebb T sejtcsont beszűrődést és magasabb regulátoros T sejt arányt észleltünk.

Osztályunkon rutinszerűen műtéti preparátumokon végezzük az MLH1 és MSH2 immunreakciókat. Lehetőségünk volt két különböző gyártó cég MLH1 és MSH2 elleni antitestjének kipróbálására. Tapasztalatunk mindkét cég antitestjeivel szinte ugyanaz volt,

miszerint a reakciók meglehetősen háttérsek, egyenetlenek, nehezen beállíthatóak voltak, és ugyanez jellemezte a p53 reakciót is. Ezek a tulajdonságok a minták alulfixáltságára hívják fel a figyelmet. Ennek kiderítésére az MLH1 és MSH2 reakciókat elvégeztük ugyanazon betegek műtéti preparátumai mellett a biopsziás mintáin is, és eredményeink a fentebb írtakkal ellenkezőnek bizonyultak, biopsziás mintában ugyanis a reakciók egyenetlenek, erősek, jól értékelhetőek voltak. Vizsgálataink alapján mindkét cég mindkét antitestje 9-es pH-jú antigénfeltáró oldatot és 20 perces hőkezelést alkalmazva adott optimális reakciót, de figyelemre méltó, hogy az ettől hosszabb ideig tartó, agresszív feltárás esetén gyakori volt a fals reakciók megjelenése.

A Gleason osztályozás reprodukálhatóságának vizsgálata prostata túbiopsziás mintákban

I. Statisztikai vizsgálat

Dr Bori Rita Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza Kecskemét, Pathologiai osztály, Dr Salamon Ferenc Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest, Pathologiai osztály, Dr Cserni Gábor Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza Kecskemét, Pathologiai osztály

Bevezetés: A Gleason grading rendszer jelenleg a legáltalánosabban elterjedt és a WHO által ajánlott osztályozás prostata carcinoma esetében. Az eredeti Gleason rendszer bevezetése után 45 évvel is a leghasznosabb prognosztikai tényezőnek számít, és alapvető a kezelés megtervezésében.

Célkitűzés: A Gleason osztályozás reprodukálhatóságának felmérése, a pathologusok közötti egyetértés vizsgálata túbiopsziás mintákon.

Módszerek: Kiválasztottunk 37 prostata biopsziás mintát, melyeket 23 pathologus vizsgált meg haematoxylin-eosin festett metszetekben. A minták carcinomás gócot tartalmaztak, kiválasztásuknál arra törekedtünk, hogy a különböző mértékben differenciált daganatok, és egyes jellegzetes mintázatok képviselve legyenek. A vizsgálokat egy adatlap kitöltésére kértük fel, ami a primer, secunder, esetleg tertier grade és a Gleason score-on kívül tartalmazott néhány, a vizsgálo munkahelyére illetve gyakorlatára vonatkozó alapvető információt is. A vizsgálok három kivétellel pathologus szakorvosok voltak.

A Gleason score-okat 4 kategóriába soroltuk. (Gleason score 2-4, 5-6, 7, és 8-10). A vizsgálok közti egyetértés meghatározására kappa statisztikát használtunk, a Landis és Koch által leírt kategóriákat követve: <0,00: elégtelen, 0,00-0,20: kis fokú, 0,21-0,40: elfogadható, 0,41-0,6 mérsékelt, 0,61-0,80: jelentős, és 0,81-1,00: kiváló reprodukálhatóság.

Eredmények: A 23 vizsgálo által meghatározott score-ok 253 lehetséges páronkénti egyezését vizsgálva megállapítható, hogy az egyes vizsgálok értékelésének többi vizsgáloval való egyezésére számított átlagos kappa értékek 0,18 és 0,42 közöttiek voltak. Ugyanez az érték, ha a Gleason score-okat a 4 elkülönített kategóriába osztottuk, 0,26 és 0,61 közöttinek bizonyult. A Gleason score-ok mind a 4 kategóriájára és az összes vizsgáloira vonatkoztatott kappa érték 0,49, ami a nem uropathologus specialistákra vonatkozó irodalmi adatokhoz hasonló. Az egyes kategóriákra és az összes vizsgáloira vonatkoztatva a legkisebb egyetértést (kappa=0,15) a Gleason score 2-4 esetében, a legnagyobbat (kappa=0,65) pedig a rosszul differenciált rákoknál (Gleason score 8-10) találtuk.

Következtetés: Vizsgálatunk alapján a Gleason grade meghatározása mérsékelt reprodukálható. A különböző kappa értékek a daganatok differenciáltságának megfelelően változnak, az irodalmi adatoktól lényegében nem térnek el. A reprodukálhatóság növelése érdekében célzott továbbképzés bevezetése mérlegelendő, ami a leletezés minőségének javítását eredményezné.

A Gleason osztályozás reprodukálhatóságának vizsgálata prostata tübiopsziás mintákban II. Statisztikai eredmények a morfológia tükrében.

Salamon Ferenc, Bori Rita. Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Budapest, Pathologiai Osztály, Bács-Kiskun Megyei Önkormányzat Kórháza, Kecskemét, Pathologiai Osztály.

Bevezetés: A 45 éve bevezetett Gleason rendszer a prostata carcinomák egyik legfontosabb prognosztikai és prediktív tényezője. Az osztályozást többször módosították, legutoljára 2005-ben a Nemzetközi Uropathologiai Társaság (ISUP) konszenzus konferenciája ismertette a mintázatokra, altípusokra és a score kiszámítására vonatkozó véleményét.

Célkitűzés: A Gleason osztályozó rendszer reprodukálhatóságának vizsgálata magyar pathologusok egy csoportja között. A jól és rosszul reprodukálható szövettani típusok felismerése, a gyenge egyezés okainak feltárása.

Módszer: 23 pathologust kértünk fel 37, prostata carcinomát tartalmazó tübiopsziás minta vizsgálatára. Mindegyik esetben jelölniük kellett az elsődleges, másodlagos, esetleg harmadlagos mintázatot, és a Gleason score-t. A score-okat 4 kategóriába soroltuk. (2-4, 5-6, 7, és 8-10). Az interobserver egyetértés vizsgálatára kappa statisztikát használtunk. A reprodukálhatóságot Landis és Koch szerint értékeltük.

Eredmények: A Gleason score a 2-4 kategóriában kismértékű ($\kappa=0,15$), a 7 kategóriában elfogadható ($\kappa=0,31$), az 5-6 kategóriában mérsékelt ($\kappa=0,52$) és a 8-10 kategóriában jelentős ($\kappa=0,65$) mértékű egyezést mutatott. Az esetek szövettani elemzésével a rosszabb egyezések okai a következők voltak: a kisméretű, kevés mirigyből álló közepesen differenciált tumorok alulértékelése; jól differenciált tumorokban a széli infiltráció figyelembe nem vétele; a komplex cribriform mirigyek, a mirigyfúzió, a diffus infiltráció téves értékelése, a tercier high grade komponensek jelentőségének fel nem ismerése.

Következtetés: A vizsgálatunkban kapott statisztikai adatok alapján a Gleason osztályozás reprodukálhatósága magyar pathologusok között az irodalmi adatokhoz hasonló, az egyezés a score kategóriáktól függően a kismértékűtől a jelentősig terjed.

A rosszabb egyezés fő okai - az egyes mintázatok alul- vagy túlértékelése - az újabb ajánlások figyelembevételével, továbbképzéssel hatékonyan orvosolhatók.

A vese angiomyoadenomatousus tumora.

Salamon Ferenc, Ondrej Hes, Petr Grossmann
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórháza, Pathologiai Osztály, Budapest
Sikl's Department of Pathology, Charles University, Plzen

Célkitűzés: A pathologusok számára irányadó WHO beosztások, az ún. kék könyvek a leülepedett, stabil szakmai tudás tárházai. Találkozunk azonban olyan újonnan leírt daganattípusokkal, melyek ezekben még nem szerepelnek. Ilyen a vese angiomyoadenomatousus tumora, melyet egy eset kapcsán mutatunk be.

Módszerek: A 65 éves férfi jobb oldali vesedaganata hasi UH vizsgálattal derült ki. A vese középső harmadában elhelyezkedő tumorból vékonytű aspirációt végeztek, a diagnózis neoplasia gyanúja volt. Kétszer történt vastagtű biopszia, első esetben tumor negatív, második esetben papilláris adenoma vagy carcinoma diagnózissal, melyet a daganatos vese részleges

resectioja követett.

A veseállományban körülírt 2,5x2x1,5 cm nagyságú daganat volt kissé csillogó, lobulált, részben sárgásbarna, helyenként szürkésfehér, heges területeket is tartalmazó metszlapokkal, néhány apró cystával.

Eredmények: Szövetteni vizsgálattal a lobulált szerkezetű tumorban változatos megjelenésű epitheliális struktúrák voltak: szorosan összenyomott tubulusok, glomeruloid képződmények basophil sejtmagokkal, cysticusan tágult változatos mirigyek, világossejtes adenomatosus területek. A mirigyeket dús kapilláris hálózat övezte. A sejttípus minimális volt, osztódásokat nem láttunk. A részben nyákos strómát szabálytalan vaskos erek, simaizom kötegek jellemezték. A daganatsejtek IH reakciói: CK7+, CD10-, AMACR-. Uropathologus konzílium (dr. Ondrej Hes) segítségével a diagnózisunk: a vese angiomyoadenomatosus tumora. Következtetés: Az először 2000-ben leírt daganatból azóta is csak néhányat közöltek. A tumort a körülírt határok, változatos epitheliális és stromális komponensek jellemzik. Integráns vonás a szabálytalan érátmetzetek, simaizomkötegek jelenléte. A VHL gén nem mutált, az immunfenotípust a CK7 pozitivitás, CD10 negativitás jellemzi. A differenciál diagnosztikában a kevert epitheliális és stromális tumor, az angiomyolipoma, a világossejtes papilláris carcinoma és az angiomyomatosus strómával bíró világossejtes veserák jön szóba. A kevés eset miatt a prognózis még kérdéses, de eddig recidíva, áttét nem fordult elő. Az entitás elfogadottsága, helye a klasszifikációban még bizonytalan.

IgG4-related sclerotizáló betegség

Dr. Sándor Zsuzsa, Dr. Ivády Gabriella, Dr. Tóth Erika, OOI, Sebészi- és Molekularis Patológiai Centrum

Bevezetés: Az IgG4-related sclerotizáló betegség egy új klinikopathológiai entitás, olyan szisztémás betegség, mely elsősorban idősebb férfiakban jelenetkezik, emelkedett szérum IgG4 szinttel, és az érintett szervekben extenzív IgG4-pozitív plasma sejtes és T-lymphocytás infiltrációval, fibrosissal és sclerosissal jár.

Cél: Egy reprezentatív eset bemutatása.

Anyag és módszer: A sebészi preparátumokat rutin (haematoxin - eosin festés) majd speciális módszerekkel (immunhisztokémiai reakciók) dolgoztuk fel

T. F. 22 éves férfi

Klinikai adatok: 2008 márciusában lymphadenomegalia miatt indult kivizsgálás. 2008 áprilisában képalkotó vizsgálatokkal az orbita mellett és mögött térfoglaló terimét, a submandibularis régióban kóros nyirokcsomókat, a tüdőben kerekárnyékot mely intrapulmonalis terjedést mutatott, hepato-splenomegaliát és a lépben kóros terimét láttak. A pancreas normális szerkezetű volt.

Négy lokalizációból kaptunk mintát szövettani vizsgálatra: szemüreg, submandibularis nyálmirigy, tüdő és lép. mind a négy lokalizációban azonos morfológiát mutató fibrotizáló chronicus gyulladást láttunk.

Diagnózis: Több szervet érintő autoimmun eredetű sclerotizáló gyulladás, IgG4-related sclerotizáló betegség.

Összefoglalás:

Az IgG4-related sclerotizáló betegség pontos patogenezise és patofiziológiája ismeretlen. Ez egy olyan szisztémás betegség, mely jellegzetessége, hogy a különböző szervekben extensív IgG4 pozitív plasmasejtes és T-lymphocytás infiltrátum látható következményes fibrosissal és obliteratív phlebitissel. A fő klinikai tünetek az érintett szervektől függenek. Az kórkép érintheti a pancreast, epeutakat, epehólyagot, nyálmirigyet, retroperitoneumot, vesét, tüdőt, prostatát. Leírtak hasnyálmirigy érintettség nélküli IgG4-related sclerotizáló betegséget is. A pancreasban 1-es típusú autoimmun pancreatitist, epeút érintettség esetén sclerotizáló cholangitist, továbbá retroperitonealis fibrosist, tubulointerstitialis nephritist, interstitialis pneumoniát, prostatitist és lymphadenopathiát észlelhetünk. Egyes inflammatorikus pseudotumorok is mutatnak kapcsolatot ezen betegséggel. A betegség differenciál diagnosztikájában daganatok illetve más autoimmun kórképek szerepelnek (pl. Sjögren syndroma). Az utóbbiaktól való elkülönítés azért is fontos, mert az IgG4-hez kapcsolódó sclerotizáló betegségben a steroid terápiának kedvező hatása van.

Case report of a gastric mixed tumor - well differentiated adenocarcinoma with poorly differentiated neuroendocrine carcinoma

Simona Marcu¹, Eموke Fulop¹, Doina Milutin², Ilyes Agota², Delia Grozav Marcu³,
1.University of Medicine and Pharmacy Tirgu Mures - Department of Histology

Introduction: adenocarcinomas are the most common malignant tumors of the stomach. They involve men, and have a poor prognosis, representing the second most common cause of death from malignant tumors worldwide. Neuroendocrine or carcinoid tumors of the stomach are rare tumours, with relatively good prognosis, except the poorly differentiated types. Rare, carcinoids may coexist with gastric adenocarcinomas, thus representing composite tumors.

Material and method: we present a case of a mixed tumour in a 72-years-old woman, hospitalized at the Surgery Clinic 1 of the Emergency Hospital Tirgu Mures for hemorrhagic gastric tumor with liver metastases. Surgical resection samples were processed at the Morphopatology Department and evaluated based on their macroscopic and microscopic appearance. A gastric fragment of 180x85mm, with a tumor located on the anterior and posterior wall, large curvature and antrum, a fragment of large epiplon of 340x265 and of small epiplon of 105x40mm were studied.

Results: on hematoxylin and eosin stain (HE), we observed the microscopic appearances of two components: well-differentiated adenocarcinoma, with neoplastic well-formed glands, showing irregular branching and anastomosis, lined by columnar to cuboidal cells - alcian blue and periodic acid-Schiff stain revealed mucin secretion in these cells -; and a poorly differentiated gastric carcinoid with small round proliferating tumor cells with amphophilic cytoplasm, placed in nests, trabeculae and glandlike formations. Tumor extended to the serosa with evidence of lymphatic, vascular and perineural invasion, metastases in the lymph nodes and necrosis. On immunohistochemical stains, the glandular epithelial component was intense positive for cytokeratins, while the neuroendocrine component was negative. Instead it showed a diffuse positivity for chromogranin A, synaptophysin and NSE, while Ki-67 was expressed in 80%.

Conclusions and discussions: based on the microscopically aspect, the presence of intracellular mucin, and the IHC profile of the tumour, diagnosis of a rare, mixed tumor - well differentiated adenocarcinoma and neuroendocrine carcinoma of the stomach stage pT4a pN2, was formulated, immunohistochemical analysis being useful for differential diagnosis. They both have similar poor prognosis, radical surgery representing the standard of care.

Emlődaganatok neoadjuváns terápiájának hatásossága, a tumor regresszió értékelésének gyakorlati kérdései

Smuk Gábor¹, Zapf István², Tizedes György², Pavlovics Gábor², Kovács Gyula², Szalai Gábor³, Kövér Erika⁴, Farkas Róbert⁴, Horváth Örs Péter², Kálmán Endre¹ 1Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Pathológiai Intézet, 2PTE KK Sebészeti Klinika, 3PTE KK Radiológiai Klinika, 4PTE KK Onkoterápiás Intézet

Célkitűzés: A neoadjuváns terápia (NA) hatásának megítélése emlődaganatos betegekben, tekintettel a T és N stádiumra, a daganat receptor expressziós profiljára. Az NA létjogosultságának felmérése a primeren operábilis betegcsoportokon, tekintettel a fiatal életkorra, magas grádusra és axillaris nyirokcsomó metastasisra. A radiologia és histológiai restaging eltéréseinek felmérése, problémáinak elmezése. Betegek és módszerek: A 2007 és 2010 között 114 betegen elvégzett kemoterápiás kezelés 21%-ban FEC és 79%-ban TXT+EPI protokoll szerint történt. A preoperatív staging vizsgálatok mammográfia, emlő UH, FTAB vagy core biopszia, mellkas rtg., hasi és mellkas CT, hasi UH vizsgálatok segítségével történtek. A daganat primeren a betegek 19%-ánál irresecabilis, míg 81%-nál resecabilis volt. Eredmények: A betegek 17%-ánál komplett (CPR), 21%-nál jelentős remissziót ért el a terápia. A betegek 43%-a mérsékelt regressziót mutatott, 19%-uk nem reagált a kezelésre. CPR az oestrogen-receptor pozitív daganatok csupán 10%-ban, míg a trippla negatív daganatok 24%-ban következett be. A Her-2 pozitív daganatok 36%-ban komplett remisszió, míg 16%-ban jelentős regresszió követte az NA terápiát. Az adatok szerint a regresszió mértéke a nyirokcsomókban elmaradt a primer tumorok terápiás válaszához képest. Következtetés: A neoadjuváns terápia a regressziót tekintve hatásosnak bizonyult a betegek többségében, főként a centrális lokalizációjú tumorok esetén. A Her-2 pozitív daganatok a legjobban válaszoló csoportnak bizonyult. A DCIS általában kevésbé reagált a kezelésre, még a közel teljes regressziót mutató esetekben is maradvány daganat sejtek, sejtcsoportok gyakran az eredeti tumor kiterjedésnek megfelelően voltak megtalálhatóak. Erre tekintettel mindig az eredeti kiterjedésnek megfelelő műtétet kell végezni, még akkor is, ha a radiológiai vizsgálat teljes regressziót vélelményez.

Nyirokcsomó reticulum sejtes sarcoma follicularis dendriticus sejtes és fibroblasztos reticulum sejtes differenciációval

Strausz Tamás (OOI), Kaszás Ilona (Fővárosi Önkormányzat Szent János Kórháza és Észak-budai Egyesített Kórházai), Tóth Erika (OOI)

Nyaki nyirokcsomóban jelentkező, kevert follicularis dendriticus sejtes és fibroblasztos reticulum sejtes fenotípusú reticulum sejtes sarcoma esetét mutatjuk be és az eset kapcsán áttekintjük a dendriticus sejtes sarcomák differenciál diagnosztikáját.

Szövettanilag a nyirokcsomó állományát monomorf megjelenésű, kötegekbe rendeződő orsósejtes tumor infiltrálta. Immunhisztokémiai vizsgálatok során két eltérő sejtpopuláció volt elkülöníthető az egyébként HE festett metszetekben egyező morfológiájú sejtek között. A sejtek egy része a follicularis dendriticus sejtekre (FDC) jellemző CD21, CD35 és CD23 pozitivitás mellett simaizom-aktin negatív volt. A másik sejtpopuláció simaizom-aktin pozitivitást mutatott, az FDC markerekkel viszont negatívitást mutatott.

Az immunhisztokémiai festések alapján a két különböző immunfenotípusú területből külön-

külön elektronmikroszkópos vizsgálatot végeztünk. Az FDC-re jellemző területekben a sejtek között prominens sejtkapcsoló struktúrák voltak jelen, a sejtek cytoplasmája organellumokban szegény volt. A fibroblasztos reticulum sejtes fenotípusú sejtek között kevésbé fejlett sejtkapcsoló struktúrák mellett a cytoplasma organellumokban gazdagabb volt.

Az immunhisztokémiai és elektronmikroszkópos vizsgálataink alapján esetünk a nyirokcsomó stromában lévő különböző (follicularis dendriticus és fibroblasztos reticulum) reticulum sejtek közötti lehetséges kapcsolatra, esetleges közös őssejtből származásra utal.

A makroblokk technika előnyei a prosztatatarák és a húgyhólyagrák leletezésében

Sükösd Farkas1 és Pajor László2 1 SZTE Pathologiai Intézet 2 SZTE Urológiai Klinika

A fejlett világbeli férfiak leggyakoribb rosszindulatú betegsége a prosztatatarák, ahol a szervre lokalizált tumor legjobb megoldása a prosztatektómia. A preparátum egészében történő megfelelő szövettani feldolgozása nem csak a stádium és a reszekciós szélek meghatározása miatt szükséges, hanem a prognosztikai adatok kinyerése miatt is. A makroblokkok formájában történő feldolgozás a daganat lokalizálását, kiterjedésének meghatározását pontosabban teszi lehetővé, mint a munkaigényes hagyományos eljárás. Egyben biztosítja, hogy a tumor tömegét valamint a reszekciós szélek állapotát matematikailag jellemezzük, prognosztikai és műtéti technikára vonatkozó minőségi, számszerű adatot adjunk meg. Az izom invazív húgyhólyag daganatok legfontosabb, kezelést és prognózist meghatározó adata a kiterjedés. A klinikai stádium meghatározási eljárások az esetek negyven százalékában alacsonyabb, húsz százalékában magasabb értéket adnak, meg mint a patológiai stádium. Hogyan is történik ennek az arany standardnak kivitelezése? A szöveti vizsgálatra kimetszett területek kiválasztása szabad szemmel történik, hiszen a képalkotó vizsgálatok, a fentiek alapján nem nyújtanak kellő támaszt.

A hólyagrágatok miatt végzett radikális cisztektómiák mindpontosabb stádium meghatározása érdekében egy, a mindennapi gyakorlatban is alkalmazható, a preparátum egészének vizsgálatát lehetővé tevő, makroblokk technikán nyugvó kivágási protokollt dolgoztunk ki és alkalmaztunk egymást követő 97 esetben. A szöveti kiértékelést standardizált adatlap felhasználásával végeztük és azokat összevetettük a makro leírásokkal.

14%-ban találtunk pT0 reszekciót, valamennyiben azonosítva a korábbi beavatkozás helyét.

30%-ban tért el a makroszkópos leírás a makro metszetekben meghatározottaktól.

Eredményeink arra utalnak, hogy az esetek közel felében esetleges azon szabad szemmel végzett területek kimetszése, amelyek a valódi kiterjedést reprezentálják. Különösen igaz ez a közel fekvő prosztata megítélésére, amelynek érintettsége rögtön két stádium ugrást jelent. A makroblokk technika lehetővé tette az urotheliális diszplázia illetve in situ karcinóma, a tumor heterogén területeinek, valamint a cirkumferenciális reszekciós vonal távolságának és kiterjedésének pontos megítélését. A jelenlegi kivágási protokollnál megbízhatóan azonosította a vaszkuláris és perineurális terjedést és betekintést engedett az izominvazió lépéseinek finom szekvenciájába is.

Izominvazivitás és perineurális terjedés a húgyhólyag daganatokban

Sükösd Farkas1 és Pajor László2 1 SZTE Pathologiai Intézet 2 SZTE Urológiai Klinika

A húgyhólyag urotheliális karcinómájának izominvazivvá válása a progresszió egyik legfontosabb lépése. Azonban az ezt követő események még morfológiai szinten sem kellően

jellemzettek. A húgyhólyag izomrétege nem képez homogén musculáris lemezt, a kötőszövettel övezett laza lefutású izom nyalábok valamint a köztük futó érkepletek és idegek nem egyszerre és egyformán válnak a daganat infiltrációjának áldozatául. A perineurális daganat terjedés mechanizmusa és prognosztikai jelentősége a húgyhólyag karcinómáiban nem ismert.

97 radikális cystectomiás minta makroblokkok formájában, egészében történő feldolgozása és vizsgálata során betekintést nyerhetünk az urotheliális hólyagrák és az azt kísérő neostroma állományának terjedési sajátosságaiba.

A muszkuláris réteg elemeinek érintettsége egy, a szöveti altípusoktól meglehetősen független szekvenciával történik. A tumor inváziós frontja először a kötőszövetes sővényekbe tör, sokszor a nyirokerekben terjedve, változó mértékű hegesedést létrehozva. Csak ezt követően esnek áldozatul az izom nyalábok, többnyire direkt propagáció vagy a környező kötőszövet ráterjedésével, heges átépüléssel, amely nyilván a vérellátás fokozatos elfojtásának következménye. Az izomnyaláb nekrozisa ritka jelenség. Az intramusculáris vénák falába evvel egy időben történik a daganatsejtek belépése, míg az artériák fala meglehetősen hosszú ideig megkímélt marad. Pusztulásukkal átadják helyüket vékonyfalú a daganattal együtt élni képes neoangiogenikus ereknek. Az idegek utoljára esnek, de nem mindig, áldozatul.

A perineurális terjedés az urotheliális rákban ritka, esetünkben 4 %-ban előforduló jelenség. Az erre utaló képesség a daganat sajátja, előfordulása nem véletlenszerű. Amennyiben egy ideg vonatkozásában megtörténik, több érintettségét is láthajunk. Jelenléte agresszív propagációra utal. A perineurális résben terjedő daganat nem gyakran töri át újra a perineurilemmát, azért hogy ismét a környező szövetekbe terjedjen. A perineurális rés ideálisnak tűnik a növekedéshez. Az idegrostok közé csak a legagresszívabb rákok infiltrálnak.

A cisztektomiás minták egészének rutin szövettani vizsgálat során történő feldolgozása új megközelítés, ami az izom és az abban található képletek érintettségét átfogóan teszi értékelhetővé. Mindezt azért, hogy az invazivitás szerepét a daganat prognózisában és a háttérben álló molekuláris tényezők megismerésében, jobban jellemezhessük.

Prognosztikai faktorok húgyhólyag tumorokban

Szarvas Tibor, Kovalszky Ilona, Romics Imre, Herbert Rübber

Célkitűzések: Hasonló szövettani megjelenésű húgyhólyagrágok gyakran igen heterogén biológiai és klinikai viselkedést mutatnak. E betegség molekuláris hátterének pontosabb megismerése segítséget nyújthat új prognosztikus faktorok azonosításában, ezért célul tűztük ki olyan molekulák azonosítását, melyek a hólyagtumor későbbi viselkedésével mutatnak összefüggést.

Módszerek: In silico adatkutatók során kiválasztottunk 30 ígéretes markert. Ezek közül prognosztikus értékük alapján hármát (MMP-7, endostatin, IMP3) alaposabb vizsgálatnak vetettük alá. Ennek során nagyszámú szövet, szérum és vizelet mintán immunhisztokémiai, real-time PCR és ELISA vizsgálatokat végeztünk. Az eredményeket a klinikai patológiai és beteg követési adatokkal összevetve statisztikai kiértékelést végeztünk.

Eredmények: Az MMP-7 esetében mind a szöveti expressziós szint, mind a vizelet és szérum koncentráció szignifikáns összefüggést mutatott a nyirokesomó áttétek jelenlétével. Az endostatin emelkedett szérum szintje, az IMP3 magas szöveti expressziója és az MMP-7 emelkedett szöveti és szérum koncentrációja független prognosztikai tényezőnek bizonyult a túlélés tekintetében. További vizsgálataink arra utalnak, hogy az MMP-7 szöveti szintjének meghatározása támpontot nyújthat a hólyagtumor kemoterápia iránti érzékenységre

vonatkozólag.

Következtetések: Eredményeink alapján arra a következtetésre jutottunk, hogy az általunk vizsgált markerek közül az endostatin, az IMP3 és különösen az MMP-7 alkalmas a húgyhólyagrák várható klinikai viselkedésének pontosabb jellemzésére és ezáltal lehetőséget nyújt az adott tumor tulajdonságaihoz igazított terápiás módszer pontosabb megválasztására.

A sejtciklus fázis-specifikus markereinek expressziós vizsgálata emlőrákokban

Geszti F, Szász AM, Zsákovics I, Rowan A#, Tőkés AM, Székely B, Swanton C#, Krenács T, Kulka J

SE II. sz. Patológiai Intézet, Budapest

SE I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Budapest #Cancer Research UK, London Research Institute, Translational Cancer Therapeutics Laboratory, United Kingdom

Bevezetés: Emlőrákokban esetében a sejtciklus fázis-specifikus markerei nagy prognosztikai jelentőséggel bírnak. A Ki67 expresszió a leginkább elfogadott módszer a malignus sejtek proliferációs aktivitásának meghatározására, azonban egyenlőre a diagnosztikus kritériumok nem egységesek.

Anyag és Módszer: Összesen 387 utánkövetett beteg emlőrák műtéti anyagából származó mintát elemeztünk immunhisztokémiai módszerekkel. A következő sejtciklus markerek expresszióját vizsgáltuk szöveti mikrosorozaton: Cyclin A (CYCA), Geminin, Histone H3.3P (HH33P), MCM2, MCM6 és Polo-like kináz 1 (PLK1). Szemi-quantitatív kiértékelés történt: kombinált pontrendszer (intenzitás 1-3 pont, a pozitív sejtek aránya 0-8 pont, lehetséges score 0-11) használtunk. Az eredményeket összehasonlítottuk a megelőzően vizsgált Ki67 expresszió mértékével, vizsgáltuk a mitotikus index-szel és a FACS módszerrel mért, teljes tumorblokkból származó DNS mennyiségével való összefüggésüket, valamint ellenőriztük prognosztikai felhasználhatóságukat.

Eredmények: A CYCA ($p=0.004$), a Geminin ($p=0.002$) és az MCM2 ($p=0.020$) egyenként is elegendő a prognosztikai alcsoportok („jó” és „rossz”) egymástól való elkülönítésére. Az összes ciklus-specifikus marker meta-score-ja viszont igen komoly prognosztikai jelentőséget mutat ($p=7.7E-5$). Minden egyes marker megelőzte a Ki67-et a prognózis előrejelzésében, de az utóbbi szorosabb összefüggést mutatott a mitotikus index-szel ($p=3.8E-29$) mint a CYCA ($p=8.7E-4$), HH33P ($p=0.039$), az MCM6 ($p=1.5E-8$) vagy a PLK1 ($p=8.0E-7$). A vizsgált fehérjék közül a CYCA mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést a DNS index-szel ($p=0.008$).

Konklúzió: A sejtciklus fázis-specifikus markereinek szemi-quantitatív elemzése igen jelentős többlet információt adhat a prognózisra vonatkozóan. Egyenlőre azonban a Ki67 bizonyul a mitotikus aktivitást leginkább tükröző markernek, és a Cyclin A expresszió lehet alkalmas az aneuploidia vizsgálatára.

Pályázati támogatások: ETT-088/2009, TÁMOP.4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001

B-catenin mutáció vizsgálata desmoid tumorokban

Szente Anna, Cristofari Julia, Mátrai Zoltán, Csernák Erzsébet, Tóth Erika, Szentirmay Zoltán
Országos Onkológiai Intézet, Budapest

Bevezető: A fibromatosisokat monoklonális, myofibroblast/fibroblast proliferáció jellemzi. Két fő típust különböztetünk meg: a felszínes és a mély (musculo-aponeurotic) fibromatosisokat. A mély, azaz desmoid típusú fibromatosisoknak további három csoportját különítjük el: extra-abdominalis (60%), hasfali (25%), valamint intra-abdominalis (15%). A desmoid típusú fibromatosisok lokális invazivitásuk következtében sebészi eltávolítás ellenére gyakran recidiválnak, azonban metasztatikus potenciáljuk igen alacsony. Terápiájukban a sebészi kezelés mellett sugárkezelést, szisztémás non-szteroid gyulladáscsökkentőket, antiösztrogén vegyületeket, valamint kemoterápiát alkalmaznak. A desmoid típusú fibromatosisokban a B-catenin (CTNNB1) gén mutációját mutatták ki. A B-catenin pontmutációja főként a 3-as exonban következik be. Leggyakrabban előforduló mutációk a következők: 41A, 45F, 45P. A B-catenin mutáció vizsgálata nemcsak differenciáldiagnosztikai szempontból hasznos, de információt nyújthat a betegség kiújulására vonatkozóan is, hisz az irodalmi adatok alapján a 45F mutációt hordozó elváltozások gyakrabban recidiválnak.

Módszer: rertospektíven tanulmányoztuk 59 beteg desmoid típusú fibromatosisként diagnosztizált esetét, melyből 2 betegnél a recidivák vizsgálatát is elvégeztük. A paraffinba ágyazott mintákban a desmoid tumorokra jellemző, B-catenin gén 3-as exonjának leggyakrabban előforduló mutációit mutattuk ki LNA (locked nucleic acid) tartalmú hibridizációs próbával. A genotipizálás LightCycler valós idejű PCR készüléken olvadáspont analízisével történt.

Eredmények: 57, 6 %-ban detektáltunk mutációt (34/59). A leggyakoribbnak a 41A kodon (47%; 16/34) pontmutációja bizonyult, de gyakori volt még a 45F kodon elváltozása is (44 %; 15/34). A legritkább a 45P mutációja volt (2,9 %; 1/34). Két esetben delécióra derült fény. A recidivák esetében minden kiújulásnál ugyanaz a mutáció volt azonosítható.

Következtetés: Az irodalmi adatokhoz hasonló mutációs mintázatot találtunk az általunk feldolgozott anyagban, illetve a 45F mutációt hordozók esetében gyakrabban alakult ki recidíva, mint egyéb mutációk megjelenésekor.

A HPV típusok magyarországi megoszlásának szerepe a méhnyak elváltozásainak kialakulásában

Szentirmay Zoltán és Veleczki Zsuzsa

Országos Onkológiai Intézet, Sebészi és Molekuláris Daganatpatológiai Centrum

Magyarországon az elmúlt időszakban számos összefoglalás, állásfoglalás és vélemény alakult ki a HPV szerepéről, ezek azonban döntően nemzetközi adatokra támaszkodtak. Az Országos Onkológiai Intézetben 1994 óta foglalkozunk HPV kimutatással cytologiai és szövettani mintákból, az eredményeket mindig összevetettük a cytologiai vagy szövettani képpel és nyomon követtük a fertőzés lefolyását. Mostanáig a témából 8 közleményt publikáltunk és tudományos konferenciákon 25 előadást tartottunk. A hazai adatok pontos ismerete azért is fontos, mert az egyes országokban a HPV törzsek előfordulási gyakorisága és az általuk okozott daganatos betegségek kialakulásának fejlődésmenete jelentősen

különbözik. Ebben az előadásban kizárólag saját újabb vizsgálataink néhány fontosabb tapasztalatát mutatjuk be.

Betegek és módszerek

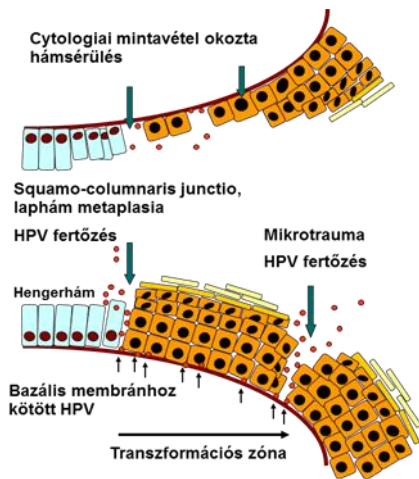
Összesen 1000 klinikai cervix cytologiai mintában egyszerre vizsgáltuk a cytomorfológiai képet és az egyes HPV típusok előfordulását. HPV tipizálásra Linear Array HPV Genotyping tesztet és esetenként saját fejlesztésű PCR alapú HPV tesztet használtunk. Ezek segítségével 37 leggyakoribb ismert, továbbá néhány nem jellemzett HPV típust tudtunk azonosítani. Az egyes HPV típusok rizikó csoportokba való besorolását a különböző súlyosságú laphám elváltozásokban kimutatott előfordulási gyakoriságuk, továbbá genetikai hasonlóságuk alapján végeztük el. Néhány HPV16 pozitív in situ méhnyakrák sejtmagjában in situ PCR segítségével mutattuk ki a genomba integrálódott HPV DNS-t. Az epidemiológiai adatok a Központi Statisztikai Hivatalból, továbbá a Magyar, a Kanadai, a Norvég, a Finn és az Olasz Nemzeti Rákregiszterből származnak.

Eredmények és Diskusszió

A méhnyakrák epidemiológiája. Magyarországon a méhnyakrák előfordulási gyakorisága és halálozási aránya az utóbbi 7-8 évben nem változott. Az 5 éves túlélési arány 55% körüli, ami 10-20%-kal alacsonyabb, mint a hasonló kanadai, norvég, finn vagy olasz túlélési arány (Tusnady G, Gaudi I, Rejtő L, Kásler M és Szentirmay Z, Magyar Onkol., 52:339-349, 2008).

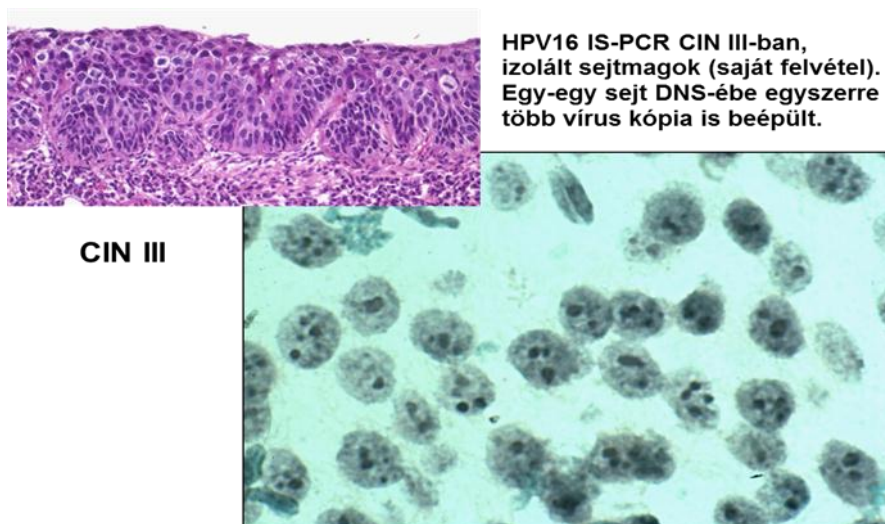
A HPV típusok előfordulási gyakorisága Magyarországon és összefüggése a cytopatológiai képpel. Ezer cytologiai mintában összesen 1020 HPV-féleséget mutattunk ki. HPV negatív minta 38.4 %-ban, mintánként 1 vírus 38.2 %-ban, végül mintánként 2 vagy több HPV típus 23.4 %-ban fordult elő. Ezek között 60.1%-ban HR-HPV, 38.2%-ban LR-HPV és 1.7%-ban nem azonosított HPV fordult elő. A Magyarországon leggyakrabban előforduló HPV típusok gyakorisági sorrendje a következő. HR-csoport: HPV 16, 51, 52, 31, 33, 58, 39, 18. LR-csoport: HPV 53, 61, 62, 66, 84, CP 6108, 6, 42, 54, 73. Többes vírus fertőzés 54 %-ban HR és 46 %-ban LR HPV típusokból tevődött össze és a kimutatott vírusfajták száma cytologiai mintánként 2 és 9 között változott. Többes vírus fertőzésnél a kiemelt típusok gyakorisági sorrendje a fenti előfordulási gyakoriságtól többé-kevésbé eltér az alábbiak szerint. HR-csoport: HPV 16, 52, 31, 39, 58, 18. LR-Csoport: HPV 6, 11, 55. Ha egy cytologiai mintában csak egyféle HPV fordult elő, akkor HSIL-ben egyebek mellett a HPV16 előfordulási gyakorisága 12.7%, a HPV18-é 11.1 %; LR-HPV HSIL-ben nem fordult elő. Többes HPV fertőzés esetén ez az előfordulási gyakoriság HSIL-ben jelentősen megváltozik, HPV16 22.5 %-ban, HPV18 5.3%-ban és HPV6 10 %-ban mutatható ki. Mindez azt jelenti, hogy a többes vírus fertőzés önmagában is magasabb HPV kópiaszámmal és ennek következtében magasabb rák kockázattal jár. Kiemelendő, hogy többes vírus fertőzésnél az alacsony rizikójú HPV típusok is megjelenhetnek HSIL-ben, vagyis úgy viselkednek, mint a magas rizikójú HPV-féleségek.

A méhnyakrák kialakulása. A méhnyakrák az un. transzformációs zónában alakul ki. A vírus a squamo-columnaris junctioban, a laphám metaplasia vagy a hámsérülés területében hatol be és a bazális membránhoz kötődik (1. ábra).



Ha a páciens előzetesen HPV elleni védőoltást kapott, akkor ebben a stádiumban a laphám alatti kapillárisokból vagy a hámsérülés által kiváltott exudátumból az anti-HPV IgG könnyen eléri a bazális membránon lévő vírus parikulumokat és közömbösíti azokat. Abban az esetben, ha a HPV már belépett a hámsejtbe, a védőoltás hatástalan. Ha a HPV a sejtekben episomális formában van jelen LSIL alakul ki, ami az esetek felében reverzibilis. Ha a gyűrű alakú HPV DNS felszakad és a vírus integrálódik a sejt genomjába HSIL (CIN2-CIN3) alakul ki.

Az LSIL progresszióját HSIL-be az alábbi tényezők segítik elő: (a) perzisztáló HPV fertőzés; (b) magas rizikójú HPV típusok; (c) többes vírus fertőzés és ezzel együtt a magas vírus kópiaszám (high viral load), ami egy sejtbe akár több kópia vírus DNS beépüléséhez is vezethet (2. ábra).



A transzformáció folyamata többes vírus fertőzésnél lehet gyorsabb, mint egyedüli vírus fertőzésnél, a kormegoszlás alapján általunk becsült LSIL → HSIL átmenet ideje 3 év. Ugyanakkor az in situ méhnyakráknak invazív carcinomába való becsült átalakulási ideje a Magyar Nemzeti Rákregiszter többeszes adata alapján csaknem 10 év.

Konklúziók

1. A rákmegelőző állapotok progressziója lassú, ezért a 3-6 hónapos időintervallumban végzett kontroll citológiai vizsgálatoknak nincs haszna, inkább károsak, mert a méhnyak időleges hámhiányát okozzák, ami elősegíti a további HPV fertőzést.
2. A többes vírus fertőzés meglepően gyakori és lényegében a vírus összetételétől függetlenül magas rák-kockázatot jelent.
3. Perzisztáló HPV fertőzés akkor áll fenn, ha ugyanaz a HPV típus egy év múlva is kimutatható.

4. HPV pozitív esetekben a védőoltás csak akkor hatásos, ha a fertőzést a HPV 6, 11, 16 vagy 18, illetőleg a kereszt-védelem miatt a HPV 31 vagy 45 okozza és a vírus nem lépett be a hámsejtbe.

Her2 és TOP2A gének változásainak vizsgálata gyomorrákos betegek műtéti anyagaiban
Szirtes I1, Salamon F2, Szász AM1, Baranyai Zs3, Székely B1, Dede K3, Mersich T3, Lotz G1, Pócza K2, Kulka J1 1 II. sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest 2
Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Patológiai Osztály, Budapest 3 Fővárosi Önkormányzat Uzsoki utcai Kórház, Sebészet, Budapest

Bevezetés: A gyomorrák rossz prognózisú daganat, melynek túlélése a jelenlegi sebészi és onkológiai gyakorlatban alkalmazott kezelések ellenére is rövid. A sebészi kezelés gastrectomia, vagy lokalizációtól függően Billroth II típusú rezekció lehet. A gyomorrák gyógyszeres kezelésében különböző hatásmechanizmusú szereket alkalmaznak: antimetabolitokat, topoizomeráz-gátlókat, DNS-támadáspontú vegyületeket, mitotikus orsót stabilizáló szereket, és főként EGF-receptor-jelátvitel gátlókat.

A trastuzumab hatásossága gyomorrákos esetekben intenzív kutatás tárgya volt az elmúlt években, amelyek eredményeként indult el a nemzetközi klinikai vizsgálat, a ToGA trial. A gyomorrák esetek 12-25%-ban kimutatható a Her2 génszokszorozódás és a fehérje fokozott kifejeződése. A TOP2A gén, amely a 17-es kromoszómán, a Her2 gén mellett található, számbeli változásait és fehérjeterméke kifejeződésének eltéréseit gyomorcarcinoma esetekben kevésbé vizsgálták. A topoizomeráz-gátlók hatásosságának predikciójára ezek az adatok indikátorok lehetnek.

Célkitűzések, módszerek: A Her2 és TOP2A gén és a 17-es kromoszóma centromer régió számbeli eltéréseit 36 gyomorcarcinoma esetben vizsgáltuk. A tumorok reprezentatív paraffinos blokkjain Her2/TOP2A/C17 hármas jelölést alkalmazva (Kreatech, Poseidon TOP2A/Her2/SE17 Triple-Color próba) FISH eljárás segítségével a génkópiák számát határoztuk meg. Magfestésként DAPI-t alkalmaztunk. A metszeteket Leica DM-RXA mikroszkóppal, Leica CW4000 FISH analysis szoftver segítségével elemeztük.

Eredmények: 18 esetben (50%) nem találtunk a tumorokban génamplifikációt sem a Her2, sem a TOP2A génre nézve. 7 esetben jórészt fokális, alacsony fokú poliszómiát, 4 esetben valódi poliszómiát láttunk (30.5%). 19,5%-ban láttuk a HER2 és TOP2A gének ko-amplifikációját: 4 esetben alacsony mértékű poliszómia mellett fokális amplifikáció volt látható, míg 3 esetben tisztán amplifikált daganatot találtunk normális 17-es kromoszóma centromer szám mellett. Izolált TOP2A gén eltérés nem fordult elő.

Következtetés: A gyomortumorok jövőbeli kezelése és kimenetele alapvetően megváltozhat a célzott kezelés térhódításával, de ez a diagnosztikus protokoll pontos és megbízható kidolgozásának függvénye. Eredményeink alapján feltételezzük, hogy a TOP2A gén gyomordaganatokban a Her2-vel együtt amplifikálódik, ezen sajátosság fontosságának pontos felmérése kezelési és követési adatok függvényében és fehérjeszintű expresszió vizsgálatával további esetek bevonásával fog megtörténni.

Primer agyi tumorként jelentkező alveolaris lágyrész sarcoma metastasis

Dr. Szurián Kinga- Semmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet; Dr. Lippai Norbert -JNKSZ megyei Hetényi Géza Kórház Patológia; Dr. Sági Zoltán - Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet; Dr. Moskovszky Linda -Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet; Dr. Sejben István - Kecskeméti megyei kórház Patológia

Bevezetés: Az alveolaris lágyrész sarcoma egy igen ritka, ismeretlen eredetű, a lágyrész tumorok mindössze 1 %-át kitevő daganat. Főként gyermekekben, illetve fiatal felnőttekben fordul elő. Jellemző rá a lassú növekedés, illetve hogy hematogén úton ad áttétet tüdőbe, csontba, agyba.

Esettanulmány: 32 éves férfi 2 hónapja kezdődő fejfájásos panaszokkal fordult orvoshoz. A kivizsgálás során jelentős közepvonali áttórást okozó jobb hemispherialis tumor igazolódott. Műtéti eltávolítás után a szövettani vizsgálat alveolaris lágyrész sarcomát igazolt. Irodalmi adatok alapján ezen lokalizációban ritkábban fordul elő primer alveolaris lágyrész sarcoma; a térfoglalás nagyobb valószínűséggel volt áttéti eredetű. További kivizsgálás során a primer tumort a bal comb izomzatában azonosították.

Következtetések: Az irodalomban ismertek olyan esetek, amelyekben tüneteket okozó agyi metastasisból született meg az első diagnózis. Az agyi térfoglaló folyamat szövettani diagnózisa azonban nehézségeket okozhat. Az alveolaris lágyrész sarcoma estében nem rendelkezünk az elváltozásra specifikus immunhisztokémiai markerrel, azonban PAS festéssel, illetve elektronmikroszkópos vizsgálattal a tumorsejtek citoplazmájában jellegzetes krisztalloidok azonosíthatóak, melyek az elváltozásra pathognomicusak.

Differenciáldiagnózisként felmerülhet melanoma malignum, illetve világossejtes veserák áttéte, melyek immunhisztokémiai vizsgálattal kizárhatók.

Utazással kapcsolatos fertőző megbetegedések és szövettani kimutathatóságuk

Tamási Anna Semmelweis Egyetem I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

A turizmus és a migráció következtében megszorodtak a fertőző megbetegedések. A világon évente kb. 600 millió ember utazik, ami Magyarország vonatkozásában kb. 5 millió utazást jelent. Az utazók jelentős része tölti nyaralását trópusi, szubtrópusi országban, ahol olyan fertőzéseknek van kitéve, ami Magyarországon nem, ill. már nem észlelhető. Minél több időt tölt valaki trópusi, vagy szubtrópusi országban, annál nagyobb a veszélye annak, hogy valamilyen fertőző megbetegedése lesz.

Az utazás során számos hatás érheti a turistát, kezdve esetleg a repülőn észlelt kellemetlenségektől, a szokatlan éghajlati viszonyokon át az elfogyasztott ételektől kapott hasmenésig.

Milyen tünetekkel találkozhatunk egy-egy fertőzésnél és milyen betegségek jöhetnek szóba. Utazók hasmenése, ha enyhébb lefolyású, okozhatják vírusok, patogén coli. Hosszabb ideig fennálló hasmenésnél ami 2-3 hétig is fennáll gondolni lehet parazitózisra, Giardia lamblia, ritkábban Entamoeba histolytica fertőzésre. Hazatérés után több hét múlva jelentkező tüneteknél gondolni lehet trópusi megbetegedésekre, melyek lehetnek pl: E. histolytica fertőzés, schistosomiasis (bilharziázis) .

Bőrkiütéssel, lázzal hazatérőknél felmerülhet a Dengue láz esetleg a bőr-leishmaniasis. Lázzal jelentkező, trópusi országban járt betegnél minden esetben kell gondolni a malariára. Az utazást követően kialakult icterusnál, az A és E hepatitis lehetősége merül fel, de súlyosabb esetben, ha nagyon magas lázzal is társul akár kelet-afrikai trypanosomiasis is

lehet.

Számos megbetegedés létezik még, amit természetesen nem minden szövettani laborban kell kimutatni, de véletlenül is felmerülhet, hogy esetleg a betegeknél valamilyen trópusi betegségre van, mert olyan országban járt és akkor nem árt, ha tájékozottak vagyunk a szövettani kimutathatóságában.

Előadásomban szeretném részletesebben kifejteni a trópusi betegségeket és szövettani kimutatásuk lehetőségeit.

Auróra kináz A és gamma tubulin vizsgálata neoadjuvánsan kezelt emlőtumorokban

Dr. Tőkés Anna-Mária¹, Kornfeld Ákos¹, Dr. Moskovszky Linda², Dr. Szász Attila Marcell¹, Dr. Kenessey István¹, Dr. Kulka Janina¹ - Semmelweis Egyetem Budapest, 1 II. sz Patológiai Intézet, 2 I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet

Bevezetés: Az auróra kinázok az utóbbi években váltak igazán intenzív kutatás tárgyává, miután kimutatták, hogy számos szabályozó funkciót töltenek be, és hogy overexpressziójuk centroszóma amplifikációhoz, aneuploidiához, tumorigenesishez vezethet.

Célkitűzés: Neoadjuvánsan kezelt betegek preoperatív mintáin elemezni az auróra kináz A (AURKA) és gamma tubulin, mint centroszómális fehérje expresszióját.

Anyag és módszer: 44 neoadjuváns kezelésen átesett emlőtumoros nőbeteg core biopsziás anyagán vizsgáltuk az AURKA, és 33 beteg mintáin a gamma tubulin fehérjeexpressziót immunhisztokémiai módszerrel. Az AURKA értékelése a magi reakció intenzitását és százalékos előfordulását figyelembe véve 0-8-as skálán történt az Allred sémához hasonlóan. A centroszóma festődés esetében az egy vagy két centroszómát mutató sejteket negatívnak ítéltünk, míg azokat a sejteket ahol több mint két centroszóma volt kimutatható centroszóma amplifikációnak (CA) tekintettük. Ennek megfelelően negatív (CA a sejtek 0 - 2%-ban), gyengén amplifikált (CA a sejtek 2-10%-ban), közepesen amplifikált (CA a sejtek 11-20%-ban) és erősen amplifikált (CA a sejtek több mint 21%-ban) kategóriákba soroltuk a mintáinkat. Az alkalmazott neoadjuváns kemoterápiás protokoll minden esetben ismert. A patológiai válasz megítélése a műtéti mintákon történt a Chevallier osztályozás alapján. **Eredmények:** A 44 mintából hat esetben komplett remisszió (pCR) volt kimutatható a neoadjuváns kezelés hatására (Chevallier I és II) míg 32 esetben parciális remisszió következett be, 6 esetben nem volt megfigyelhető változás az alkalmazott terápiára. A 33 mintából, amelyekből gamma tubulin IH reakciót végeztünk, 5 esetben pCR volt megfigyelhető, 23 esetben parciális remisszió és 5 esetben Chevallier IV csoportba soroltuk a mintákat. Szignifikánsan magasabb CA volt kimutatható a pCR-t mutató betegcsoportban szemben a parciális remissziót mutató vagy a kemoterápiára nem reagáló betegcsoporttal ($p=0.03$). Nem találtunk szignifikáns összefüggést az AURKA expresszió és neoadjuváns kezelésre adott válaszreakció között ($p=0.24$). Azoknál a betegeknél ahol a tumormintákon szignifikánsan magasabb CA-t és pCR-t figyeltünk meg, az alkalmazott neoadjuváns kemoterápia 4 esetben kombinált (taxán+antracyclin) míg egy esetben taxán alapú volt. **Következtetés:** Jelen vizsgálat alapján a magas CA-t mutató daganatok és pCR között összefüggés volt kimutatható. Felvetődik, hogy a magas CA-t jelző gamma tubulin expresszió a neoadjuváns kezelésre adott válasz predikciójára alkalmas lehet.

Cava membran disease okozta Budd-Chiari syndroma- Esetismertetés

Tóth Adrienn Ildikó, Bartók Katalin, Keresztes László, Jäckel Márta, Honvédkórház-ÁEK, Budapest

Célkitűzés: A Budd-Chiari syndroma a vena hepatica illetve ágainak akut, szubakut vagy krónikus elzáródásával járó tünetegyüttes. Etiológiája az esetek harmadában nem ismert. A kiváltó ok csupán feltételezhető (orális kontraceptívumok, polycythaemia vera, hasi daganatok). Terápiája általában sebészi, azonban percutan angioplastica is szóba jön. Célunk a betegség összetett voltából eredő szerteágazó ellátás nehézségeinek és hátrányainak feltárása.

Módszerek: 26 éves férfi betegünknek 3 éves korában került felismerésre veleszületett „cava membran disease” okozta Budd-Chiari-syndromája, mely miatt v.cava inferior illetve v. hepatica patch plasztika történt. 15 évesen a vena cava suprahepaticus szűkületét észlelték, ezért mesenterico-atrialis xenograft shunt és peritoneo-venosus shunt beültetést végeztek. Az évek során több intézményben ápolták nyelőcső varicositas, ascites, peritonitis miatt. Időközben hepatosplenomegalia, májcirrhosis, IV. fokú nyelőcső varicositas alakult ki, a beteg azonban általunk ismeretlen okból májtranszplantációs listára nem került. Utolsó kórházi felvétele sürgősséggel történt végtagfájdalom, gyengeség miatt. Az elvégzett vizsgálatok többszervi elégtelenséget okozó sepsist igazoltak. A beteg CT vizsgálatot követően hirtelen keringésösszeomlás tünetei között elhunyt.

Eredmények: Kórboncolás során a mesenterico-atrialis shunt mindkét végének szűkületét (külső kompresszió), elzáródását, a vena cava suprahepaticus szűkületét észleltük, következményes portális hipertenzió jelei (hepatosplenomegalia, ascites), portosystemás shunt jelei (caput medusae, nyelőcső varicositas) mellett kifejezett heveny és idült alsó végtagi pangás képét (varicositas, oedema, bullák) láttuk. A májban macronodularis cirrhosis talaján kialakult nagy kiterjedésű (9 cm) hepatocellularis carcinomát észleltünk.

Következtetés: Esetünk tanulsága egyrészt extrém ritkasága, másrészt a szerteágazó ellátási igény összehangolása, a beteg összetett kezelésének koordinálása miatt érdemel említést.

Újdonságok osztályunk életében

Trszkits Gyöngyi Szent Rókus Kórház Baja

Ahány ház anyyi szokás.

Mindenki az adott munkahelyen bevált és alkalmazott munkamenetet tanulja meg. S azok szerint igyekeznek a tőle telhető legjobban elvégezni a feladatait. Az asszisztensi munkába többféle módon kerülhetnek be apróbb módosítások és alkalmazható praktikák.

1. A tudomány és technika folyamatos fejlődése, a manapság előforduló patológus „vándorlás” hozhat a munkahelyre változásokat, melyek megkönnyíthetik vagy precízebbé tehetik az asszisztensi munkát.

Az idei évtől 2 új orvos dolgozik az osztályunkon és az Ő hatásukra került bevezetésre a jelzőanyag használata a biopsziák és kaparékok esetén, a bőrök alsó resectio vonalának megfestése, a blokkok jelölése és a zsíros anyagok (pl: emlő, lipoma) 70 %-os alkoholban történő rögzítése.

2. Amennyiben megadatik a lehetőség, hogy más munkahely minden napjaiba betekintést nyerjen, valaki elleshet olyan apróságokat, melyek számára új dolgok, de alkalmazhatóak a saját munkahelyén.

Nekem lehetőségem nyílt más kórház patológiáján eltölteni pár napot és ott lestem el, hogy a több blokkból álló esetek kazettáit damillal összeköti az indítóban az asszisztensnő és így

kerül beágyazásra. Ennek azért van jelentősége, mert sok anyag esetén egy eset azonos időben egy ember kezébe kerül.

Ugyanezen a helyen hallottam a zsíros anyagok hosszit ott beágyazásáról, mely nálunk - kis osztály lévén- nem valósítható meg. Így marad az 1 éjszakán át tartó 70 %-os alkoholban történő rögzítés.

3. Egy továbbképzés vagy kongresszus alatt is lehet okos dolgokat hallani és tanulni, mert elsősorban ezeknek az lenne a célja.

A tavalyi kongresszuson a rezidenseknek tartott egyik előadásban hallottam, hogy a biopsziákat indításkor, megfestik eosinnal és így kiöntéskor könnyen megtalálhatók a gombostüfejni anyagok.

Nem mindenhol és nem mindenki veszi jónéven, ha a hosszú éves napi rutin munkába változásokat kell bevezetni. Amennyiben meggyőződünk arról, hogy a változások az apróságok segíthetik a munkánkat, szinte észre sem vesszük és alkalmazzuk azokat.

Hallottam olyan kezdeményezésről, hogy az asszisztensnők más osztályokon - mintegy csereüdültetés - betekintést nyerjenek a mindennapi munkába. A fent említettek alapján nem is lenne hátrányos.

A húgyhólyag adenocarcinomáiról

Dr. Vadnay István, Dr. Horváth Györgyi Eger Markhot Ferenc Kh. Pathologiai Osztály

A húgyhólyag primaer adenocarcinómáinak gyakoriságát az irodalmi adatok 2 %-ra teszik. Az egri megyei kórház, ami urológiai centrum szövettani anyagában vizsgáltuk a mirigyarak előfordulását. Esetünkben az áttétes formákkal együtt ez alig néhány ezreléknek bizonyult. Az urothelium - átmeneti hám, ami magában rejti a mirigyarak kialakulásának lehetőségét is. A húgyhólyag fejlődése során az emésztő-, a kiválasztó-, a nemi működést biztosító szervek telepeinek összeolvadása ugyancsak adhat okot erre.

A diagnózis felállításához szükséges a tumor hólyagban elfoglalt lokalizációjának ismerete (vertex, trigonum), a szöveti kép és a termelt nyák típusának vizsgálata is.

Mindezek birtokában is érhetik a pathologist megkele-tések a húgyhólyag adenocarcinómák leletezése során..

A HISTOLS®; immunhisztokémiai detektáló rendszer a diagnosztikus és kutatási gyakorlatban

Voigt Anikó, Meczker Ágnes, Keszthelyi Rita

Hisztopatológia Kft., Hisztopatológiai Laboratórium, Pécs

Célkitűzések: Az immunhisztokémia és immuncitokémia során alapvető a megfelelő érzékenységű, optimális és jól értékelhető jelet eredményező, ugyanakkor költség- és környezetkímélő előhívó rendszer megválasztása az elsődleges antitestek kötődési helyeinek kimutatására. A Hisztopatológia Kft. Hisztopatológiai Laboratóriumában olyan új reagensek kifejlesztését tűztük ki célul, melyek megfelelnek ezen elvárásoknak. A kipróbálásuk során kapott, mind a diagnosztikus, mind a kísérletes munkafolyamatok számára jól hasznosítható tapasztalatok kerülnek ismertetésre.

Módszerek: 1) biotinált, egér és nyúl immunglobulinokat felismerő, kecskében és birkában termelt másodlagos ellenszérumok és peroxidáz-jelölt StreptAvidin optimalizálása immunhisztokémiai jelölésre fixált-beágyazott metszeteken. 2) az aptamer technológián

alapuló peroxidázt vagy alkalikus foszfátázt és egér, nyúl és patkány immunglobulinokra fajlagos Fab fragmentumokat tartalmazó mikropolimerek előállítására, optimalizálására egyszeres és kettős immunhisztokémiai jelölésre fixált-beágyazott metszeteken.

Eredmények: Az eredmények a primer ellenanyag szerinti eltérések, a szövetszövetminták sajátosságai, a jel lokalizációja alapján észlelhető különbségek és az egyre elterjedtebb instrumentális kihívások alapján kerülnek bemutatásra. Az elsődleges ellenanyag eredete szerint a lehetőségek közül kiválasztható a legérzékenyebb módszer. A szövetszövetminták jellege igényli az eltérő jelölő enzim kiválasztását. A jel lokalizációja alapján optimális kettős jelölés végezhető el. A legtöbb immunfestő automata lehetővé teszi az optimális előhívó rendszer kiválasztását és alkalmazását.

Következtetés: A HISTOLS[®]; reagensok kiválóan alkalmasak fixált-beágyazott szövetszöveti metszeteken az immunhisztokémiai jel detektálására, reprodukálható eredmények biztosítására. Megfelelő háttérrel adnak a módszertannak a primer antitest, a szövetszöveti minta, az immunfestő automata és a jel lokalizációja szerinti adaptálásához.

A nem előrehaladott és előrehaladott colorectalis adenomák és carcinomák strukturális jellegzetességeinek és K-ras mutációs státuszának összehasonlító elemzése

Yadamsuren Enkh-Amar, Hegedűs Ivett, ¹Cifra János, Pajor László, Bogner Barna PTE ÁOK Pathologiai Intézet 1:TMÖK Balassa János Kórháza Pathologiai Osztály

Célkitűzés:

Az adenomatosus polypusok szűrővizsgálat során történő felfedezésével és eltávolításával a colorectalis carcinomák kialakulása megelőzhető. Fontos kérdés, hogy az adenomák felfedezését követően milyen intenzitással történjenek követéses vizsgálatok a későbbi daganatok megelőzése céljából. Ismeretes, hogy az előrehaladott adenomák fokozottabb kialakulási kockázatot jelentenek. Vizsgálatunk egyik célja, az előrehaladott adenomák rutin leletezése kapcsán jelentkező interobserver eltérés mértékének megállapítása, továbbá azon strukturális illetve K-ras mutációs státuszban mutató jellegzetességek azonosítása, amelyek átfedést mutatnak az előrehaladott adenomák és a carcinomák között.

Feltételezésünk szerint így azonosíthatók azok a személyek, akiknél intenzívebb után követés szükséges.

Anyagok és módszerek

Retrospektív vizsgálatunkat a 2010-ben közzétett európai colorectalis carcinomák szűrésével, diagnózisával és minőségbiztosításával kapcsolatos módszertani ajánlásoknak megfelelően végeztük el (1). Előrehaladott adenomának a ≥ 10 mm-es, high grade jeleit mutató vagy villozus szerkezetű mucosalis neoplasia minősült, melyekben magas K-ras mutációs arányt feltételeznek (2, 3).

A mintáink a TMÖK Balassa János Kórházából és a PTE ÁOK Pathologiai Intézetének anyagából származtak. A minták CRC szűrés céljára Vieth és Stolte által módosított, átdolgozott Vienna klasszifikáció szerinti újraértékelését két patológus (HI, BB) egymástól függetlenül végezte el, majd eltérés esetén együttes vizsgálatot követően konszenzusra jutottak. Az adenomák méretének meghatározása a szövetszöveti metszeteken mm-ben történt. Ha elválkozás túl nagy volt, az indításkor formalin fixálást követően rögzített méretet, darabolt adenoma esetén az endoszkópos méretét vettük figyelembe. A Kras gén mutációs státusz meghatározására PCR-RFLP módszert alkalmaztunk.

Eredmények

Szövetteni újra értékelést követően 167 adenomát, 40 pT1 tumort, 94 előrehaladott CRC - t vizsgáltunk.

A metszeten- és az indításkor mért méret 31 adenoma esetében megegyezett, 80-nál a metszeten mért méret kisebb volt, mint az indításkor leírtánál (68 esetben 1-5 mm-el; 12 esetben 6-10 mm-el), 20 esetben pedig nagyobb volt (18 esetben 1-5 mm-el; 2 esetben 6-10 mm-el). 36 esetben az elváltozás átmérője a >25 mm-t meghaladta, mely a szövetteni metszeten történő mérést nem tette lehetővé.

A régi szövetteni osztályozás szerint közepes fokban dysplasiásnak véleményezett adenomák közül 19-et a HGIN, 13-at a LGIN csoportba soroltunk. Az adenocarcinoma in polypo diagnózisú tumorok közül 23 pT1 tumornak, 20 HGIN-nak (CIS: 2, intramucosalis carcinoma: 8, high grade dysplasia: 10), a 8 adenocarcinoma in situ in polypo diagnózisú tumorból 1 pT1-nek, 7 HGIN-nak (CIS: 2, high grade dysplasia: 5) felelt meg.

Az előre haladott CRC-k 42.5% -a (40/94), a pT1 tumorok 45%-a (18/40), az adenomák 40%-a (66/167) a rectumban, a carcinomák további 34%-a (32/94), a pT1 tumorok 32,5%-a (13/40) és az adenomák 43%-a (72/167) a disztális colonban helyezkedett el.

A nem előre haladott adenomák 33,3 % (18/54) - a (12. kodon 72,2%, 13. kodon 22,2%, 1 esetben mind a 12. és 13. kodonon), az előre haladott adenomák 58,4 % (66/113) - a (12. kodon 81,8%, 13. kodon 16,7%, 1 esetben mind a 12. és 13. kodonon), a pT1 tumorok 62,5 % (25/40) - a (12. kodon 72%, 13. kodon 24%, 1 esetben mind a 12. és 13. kodonon), pT2-4 carcinomák 44% (41/94) - a (12. kodon 78%, 13. kodon 22%) hordozott a Kras gén pontmutációt.

A kras mutáció előrehaladott CRC esetén leggyakrabban a proximális colonban (68%) és rectumban (43%), pT1 tumorok és az adenomák esetében a rectumban (40%, 61%) fordult elő. A kras mutáció ≥ 10 mm-es adenomáknál 59%-nak vs. a < 10 mm esetén 31%-nak adódott. A villózus struktúrájú adenomák 76,2%-a kras mutáns volt, ezzel szemben a tubuláris adenomáknak csupán 21%-a. A dysplasia foka nem befolyásolta a K-ras mutáció előfordulási gyakoriságát: LGIN 49,2% vs. HGIN 51% .

Következtetések

1. Az adenomák (mucosalis/intreapithelialis neoplasiák) méretének mikroszkópos meghatározása az előrehaladott adenomák pontos megítéléséhez és a surveillance szempontjából is elengedhetetlen. Az indításkor rögzített méret mindkét irányban jelentős eltérést mutat a metszeten mérthez képest, ezért nem elfogadható.
2. A szűrés céljára módosított kétosztalú (LGIN, HGIN) osztályozás használatával várhatóan javulni fog az intra- és interobserver eltérés.
3. A kras mutáció a colorectalis adenomák progressziójában szerepet játszik és összefüggést mutat az adenomák méretbeli növekedéssel, a villozus struktúra arányának növekedésével, de vizsgálatunk szerint nem mutat összefüggést a dysplasia fokával, így a villózus komponens százalékos arányának minél pontosabb meghatározása is kívánatos.

Irodalom

1. Phil Quirke, Mauro Risio, René Lambert et al.: Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis- European recommendations. Virchows Arch. 2010.
<http://www.springerlink.com>
2. Jass J.R., Baker K., Zlobec T., et al.: Advanced colorectal polyps with the molecular and

morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a 'fusion' pathway to colorectal cancer. *Histopathology* 2006;49:121-131

3. Potter J.D., Lindor N.M.: *Genetics of Colorectal cancer*. Springer Science & Business Media LLC; 2009.

Többszintű, többszintű fluoreszcens digitális mikroszkópia: FISH jelek és kisméretű connexin csatornák analízise 252 emlőrák TMA mintájában

Zsákovics Ivett¹, Szász A Marcell², Balla Péter¹, Kulka Janina², Krenács Tibor¹ 1 I.Sz Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest 2 II. Sz. Patológiai Intézet, Semmelweis Egyetem, Budapest

A kisméretű fluoreszcens jeleket adó biomarkerek komplex sokmarkeres vizsgálata különösen nagyszámú mintán, eddig szinte lehetetlen volt, mert a kis jelek gyorsan halványodnak. Ráadásul a 3-8 µm vastag metszetben random jelentkező, mikrométernél kisebb jelek egy része a hagyományos fotózás elől rejtve marad. Nagyszámú szövetminta és marker analízise hagyományos metszeteken egyébként is hosszadalmas és nehezen standardizálható. Ezért többszintű, többszintű digitális fluoreszcens mikroszkópia és szöveti multiblokk (TMA) módszer kombinálásával, nagyszámú permanens fluoreszcens minta hatékony és validált elemzésére alkalmas rendszert dolgoztunk ki. Ezzel sikeresen tanulmányoztuk a szomszédos sejtek közötti connexin (Cx) csatornák (gap junction) előfordulását emlőrákokban, amelyek fontos szerepet játszanak a sejtek homeosztázisában, deregulációjuk pedig összefüggésbe hozható a karcinogenezissel.

A létező 21 Cx izotípusból 10 expresszióját a Ki67 proliferációs markerével szimultán vizsgáltuk 3x84 db (grade1, grade2, grade3), összesen 252 mintából álló multiblokkokon kettős immunfluoreszcens módszerrel. Az metszeteket digitalizálás után (Pannoramic, 3DHISTECH, Budapest) a TMA modul szoftverrel négyfokozatú skálán értékeltük és kvantitatív képanalízissel ellenőriztük. Vizsgáltuk a Cx expresszió viszonyát az emlőrák korszzerű immunfenotípusával, grade-jével, és a prognózissal. A FISH-el igazolt HER2 gén amplifikációt ugyancsak többszintű, többszintű digitális digitalizálás után igazoltuk.

Normál emlőben megerősítettük a Cx43 és Cx26 jelenlétét. Ezen felül Cx32-t, Cx30-at, Cx23-at, Cx46-ot és Cx30.2-t is találtunk. Grade 1-es emlőrákokban szignifikánsan több volt a Cx43 pozitív esetek száma, mint grade 2-esekben, ezzel szemben újra relatív emelkedés látszott a rossz prognózisú grade 3-as karcinómákban. Ez a megfigyelés, és hogy a proliferáló lumenális B típusú emlődaganatok több mint felében megjelenik a Cx43, magyarázhatja a nem teljesen szignifikáns 5 éves betegségmentes túlélést a Cx43 pozitív esetekben. Ugyancsak kimutattunk Cx26-ot, Cx32-t, Cx30-at, Cx46-ot és elsőként Cx23-at „high grade” proliferáló tumorok mintegy 10-20%-ában.

A többszintű, többszintű digitális fluoreszcens mikroszkópia és az adatbázis alapú szöveti multiblokk (TMA) módszer kombinálása egyedülálló módon tette lehetővé kisméretű immunfluoreszcens és FISH jelek megbízható és hatékony elemzését nagyszámú szövetmintában, ahol permanens jelek az utólagos mennyiségi elemzést és az eredmények konszolidálását is megengedték.

Emlőrákban a connexin expressziós eredményeink a direkt kommunikációs csatornák tumorszuperszív és tumoradaptív szerepét egyaránt felvetik.