

A prosztatarák molekuláris- és klinikai prognosztikai faktorainak összevetése

Doktori értekezés

Dr. Bánfi Gergely

Semmelweis Egyetem
Klinikai orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Prof. Dr. Nyirády Péter, DSc., egyetemi tanár

Hivatalos bírálók: Dr. Szűcs Ákos, Ph.D., egyetemi adjunktus
Dr. Beöthe Tamás Zsolt, Ph.D., főorvos

Szigorlati bizottság elnöke: Prof. Dr. Kovalszky Ilona, DSc., egyetemi tanár
Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Ágoston Péter, Ph.D., részlegvezető főorvos
Dr. Várbíró Szabolcs, Ph.D., egyetemi docens

Budapest
2017.

BEVEZETÉS

A prosztatatarák (PC) a férfiakban leggyakrabban kórismézett rosszindulatú daganat. A kardiovaszkuláris halálozás csökkenésével és az átlagéletkor emelkedésével, a diagnosztikai és terápiás eszköztár fejlődése dacára a második leggyakoribb daganatos halálok maradt. Környezeti- és genetikai tényezők szerepe egyaránt felvetődött a kórforma kialakulásával kapcsolatban. A nemzetközi epidemiológiai kutatások megállapították, hogy azon bevándorlók, akik alacsony tumorgyakoriságú területről kerülnek olyan környezetbe, ahol a betegség gyakoribb, ezen tumorféleségben közepes gyakorisággal betegszenek meg. Előfordulása halmozódik a betegségben szenvedő férfiak rokonságában, tehát a kórformának örökletes összetevője is van.

A kezelés módját és a prognózist a betegség stádiuma határozza meg. Abból kiindulva, hogy a prosztatára korlátozódó karcinoma növekedése T1-2, N0, M0 stádiumban igen lassú, felvetődik a kérdés, hogy kell-e egyáltalán kezelni ezeket? Kérdéses, hogy a korai-, vagy incidentális PC-t milyen módszerrel, agresszivitással, és egyáltalán kell-e kezelni: van-e jogunk a daganatellenes gyógykezelés “áldozataivá” tennünk olyan férfiakat, akiknek korai daganata – mai ismereteink szerint – mintegy 10 évig kezelés nélkül is teljesen tünetmentes maradna? A daganat biológiai aktivitása a különböző stádiumokban alig prognosztizálható, a lokális progresszióval, közeli- és távoli áttét jelentkezésével kifejezhető biológiai agresszivitás függ a beteg életkorától, a tumor nagyságától és grádusának jellemzésére alkalmazott úgynevezett Gleason-pontszámától.

A prosztatatarák klinikai gyakorlatban alkalmazott kórjóslati tényezői

A laikus beteg szempontjából a prosztatatarák diagnózisának kimondása bír döntő jelentőséggel, azonban az urológiai gyakorlatban a betegség adott személyre vonatkoztatott lefolyásának megjóslása, úgynevezett prognózisa a legfontosabb.

Ismert, hogy a PC rendkívül sokféle, egyénenként változó viselkedésű. Az időben elvégzett kuratív kezelés életmentő lehet, de ismertek a feleslegesen agresszív, úgynevezett túlkezelés okozta szövődmények és azok káros következményei is - elég a radikális prosztatektómia utáni akaratlan vizeletvesztésre vagy merevedési zavarra gondolni. Ismert, hogy a leggyakrabban használt daganatjelző, a prosztataspecifikus antigén (PSA) prognosztikai célú alkalmazásával 30% körüli az alacsony kockázatú (vagyis az élethosszt nem befolyásoló) prosztatarákok kimutatása, másfelől a betegek majd' 25%-a kimutathatatlan, de jelen levő (okkult) áttétekkel bír. Fontos cél tehát az alacsony kockázatú, vagyis évek alatt lassan progrediáló, és a várhatóan gyorsan progrediáló prosztatarákok elkülönítése. Az erre javasolt úgynevezett "active surveillance" protokoll, a PSA - rektális vizsgálat (RV) - prosztatabiopszia hármast használva a követésre, 2-éves követési időszakot jelöl meg és így választja ki a betegek közül azon 25%-ot, akikben az eredeti prosztatabiopsziás szövettanban sejtettnél agresszívabb betegség-lefolyás várható. Ez is aláhúzza olyan prognosztikai faktor felismerésének igényét, amellyel az agresszív és nem agresszív viselkedésű prosztatarákok elkülöníthetők, mert az agresszívabb viselkedésű rákok agresszívabb kezelést is igényelnek.

A PC mikroszkópos grádusa meghatározza a betegség helyi kiterjedését, a nyirokcsomó- és csontáttétek jelenlétét ugyanúgy, mint ahogy sejteti a különböző kezelési formák hatékonyságát és a betegség általános túlélését. A grádus meghatározására legáltalánosabban alkalmazott módszer a Gleason-szám meghatározása, de annak, jóllehet a legerősebb jelzője a prosztatarák biológiai viselkedésének és áttétképző-képességének, egyedülként való alkalmazása nem elégséges a betegség lefolyásának előrejelzésére. A daganat stádiuma szintén fontos prognosztikai tényező. A klinikai gyakorlatban a stádium meghatározásának eszköztárát a RV, PSA, a prosztatabiopszia szövettani jellemzői és a képkalkotók jelentik. Tekintve azonban, hogy az utóbbi nem alkalmas mikroszkópikus szintű kérdések megválaszolására, legtöbbször korlátozottan használható fel. A patológiai stádium az eltávolított prosztataszövet, illetőleg, ha rendelkezésre áll, az

ondóhólyagok, környéki nyirokcsomók sajátosságainak felhasználásával határozható meg és a klinikai stádiumnál hatékonyabb a betegség lefolyásának megítélésében. Előnyeik felhasználása és hátrányaik csökkentése céljából a fenti tényezőket nomogramokba foglalták, hogy együttes használatukkal a gyakorlatban hatékonyabb prognózis-készítés váljon lehetővé.

A prosztatakarcinóma molekuláris prognosztikai faktorai

A PC kórjóslatára eddig vizsgált biomolekuláris markerek többsége a sokféle sejtszintű folyamat (sejtciklus, sejthalál- és apoptózis, szignál transzdukció, sejt-adhézió és angiogenezis) szabályozói közül kerültek ki. Ezeken kívül számos gént és fehérjét vizsgálnak a PC prognózisának jelzőjeként és lehetséges terápiás eszközként. Ezek közül a leghangsúlyosabbak a tumor-specifikus fehérjékkel, hormonreceptorokkal, citokinekkal, onkogénekkkel és tumor-szupresszor génekkkel végzett kutatások.

CÉLKITŰZÉSEK

A prosztatatarák kórhajslati tényezőivel foglalkozó vizsgálatainkat két különböző betegcsoporton végzett kutatás alkotja. Az első vizsgálatban a Gleason-összeggel kifejezhetően már a diagnózisukkor eltérő malignitású és ezért eltérő klinikai prognózisú PC-k és az egyes prognosztikai faktorok kapcsolatát vizsgáltuk. A második kutatás során a kezelésük során androgén-szenzitívöl kasztráció-rezisztensé súlyosbodó tumorok esetén értékeltük az előzőekben vizsgált és az újabb prognosztikai mutatókat. Tekintve, hogy a különböző vizsgálati csoportok alapvetően eltérnek, ezért a továbbiakban mind a célkitűzések, mind a módszerek, mind az eredmények címszó alatt külön bemutatva ismertetjük a vizsgálatokat.

I. Célunk a Gleason-összeggel kifejezhetően már a felfedezésükkor különböző prognózisú PC-k elkülönítésre alkalmas faktor felkutatása. Ennek során a következő kérdésekre reméltünk választ:

1. A Gleason-összeg alkalmas-e a PC prognózisára való következtetésére?

2. Az androgén-receptor expressziója eltérő-e a különböző agresszivitású és prognózisú csoportokban?

3. A p21, p27 és p63 markerek expressziója különbözik-e az eltérő Gleason-összegű csoportokban?

Fenti kérdéseinkkel arra kerestük a választ, hogy a módosítások dacára is sokszor szubjektív és nehezen reprodukálható, valamint bizonyos csoportjaiban ellentmondásos prognosztikai értékű Gleason-pontszám helyett találunk-e másik, a prognózist jelző markert, illetve az AR megfelelő-e ilyen mutatónak?

II. Vizsgáltuk továbbá az előzőeken túl számos más, korábbi kutatások alapján szóba jövő prognosztikai faktor jelenlétét AS és CR prosztatatarákok

szöveti anyagainak összehasonlításával. A CR forma kialakulását a klinikai gyakorlatnak megfelelően a progresszió egyértelmű jelének tekintettük.

1. Az előzőekben nem különböző AR-i expresszióban létrejön-e különbség az androgén-rezisztencia kialakulásával?

2. Az előzőekben különböző p27-expresszió összefügg-e az androgén-rezisztencia jelentkezésével kódolható progresszióval is?

3. A β -catenin, HIF-1 alfa, MCM-2, MGMT, Ki67 és geminin expressziójának változása együtt jár-e a progresszióval, a CR forma kialakulásával?

A CR PC-vá való elfajulás számos modelljét vizsgálták napjainkig. Az eddigi vizsgálatok többnyire sejtvonalakon, xenograft modelleken és transzgenikus állatok vizsgálatával történtek és gyakran ellentmondásos eredménnyel zárultak. A mi vizsgálataink a korábbi kutatások betegszámaival összevethető számú, emberi PC-s szövetminták immuno-hisztokémiai analízisével történtek - nem egy vizsgált anyag esetén elsőként az irodalomban.

MÓDSZEREK

A daganatellenes kezelés hatékonyságát a PSA-szint jelzi, ennek meghatározásában az Amerikai Radiológiai és Onkológiai Társaság irányelvét vettük alapul. Vizsgálatunkban a szövettani leletek kiértékelését ugyanaz a patológus végezte, az új, ISUP-féle módosított besorolás szerinti kritériumok alapján értékelve a prosztatabiopsziás mintákat.

Vizelési panaszok miatt prosztatarákos betegeken végzett transzuretrális prosztatareszekciók, prosztatarák miatti radikális prosztatektómiák és emelkedett PSA-érték miatt végzett prosztatabiopsziák során nyert szövettani mintákat dolgoztunk fel. A PC diagnózisát előzetes szövettani vizsgálat igazolta.

Az **I. vizsgálatban** 13 alacsony és 13 magas malignitású prosztatarákos kaukázusi férfi daganatos dűlmirigy mintáit vizsgáltuk. A betegeket aszerint csoportosítottuk, hogy daganatuk Gleason-összeggel jellemezve milyen differenciáltságú. A prosztatabiopsziás szövettani minták két csoportját eszerint alacsony (3+3 és 3+4) és magas (5+4, 5+5) Gleason-összegű daganatos minták alkották. Vizsgáltuk a p21, p27, p63 expresszióját és az AR megjelenését a Gleason-pontszámmal alacsony- és magas malignitásúnak minősített rák esetén. Tizenhárom-tizenhárom mintában vizsgáltuk a sejtciklus pozitív szabályozóinak (p21, p27), a normál prosztataszövet onkogenitásban szereplő (p63) és növekedésében döntő funkcióval bíró (AR) faktorok jelenlétét a PC-k agresszivitásának függvényében. A biopsziák indikációjának felállítása és a kezelés követése a PSA szérumszintjének mérése alapján történt. Az AR, p21, p27 és p63 előfordulását értékeltük.

A **II. kutatásban** az antiandrogén-kezelésre adott PSA-válasz alapján 9-9 kaukázusi férfiból álló AS és CR csoportot különítettünk el, a CR-sé váló formát a klinikai gyakorlattal összhangban rosszabb prognózisúnak tekintve. A

csoportokban az AR, p21, p27, p16, β -catenin, HIF-1, MCM-2, geminin, MGMT és Ki67 expresszióját vizsgáltuk. A szövettani mintákat a CR csoportban vizelési panaszok miatt végzett transzuretrális prosztatareszekciók során nyertük.

EREDMÉNYEK

Az **I. vizsgálatban** az alacsony Gleason-összegű, 13 fős csoportban (3+3, 3+4) közepesen vagy extrém magas PSA-értékek vezettek a diagnózishoz. Átlagéletkoruk 70,38 év (60-80). 12 beteg (92%) AR-pozitív volt. A magas Gleason-összegű csoporttal egyezően, a p21 és p63 tekintetben a tumorok negatívak voltak, viszont p27 minden, a csoportba tartozó betegben pozitív volt.

A magas Gleason-összegű (4+5, 5+5) csoportban a biopszia végzésekor igen magas PSA-értéket találtunk, ami egy esettől eltekintve a kezelés során csökkent. A szövettani vizsgálat minden esetben adenokarcinómát igazolt. Átlagéletkoruk 71,08 év (61-81). A PC-sejtek egyetlen kivételtől eltekintve AR-pozitívak voltak. Az AR-negatív beteg 3 hónappal a biopszia után meghalt. Minden minta p63 negatív volt. P21 pozitívást csak a mucint termelő adenokarcinómában láttunk. P63 pozitívás a normál vagy hiperpláziás prosztata sejtekben mutatkozott, akár a tumor közvetlen környezetében is. P27 pozitívás 7 esetben (54%) volt megfigyelhető.

A **II. vizsgálatban** kilenc beteg daganata volt androgén-szenzitív (AS) és kilencé kasztráció-rezisztens (CR). Az átlagéletkor (73,22 év (66-84) vs. 73,22 év (65-84)) megegyezett az AS és CR csoportban. Az átlagos Gleason-összeg sem volt eltérő (8 ± 2 vs. $8,85\pm 0,89$, t-teszt, $p=0,18$) a két csoportban. A PSA-szintek viszont szignifikánsan eltértek az AS és CR csoportban (sorrendben: $5,38\pm 13,1$ vs. $87,31\pm 120,72$, t-teszt, $p=0,03$), a CR PC definíciójának megfelelően.

A statisztikai vizsgálat azt mutatta, hogy az MCM-2 és az AR szignifikánsan magasabban expresszálódik CR daganatokban az AS-ekhez képest (Mann-Whitney U-teszt, $U=56$ vs. $63,5$, $z=1,9$ vs. $2,03$, $p=0,05$ vs. $0,04$). A geminin expressziója szintén magasabb volt a CR PC-s mintákban, mint az AS-ekben (Mann-Whitney U-teszt, $U=58,5$, $z=1,58$, $p=0,11$). Alacsonyabb MGMT-szinteket találtunk viszont CR prosztatarákokban, mint AS-ekben (Mann-Whitney U-teszt, $U=63,6$, $z=2,03$, $p=0,04$). (1. ábra) A hat további vizsgált fehérje (Ki67,

p27, p21, p16, β -catenin, HIF-1 α) immunfestése nem mutatott különbséget a két vizsgált csoportban.

MEGBESZÉLÉS

Kezelése során a PC sok esetben progressziót mutat a kezdetben hatékonynak tűnő terápia ellenére. Vizsgálatunk klinikai szakaszában a mindennapok gyakorlatának megfelelően a magas Gleason-összeget és a PSA emelkedését tekintettük a progresszió jelének, az immun-hisztokémiai vizsgálatok szakaszában az előzőekben kasztráció-rezisztensnek minősített rákokat soroltuk a progrediáló tumorok csoportjába.

Első vizsgálatunk mintáinak **egyikében sem észleltünk p63 aktivitást**, ami egyezik a korábbi vizsgálati eredményekkel. Hasonlóképpen, **p21 sejtmagi pozitivitás sem volt észlelhető** első vizsgálatunk anyagában, egyedül a mucint termelő adenokarcinomás mintában. A vizsgált **minták döntő többségében** (mindkét vizsgált csoportból összesen egyetlen eset kivételével) **AR pozitivitást észleltünk**.

Az alacsonyabb Gleason-összegű (kevésbé agresszív) és magasabb Gleason-összeggel jellemezhetően agresszívabb PC-k között, kizárva a nem expresszálódó fehérjéket, vagyis a p21-et és p63-at, jellemzően **a p27 sejtmagi aktivitásában észleltünk különbséget**, a két csoport között az AR expressziójában nem volt különbség. Csak 7/13 arányban (54%) fordult elő pozitív p27kip1-reakció a magasabb Gleason-összegű csoportban, de minden kevésbé agresszív tumorból vett minta pozitív volt p27 tekintetében, vagyis **a p27 előfordulásának csökkenése a rosszabb prognózis jelzője**.

A PSA-érték (akár a kezelés előtt, akár utána) nem mutatott összefüggést a p27 előfordulásával.

A kasztráció-rezisztens prosztatákban az androgén-receptor túltermelődése (overexpressziója) az egyik leggyakoribb jellegzetesség. Több vizsgálat is leírja az AR promotor metilációját 8-39%-os előfordulással a PC-s

szövetben. A metiláló ágensek a karcinogenezis részei, de a DNS-javító MGMT fehérje eltávolítja a metil-gyököt. Az AR promoter metilációja magasabb a CR esetekben az AS PC-hoz viszonyítva. Az MGMT metilációja viszont széles határok között mozog (0-76%). Számos vizsgálat leírta, hogy a gének mutációja (pl. az MGMT-jé is) szerepet játszik a PC progressziójában. Napjainkig egyetlen vizsgálat kutatta az AS és CR sejtek tekintetében azok metilációs állapotát. Az MGMT eszerint az agresszív PC-k lehetséges markere. A mi vizsgálatunk ezzel ellentétben, **alacsonyabb MGMT-expressziót talált CR PC-ben, mint az AS PC esetén.**

Adataink megerősítik, hogy az **AR-ok expressziója magasabb CR PC-ben**, mint AS társaikban, ugyanakkor az első vizsgálat eredményei szerint a Gleason-összegetől az expresszió független.

Prosztatarákban az MCM-2 és a geminin-szintek magasak, de csak az MCM-2-t találták a túlélés független faktorának, a gemininnel ellentmondásos eredmények születtek. Más vizsgálatok az MCM-2-mintázatot kutatták normál prosztataszövetet és PC-t összevetve, és azt találták, hogy a radikális prosztatektómia utáni betegségmentes túlélés független prediktív faktora az MCM-2 expressziója. Ezt az expressziót azonban nem befolyásolta az esetleges megelőző antiandrogén-kezelés. Az irodalomban leírtakkal egyezően, a mi adataink szerint is az **MCM-2 expressziója szignifikánsan magasabb volt CR PC esetén** az AS PC-hoz képest. A geminin-szint szintúgy magasabb volt a CR esetekben, szemben a néhány korábbi tanulmány ellentmondásos eredményével.

A p27 (Kip1) és a Ki67 a sejtproliferáció és a DNS-károsodás hasznos markere. P27 (Kip1) down-regulálódik, miközben Ki67 up-regulálódik PC-ben. Ezen fehérjék expressziója és a tumor grádus és stádium között ismert a kapcsolat. Második vizsgálatunk eredményei szerint a **p27 előfordulása nem különbözött szignifikánsan AS és CR daganatokban**, a **Ki67** előfordulásával kapcsolatban eredményeink hasonlóak, mint másoknál, akik **nem találták a prognózissal kapcsolatos következtetések levonására alkalmas markernek.**

Egy korábbi vizsgálat úgy találta, hogy a p16 citoplazmatikus expressziója az antiandrogén-kezelés hatékonyságának független prediktora AS PC-ben, de nem CR daganat esetén. A p16 alacsonyabb szintje a távoli áttétek valószínűségének szignifikáns jelzője. Kezeletlen PC-ben a p21 expressziójának mértéke az AS forma CR-sé válásának előrejelzője és az androgén-megvonással kezelt betegek túlélésének negatív prediktora.

A mi immunohisztokémiai eredményeink szerint **sem a p16, sem a p21 expressziója nem változik meg a CR PC-ben** az AS PC-hoz képest.

A β -catenin mutációja gyakori jellemzője a prosztatataráknak. A β -catenin az AR kofaktora és az AR-szignálút stimulálója. Korábbi vizsgálatok úgy találták, hogy a β -catenin a PC progressziójában döntő jelentőségű. Az AR- és β -catenin-szintek az AS és CR sejtek közötti különbségtétel indikátorai lehetnek. Egy 5 vizsgálatot és 500 beteget feldolgozó meta-analízis kimutatta, hogy a β -catenin szintje és a daganat grádusa fordítottan arányos, előrehaladott PC-ben és csontmetasztázisban alig mutatható ki. Vizsgálatunk **nem talált szignifikáns különbséget a β -catenin expressziójában** az AS PC és a CR PC között.

A β -catenin szignálút aktiválódása okozza a HIF-1alfa sejtbeli szintjének emelkedését, amiről ismert, hogy a PC-sejtek inváziós potenciáljának fokozója. A HIF-1alfa a PC sejtek apoptotikus stressz-túlélő képességében is szereppel bír. A HIF-1alfa agresszívabb metasztatikus fenotípusú PC-t okoz. Vizsgálatunkban **nem találtunk szignifikáns különbséget** az AS és a CR PC **HIF-1alfa expressziójában**. Úgy gondoljuk, hogy a fokozott HIF-1alfa expresszió nem befolyásolja az AS PC-nek CR formájúvá alakulását.

A fenti sejtfolymatok megértésükkel egy esetleges daganatellenes kezelés lehetőségét hordozzák. Jó példa erre a vizsgálatunkban is CR PC-ben szignifikánsan gyakrabban előforduló MGMT inaktivációjára kipróbált pszeudoszubsztrát inaktivátor lomeguatribbal folyó, biztató kezdeti eredményű kísérlet is.

KÖVETKEZTETÉSEK

Tizenhárom alacsony (3+3 és 3+4) és tizenhárom magas (4+5, 5+5) Gleason-összegű prosztatatarakos mintában vizsgáltuk a p21, p27, p63 és AR expresszióját. Célunk az volt, hogy az eltérő Gleason-összeg alapján már felfedezésükkor különböző kórjóslatúnak tartott PC-k megkülönböztetésére alkalmas markert találjunk.

Immun-hisztokémiai eredményeink szerint a p21 és p63 expresszió nem volt kimutatható a mintákban. Adataink megfelelnek a korábbi irodalmi eredményeknek, a **p63 jelenléte a PC-ra nem jellemző, a p21 pedig alkalmatlan a különböző agresszivitású PC-k közötti különbségtételre**. Magas Gleason-összeggel jellemezhető PC-kban alacsonyabb p27 expressziót észleltünk. Vizsgálatunk eredményei szerint a Gleason-összeggel jellemezhetően eltérő agresszivitású PC-s csoportok között az **AR expresszióban nem volt különbség**. A már kórismézésükkor eltérő malignitású PC-k közötti különbségtételre a p21, p27, p63 és AR közül egyedül a **p27 bizonyult megfelelőnek: expressziója a malignitással fordítottan arányos**.

Kilenc androgén-szenzitív és kilenc kasztráció-rezisztens prosztatatarakos mintában 10, az onkogenezisben és a PC progressziójában esetlegesen szereppel bíró, részben az előző vizsgálatba is bevont fehérje expresszióját vizsgáltuk. Immunohisztokémiai eredményeink szerint 3 vizsgált fehérje (**minichromosome maintenance-2, metilguanin-DNS metiltransferáz és AR**) szignifikánsan sűrűbben fordult elő CR PC-ben az AS PC-hoz képest, miközben a 7 másik vizsgált fehérje (úgy mint β -catenin, p27, p21, p16, Ki67, hypoxia-inducible factor-1 alpha és geminin) expressziója nem különbözött szignifikánsan a két csoportban. Úgy gondoljuk, hogy a **minichromosome maintenance-2, a metilguanin-DNS metiltransferáz és az androgén receptor a kasztráció-rezisztensé alakulás**

indikátorai: az MCM-2 és AR expressziója a progresszióval egyenes arányban, az MGMT expressziója fordítottan arányos.

A két vizsgálat összevetésével arra következtettünk, hogy a felfedezésükkor különböző Gleason-összegű PC-kra jellemző szignifikánsan eltérő p27- és nem különböző AR-expresszió a progresszió során változik: a p27 előfordulásának különbsége megszűnik az AS és CR csoportok összevetésében, míg az AR expressziójának fokozódását észleljük CR mintákban az MCM-2 expressziójának fokozódása és az MGMT expressziójának csökkenése mellett.

A vizsgálati eredmények azt sugallják, hogy a **Gleason-összeg egyedüli faktorként a prognózis megítélésére nem alkalmas.**

Napjainkra számos vizsgálati eredmény látott napvilágot a PC-ben zajló fehérje-expresszió változásairól. Ezek a vizsgálatok azonban normál és daganatos prosztataszövetet hasonlítottak össze. Vizsgálatunk célja alacsony és magas Gleason-összegű-, illetve AS és CR prosztatarákos mintákban egy korábban a PC-kben már vizsgált fehérjeegyüttes expressziójának összehasonlítása volt. Fontos ezen fehérjék szerepének értelmezése mind a prosztatai onkogenezisben, mind az AS-ből CR-sé válás folyamatában. Amennyiben a rosszabb prognózisú PC-k kiválasztása hatékonyabb lesz, illetve a PC CR-sé válásának folyamata jobban átláthatóvá válik, a túlkezelések csökkenése remélhető és a hatékony terápia új távlati nyílhatnak meg. A fenti markerek szabályozta patológiai folyamatok jobb megértése emellett lehetővé teheti újabb, hatékony daganatellenes szerek kifejlesztését.

SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

Banfi G, Teleki I, Nyirady P, Keszthelyi A, Romics I, Fintha A, Krenacs T, Szende B. (2015) Changes of protein expression in prostate cancer having lost its androgen sensitivity. *Int Urol Nephrol*, 47:(7)1149-1154. **IF: 1,519**

Romics I, **Banfi G**, Szekely E, Krenacs T, Szende B. (2008) Expression of p21(waf1/cip1), p27(kip1), p63 and androgen receptor in low and high Gleason score prostate cancer. *Pathol Oncol Res*, 14:(3)307-311. **IF: 1,260**

Bánfi G, Glasz T, Székely E, Romics I. A prosztataspecifikus antigén-vizsgálat első évtizede klinikánkon (1994–2004) [Investigation of prostate specific antigen in the first decade of its use, in our clinic (1994-2004)]. (2007) *Orv Hetil*, 148:(3)121-124.

Bánfi G, Kiss F, Kádár A, Romics I. A prosztataspecifikus antigén-szint meghatározásának első öt éve során szerzett tapasztalataink összefoglalása. (2003) *Magy Onkol*, 47:(2)165-168.

Egyéb – nem az értekezés témájában megjelent – eredeti közlemények

Bánfi G. Húgyúti gyulladások. (2014) *Magyar Orvos*, 22:(6-7)17-20.

Bécsi Á, **Bánfi G**, Glasz T, Majoros A, Nyirády P. (2014) Hydronephrosist okozó ritka uréterdaganat. *Magy Urol*, 26:(3)101-103.

Bánfi G. Infekciókontroll az urológiában. (2013) *IME: Informatika és menedzsment az egészségügyben*, 12:(1)36-39.

Selinski S, Lehmann ML, Gerullis H, **Bánfi G**, Romics I, Golka K. (2012) Urinary bladder cancer risk in relation to a single nucleotide polymorphism (rs2854744) in the insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP3) gene. *Arch Toxicol*, 86:(2)195-203. **IF: 5,215**

Selinski S, Lehmann ML, Gerullis H, **Bánfi G**, Romics I, Golka K. (2012) Rs11892031[A] on chromosome 2q37 in an intronic region of the UGT1A locus is associated with urinary bladder cancer risk. *Arch Toxicol*, 86:(9)1369-1378. **IF: 5,215**

Szendrői A, Kulka J, Szász AM, Bata P, **Bánfi G**, Miklós I, Romics I. (2012) Papillaris vesedaganaton belüli metaplasticus csontképződés és csontvelő kialakulása. *Uroonkológia*, 9:(4)90-92.

Kelemen Zs, **Bánfi G**, Nyirády P. A férfi húgycső szűkülete. (2011) *Magy Urol*, 23:(2)82-101.

Selinski S, Blaszkewicz M, Gerullis H, **Bánfi G**, Romics I, Golka K. (2011) Genotyping NAT2 with only two SNPs (rs1041983 and rs1801280) outperforms the tagging SNP rs1495741 and is equivalent to the conventional 7-SNP NAT2 genotype. *Pharmacogenet Genomics*, 21:(10)673-678. **IF: 3,485**

Lehmann ML, Selinski S, Gerullis H, **Bánfi G**, Romics I, Golka K. (2010) Rs710521[A] on chromosome 3q28 close to TP63 is associated with increased urinary bladder cancer risk. *Arch Toxicol*, 84:(12)967-978. **IF: 4,041**

Mavrogenis S, **Bánfi G**, Siller Gy, Kohnen R, Varga J, Holman E, Romics I. A Rovatinex® javítja a kőmentesség esélyét SWL-t követően - egy placebokontrollált, randomizált klinikai vizsgálat eredményei. (2010) *Magy Urol*,22:(2)78-84.

Barabas J, Kelemen Z, **Bánfi G**, Nemeth Z, Romics I, Nyirady P. (2009) Penis covering and simultaneous urethral replacement by scrotal skin for severe penile and urethral necrosis. *Int Urol Nephrol*, 41:(3)537-540. **IF: 1,053**

Kelemen Zs, Sáfrány Gy, Mészáros G, Jósvay J, Mavrogenis S, Sterlik G, **Bánfi G**, Nyirády P, Joós L, Romics I. (2008) Elsődleges ellátás és helyreállító műtétek Fournier-gangrénás esetben. *Magy Urol*, 20:(4)195-210.

Nyirady P, Kelemen Z, **Bánfi G**, Rusz A, Majoros A, Romics I. (2008) Management of congenital penile curvature. *J Urol*, 179:(4)1495-1498. **IF 3,952**

Nyirády P, Perovic S, Kelemen Zs, **Bánfi G**, Keszthelyi A, Romics I. (2008) Az epispadiasis felnőttkori kezelése. *Magy Urol*, 20:(4)211-218.

Nyirády P, Kelemen Z, Kiss A, **Bánfi G**, Borka K, Romics I. (2008) Treatment and Outcome of Vaseline-Induced Sclerosing Lipogranuloma of the Penis. *Urology*, 71:(6)1132-1137. **IF: 2,242**

Bánfi G, Nyirády P, Riesz P, Kelemen Zs. (2007) Húgycsőszérléssel társuló péniszfraktúra. *Magy Urol*, 19:(1)70-74.

Kelemen Zs, **Bánfi G**, Mavrogenis S, Kiss J, Nyirády P. (2007) Medencetörés okozta húgycsőszűkület megelőzésének és kezelésének lehetőségei. *Magy Urol*, 19:(1)25-34.

Nyirády P, Borka K, **Bánfi G**, Kelemen Zs, Romics I. (2007) Lichen sclerosus és himvesszorak összefüggése. *Magy Urol*, 19:(1)15-18.

Riesz P, Nyirády P, Szucs M, Szendroi A, Majoros A, **Bánfi G**, Kiss A, Lotz G, Torzsok P, Kelemen Z, Romics I. (2007) Himvesszo-daganatos betegek kezelésével szerzett tapasztalataink [Experiences in treatment and follow up of 50 patients with penile cancer]. *Orv Hetil*, 148:(37)1751-1756.

Kelemen Z, Nyirády P, **Bánfi G**, Pénzes E, Barabás J. (2006) Hugycsoszukulet megsuntetese szájnyálkahártya beuiltetesevel. *Magy Urol*, 18:(1)37-46.

Kelemen Zs, Nyirády P, **Bánfi G**, Joós L, Borka K. (2006) A hímvessző vastagitasa vazelinnal – következmények és azok ellátása. *Magy Urol*, 18:(1)16-27.

Nyirády P, Borka K, **Bánfi G**, Kelemen Z. (2006) Lichen sclerosus az urológiai gyakorlatban. *Orv Hetil*, 147:(44)2125-2129.

Nyirády P, **Bánfi G**, Kelemen Zs. (2006) A ferfi kettős húgycső vizsgálata és kezelése felnőttkorban. *Magy Urol*, 18:(1)1-8.

Kelemen Zs, Rusz A, Nyirády P, Fekete F, **Bánfi G**, Romics I. (2005) A hímvessző veleszületett, egyedüli tünetként jelentkezo görbületének műtétei. *Magy Urol*, 17:(3)127-136.

Kelemen Zs, Nyirády P, Németh Zs, Joós L, Keszthelyi A, **Bánfi G**, Barabás J. (2005) Himvesszore húzott femgyuru súlyos következményei. *Magy Urol*, 17:(4)229-233.

Bánfi G, Kelemen Zs, Illyés Gy, Keszthelyi A, Romics I. (2004) Nagy kiterjedésű scrotalis Buschke-Loewenstein-tumor esete. Uroonkológia, 1:(3)78-80.

Nádas Gy, **Bánfi G**, Borka K, Romics I. (2004) A pénisz Kaposi-sarcomája. Uroonkológia, 1:(3)81-83.

Pánovics J, **Bánfi G**. (2003) Húgyúti gyulladós betegségek terhességben. Hippocrates (Bp.), 5:(6)389-390.

Szabó K, **Bánfi G**, Romics I. (2003) Procalcitonin-szint vizsgálata PCT-Q gyorseszteszt alkalmazásával urológiai intenzív osztályon ápolott betegeknél. Magy Urol, 15:(4)215-223.