

Prediktív és prognosztikai markerek digitális patológiai vizsgálata emlőrákokban

Doktori tézisek

Dr. Micsik Tamás Szabolcs

Semmelweis Egyetem

Klinikai Orvostudományok Doktori Iskola



Konzulens: Dr. Molnár Béla DSc, Tudományos tanácsadó

Hivatalos bírálók: Dr. Patonai Attila PhD, egyetemi tanársegéd

Dr. Kővári Bence PhD, egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Vásárhelyi Barna DSc

Egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Gyórfy Balázs DSc

Tudományos főmunkatárs

Dr. Folyovich András PhD

Osztályvezető főorvos

Budapest, 2018

I. Bevezetés

A daganatbiológiai kutatások fejlődésének hatására mára a rutin patológiai diagnosztika részévé váltak a prognosztikai és prediktív biomarkerek. A prognosztikai markerek az adott betegség kórjóslatára utalnak és ezért befolyásolják a betegség kezelésének aktivitását. Prediktív markerek egy adott terápiára való válaszkézséget jelzik. Gyakran egy biomarker egyszerre prediktív és prognosztikai információval is bír.

Emlőrákoknál a rutin leletezés során négy immunhisztokémiai festést végzünk és a HER2, ösztrogén- és progeszteron receptorok, valamint a Ki-67 alapú proliferációs ráta meghatározása létfontosságú az emlőrákos beteg további terápiájának és sorsának meghatározásában. A HER2 egy olyan membránfehérje, mely a daganatsejteknek agresszívabb viselkedést ad, ugyanakkor ellene hatékony célzott terápia áll rendelkezésünkre, mellyel a gyors progressziót hatékonyan tudjuk gátolni. Az emlőrákok közel kétharmada hormonreceptor pozitív és ezért a hormonhatás gátlásával a daganat terjedése fékezhető. A magas proliferációs rátájú daganatok gyorsabban nőnek, ugyanakkor jobban is reagálnak a kemoterápiás kezelésre. Az alacsony proliferációjú daganatok ugyan lassabban nőnek, viszont kevésbé befolyásolhatóak kemoterápiával.

Emlőrákoknál a fenti négy rutinból elvégzett reakció alapján döntünk onkológiai bizottsági ülésen az alkalmazandó terápiáról, vagyis a rutin leletben kiadott biomarker információk alapvető fontossággal bírnak a beteg sorsára nézve. A biomarkerek kiértékelésére irányelvek állnak rendelkezésünkre, de a kiértékelő patológusra hárul az adott esethez

meghatározott marker-pozitivitás felelőssége. Mivel a kiértékelés alapvetően szubjektív marad, nagyobb interobserver eltérések adódhatnak, melyek kedvezőtlenül befolyásolhatják a beteg sorsát.

Mára számos digitális patológiai platform áll rendelkezésünkre, melyek rutin patológiai alkalmazását is validálták. A digitális technika fejlődésével több olyan digitális képanalízis módszer áll rendelkezésünkre, mellyel a fenti biomarker meghatározásból a szubjektum hatását kiküszöbölhetjük, a kiértékelés folyamatát standardizálhatjuk, archiválhatóvá és sokkal pontosabbá tehetjük, ami potenciálisan javíthatja a terápia személyre szabását.

II. Célkitűzések

Üveg és digitalizált lemezek kiértékelésének összehasonlítása

A rutin immunhisztokémiai reakcióval festett ösztrogén, progeszteron receptor, valamint HER2 immunreakciók digitális metszeteken és hagyományos üvegmetszeteken történő kiértékelésének összehasonlítása.

Immunhisztokémiai reakciók digitális kiértékelésének validálása

HER2 membranózus immunreakciók vizsgálata

Az immunreakció hagyományos és digitális képanalízissel történő kiértékelésének összehasonlítása. Kinyerhető-e további információ a rutin immunreakciók digitális analíziséből?

Reprodukálható sejtmagfelismerő algoritmus

A prediktív és prognosztikai biomarkerek általában immunohisztokémiai, vagy FISH-módszerrel készült metszeteken kerülnek meghatározásra. A

tumor heterogenitásának kezelését megkönnyítheti a teljes metszetek analízise, melyhez egy megbízható, jól reprodukálható, de reális számítási kapacitásokon alapuló és kellően gyors sejtmagfelismerő algoritmus kialakítása és validálása hatékony segítség lehet.

Hormonreceptorok vizsgálata

A sejtmagi ösztrogén, ill. progeszteron receptor immunreakciók digitális képanalízissel végzett kiértékelésének validálása a hagyományos metszeten történő kiértékeléshez képest.

Ki-67 Proliferációs Index vizsgálata

Ki-67 proliferációs marker digitális kiértékelésének és klinikai relevanciájának validálása a hagyományos metszeteken meghatározott értékekhez képest.

III. Módszerek

Rutin diagnosztikából származó emlőrákos minták HER2, ösztrogén és progeszteron hormonreceptor, valamint Ki-67 immunreakcióit Panoramic Scanner és Viewer (3DHitech, Budapest, Magyarország) platformmal digitalizáltuk és ezt követően különböző alvizsgálatokat végeztünk.

186 emlőrákos betegnél összehasonlítottuk a hagyományos mikroszkópos, illetve digitális tárgylemezeken történő kiértékelés eredményeit egyrészt a patológusok között (interobserver), másrészt ugyanazon patológus esetében a különböző módszerek között.

HER2 esetében 107 emlőrákos esetből készült TMA-kon 2 patológus adta hagyományos kiértékelés eredményeit hasonlítottuk össze a

MembraneQuant (3DHistech, Budapest, Magyarország) alkalmazás által szolgáltatott félautomata képanalízis eredményével. A FISH-pozitív és negatív eseteket külön vizsgáltuk, hogy a rutin immunreakciók digitális, mélyreható és részletesebb analízisével lehet-e a FISH-reakció eredményét előrejelezni.

A szakirodalomban leírt különböző képanalízis módszerek optimális kombinálásával 25 immunreakció és 5 FISH-lemez segítségével felépítettünk egy megbízható és teljes metszeteken reális idő alatt lefuttatható magdetektáló algoritmust (CellQuant).

A hormonreceptorok magi immunreakcióit 16 invazív emlőrákos esetből készített digitális metszeten vizsgáltuk NuclearQuant (3DHistech, Budapest, Magyarország) programmal és hasonlítottuk össze a gépi és mikroszkópos kiértékelés eredményét.

A proliferációs index gépi analízisénel 177 ösztrogén pozitív emlőrákos betegnél vizsgáltuk a félautomata analízis (előzetesen manuálisan bejelölt tumorregiókon történő automata magi immunreakció), illetve a teljesen automata analízis (tumorfelismerő – PatternQuant (3DHistech, Budapest, Magyarország) – alkalmazással megtalált tumorsejtek Ki-67 magi immunreakcióinak automata magi kiértékelése) és a hagyományos, empirikus módon meghatározott proliferációs ráta összefüggéseit, valamint a kapott értékek klinikai relevanciáját.

Az adatok statisztikai analízisét SPSS 17.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, USA) és MedCalc for Windows v. 11.2.1.0 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium), valamint Statistica 12 (StatSoft, Tulsa, OK) programokkal végeztük és ábráztuk.

A különböző változók korelációját Cohen-féle kappa (Cohen's κ), az értékek klinikai relevanciáját jobban figyelembe vevő négyzetesen súlyozott kappa, illetve Spearman-féle rang-korreláció kiszámításával vizsgáltuk és a következő, nemzetközileg ajánlott egyezési csoportokat használtuk: 0-0,2: gyenge egyezés; 0,21-0,4: mérsékelt egyezés; 0,41-0,6: közepes egyezés, 0,61-0,8: megfelelő egyezés, 0,81-1,00: szinte tökéletes egyezés. A változók klinikai relevanciáját Kaplan-Meyer túlélési görbén teszteltük.

IV. Eredmények

Üveg és digitalizált lemezek kiértékelésének összehasonlítása

A 186 esetet felölelő vizsgálatunkban rutin immunhisztokémiai reakcióval festett HER2 immunreakciók különböző patológusok által végzett hagyományos, empirikus kiértékelésének összehasonlításakor κ -érték 0,712-0,779 közötti volt, míg digitális lemezeken végzett kiértékelésnél ez 0,698-0,722 közti volt, vagyis alapvetően jó egyezést mutatott. A hagyományos és digitális kiértékelés összehasonlításainál szélesebb, de lényegében jó egyezést mutató κ -értékek jöttek ki (0,579-0,820). Ha a klinikai relevanciát jobban figyelembe vevő, súlyozott κ -értéket vagy a Spearman-féle rangkorrelációt vizsgáltuk, ezek értéke mindig 0,9 felettinek bizonyult, vagyis a szinte tökéletes egyezést mutató kategóriába esett.

Ösztrogén hormonreceptor esetében a hagyományos mód interobserver κ -értékei 0,456-0,645 közöttiek, míg a digitális platform interobserver κ -

értékei 0,532-0,633 közt adódtak, vagyis a közepes és jó egyezést mutató osztályba kerültek. A két módszer összehasonlításakor a κ -értékek 0,484-0,767 tartományba estek, vagyis szintén a közepes és megfelelő egyezést mutatták. A négyzetesen súlyozott κ -érték és a Spearman-féle rangkorreláció itt is mindig 0,9 felettinek bizonyult, mutatván a kiértékelések klinikai relevanciájának erősségét.

Progeszteron hormonreceptorok esetén az empirikus kiértékelés κ -értékei 0,496-0,642 közé, digitális kiértékelésnél 0,618-0,640 közé, míg a módszerek közötti összehasonlításnál 0,545-0,781 közé estek, szintén a közepes, illetve megfelelő egyezést mutató osztályba sorolandóan. A klinikai relevanciát jobban tükröző négyzetesen súlyozott κ -érték, illetve Spearman-féle rangkorreláció értékei itt is kivétel nélkül a szinte tökéletes egyezést mutató, 0,9 feletti kategóriába estek.

A vizsgálatban részt vevő három patológus közül P1-nél a digitális és hagyományos módon történő kiértékelése mindhárom biomarker esetében jobb egyezést mutatott, mely tükrözheti P1 digitális patológiában való jártasságát és a tanulási görbe hatását.

Immunhisztokémiai reakciók digitális kiértékelésének validálása

HER2 membranózus immunreakciók vizsgálata

A 107 eset anyagát feldolgozó TMA-kon alapuló vizsgálatunk során a két patológus által végzett hagyományos kiértékelés és gépi, félautomata kiértékelés összehasonlításakor alapvetően megfelelő egyezést találtunk (κ -érték:0,663-0,668), de a két patológus által kialakított konszenzus-értékkel a gépi kiértékelés a szinte tökéletes egyezést (κ -érték: 0,872)

jelző kategóriájába esett. A négyzetesen súlyozott κ -érték, illetve a Spearman-féle rangkorreláció minden összehasonlítása szinte tökéletes egyezést mutatott (0,842-0,967).

A rutin immunhisztokémiai reakciók tüzetes és az emberi szemnél mélyrehatóbb digitális vizsgálatával egy kis pilot-studyban a HER2 IHC 2+ eseteken belül a FISH pozitív és negatív esetek között különbséget tudunk tenni, vagyis a rendelkezésünkre álló képi információ alapján az esetek mélyebb vizsgálata járulékos klinikai információt szolgáltathat.

Reprodukálható sejtmagfelismerő algoritmus

A teljes metszetek analízisét lehetővé tévő magfelismerő algoritmust 25 immunreakció és 5 FISH metszeten tesztelve, közel 45000 mag manuális és digitális detektálásának összehasonlítása alapján kaptunk 90% körüli szenzitivitási rátát és pozitív prediktív értéket. Az optimalizált magfelismerő algoritmus többféle minőségű és felbontással digitalizált metszeteken, közepes hardverigény mellett is a piacon hozzáférhető algoritmusoknál jobb és gyorsabb eredményt szolgáltatott.

Hormonreceptorok vizsgálata

A sejtmagi ösztrogén, ill. progeszteron receptor immunreakciók digitális képanalízissel végzett kiértékelésének összehasonlítása során a megfelelő kalibrációs fázis után a gépi analízis a humán szemhez igen hasonló eredményt szolgáltatott. A Cohen-féle κ :0,795, a négyzetesen súlyozott κ :0,981, míg a Spearman-féle rangkorreláció értéke 0,975-nek adódott, vagyis majdnem minden esetben a szinte tökéletes egyezést mutató kategóriába soroltatott.

Ki-67 Proliferációs Index vizsgálata

A többféle módon (félautomata és teljesen automata) végzett digitális Ki-67 proliferációs index értéke alapvetően megfelelő ($r=0,622-0,726$) egyezést mutatott a hagyományos, empirikus módon meghatározott ki-67 indexszel a 177 ösztrogén pozitív emlőrákos beteg vizsgálata alapján. Ha a digitális képanalízis értékeit hasonlítottuk össze az emlőrákok gradálása során meghatározott mitotikus index-szel, akkor is közepes egyezést találtunk ($r=0,508$).

A digitális proliferációs index klinikai relevanciáját a St.Gallen-ben meghatározott régebbi (14%) és új (20%) konszenzus proliferációs index alapján Kaplan-Meyer görbékben teszteltük. Mindkét érték mentén történő dichotomizációval a magas és alacsony proliferációs rátájú betegek túlélési görbéje szignifikánsan elvált egymástól ($p=0,016$, illetve $p=0,001$).

V. Megbeszélés**Markerek hagyományos üveg és digitalizált metszeteken történő kiértékelésének összehasonlítása**

Saját és nemzetközi vizsgálatok eredményei alapján a mikroszkópos és digitális tárgylemezen való kiértékelés ekvivalensnek bizonyult HER2, ER és PR immunhisztokémiai metszeteken.

Immunhisztokémiai reakciók digitális kiértékelésének validálása**HER2 Immunreakciók vizsgálata**

Saját eseteinkkel egybevéve közel 11000 beteg HER2 Immunreakcióinak vizsgálata igazolja a HER2 immunreakciók digitális kiértékelésének

alternatíváját. A digitális HER2 kiértékelés nemcsak jól egyezik a hagyományos kiértékelés eredményével, hanem potenciálisan előre jelezheti a génamplifikációt és így a szükséges *HER2* FISH reakciók számát is esetlegesen csökkentheti.

Reprodukálható sejtmagfelismerő algoritmus fejlesztése és validálása

Az irodalomban hozzáférhető különböző DIA-algoritmusok körültekintő kombinálásával optimalizáltunk egy közepes hardverigényű platformot, mely FISH és IHC teljes metszeteken reális idejű magdetektálást tesz lehetővé. Algoritmusunk két konkurens DIA-módszerrel összehasonlítva, azoknál pontosabbnak, gyorsabbnak és hatékonyabbnak is bizonyult.

Hormonreceptorok vizsgálata

Saját és más vizsgálatok alapján közel 26000-es esetszámon alapuló DIA-vizsgálatok igazolják, hogy a hormonreceptor pozitivitás kiértékelésére a digitális patológia jól használható. A teljesen automata tumorfelismeréses módszerek, illetve finomabb pozitívítási osztályok klinikai relevanciája további vizsgálatok tárgyát képezi.

Ki-67 Proliferációs Index vizsgálata

Szakirodalmi és saját vizsgálatunk közel 3000 esetet átfogva igazolta a DIA alkalmasságát az emlőrákok magas és alacsony proliferációjú prognosztikai csoportokba történő dichotomizálására. A Ki-67 eddig kissé bizonytalan és vitatott szerepű diagnosztikai értékét pontosan a jobban reprodukálható, standardizált, megfelelően kvantifikálható DIA módszerek emelhetik be sikeresen a megbízható klinikai relevanciával bíró prediktív és prognosztikai markerek közé.

VI. Következtetések

A doktori értekezés fő eredményei és új megfigyelései a következők:

Jelentős beteganyag ER, PgR, HER2 és Ki67 immunreakcióinak elemzésével nemzetközileg is elsők között:

1. Igazoltuk, hogy az emlőrákok prognosztikus és prediktív reakciónak értékelése, hagyományos mikroszkópos, ill. megfelelő minőségű digitális metszeteken ekvivalens eredményt ad.
2. Sikeresen validáltuk a HER2 sejtmembrán immunreakciók automatizált kiértékelését a hagyományos módszerhez, ahol a reakciók félautomatizált kiértékelésének eredményei a kritikus 2+ pozitív csoportban támogatták a FISH pozitív és negatív esetek előzetes elkülönítését.
3. Fejlesztettünk és validáltunk egy jól reprodukálható automatizált magfelismerő képanalízis algoritmust, mely alkalmas a marker pozitív és negatív sejtmagok standardizált kiértékelésére teljes digitális metszeten.
4. Validáltunk magi ER, PgR, illetve Ki-67 immunreakciók gépi félatomatizált analízisét a hagyományos módszerhez és igazoltuk a képanalízis módszerek klinikai relevanciáját.

VII. Saját publikációk jegyzéke

VII. I.a: Az értekezés témájában megjelent közlemények

1. **Micsik T**, Kiszler G, Szabó D, Krecsák L, Hegedűs C, Tibor K, Molnár B.: Computer Aided Semi-Automated Evaluation of HER2 Immunodetection-A Robust Solution for Supporting the Accuracy of Anti HER2 Therapy PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 21:(4) pp. 1005-1011. (2015); doi: 10.1007/s12253-015-9927-6. PMID: 25788005 IF: 1,94
2. **Micsik T**, Elmberger G, Bergquist AM, Fonyad L: Experiences with an International Digital Slide Based Telepathology System for Routine Sign-out between Sweden and Hungary AIMS Medical Science 2:(2) pp. 79-89. (2015) doi: 10.3934/medsci.2015.2.79
3. **Micsik T**, Kiszler G, Szabó D, Krecsák L, Molnár B: Is HER2 amplification predictable by digital immunohistochemistry? DIAGNOSTIC PATHOLOGY 8:(Suppl 1) Paper S 14. (2013) IF:1,85
4. Paulik R, **Micsik T**, Kiszler G, Kaszál P, Székely J, Paulik N, Várhalmi E, Prémusz V, Krenács T, Molnár B: An optimized image analysis algorithm for detecting nuclear signals in digital whole slides for histopathology. CYTOMETRY PART A 91:(6) pp. 596-608. (2017; doi: 10.1002/cyto.a.23124. PMID: 28472544 IF: 3.222
5. Krecsák L, **Micsik T**, Kiszler G, Krenács T, Szabó D, Jónás V, Császár G, Czuni L, Gurzó P, Ficsor L, Molnár B: Technical note on the validation of a semi-automated image analysis software application for estrogen and progesterone receptor detection in

- breast cancer DIAGNOSTIC PATHOLOGY 6: Paper 6. 6 p. (2011); doi: 10.1186/1746-1596-6-6. PMID: 21244664 IF: 1,638
6. Krenacs T, Zsakovics I, **Micsik T**, Fonyad L, Varga VS, Ficsor L, Kiszler G, Molnár B: Digital microscopy - the upcoming revolution in histopathology teaching, diagnostics, reserach and quality assurance In: Méndez-Vilas A, Diaz J (szerk.) Microscopy: Science, Technology, Applications and Educations. Vol.2. Badajoz: Formatex Research Center, 2010. pp. 965-977. (ISBN:978-84-614-6190-5)
 - VII. I.b: Az értekezés témájában tartott felkért előadások
 7. **Micsik T**, Kiszler G, Szabó D, Krecsák L, Krenács T, Levente F, Molnár B: Automated image analysis for diagnostic and predictive histopathology; Invited speaker and poster at 23th European Congress of Pathology, Helsinki, Finland 27. August to 1 September 2011.
 8. **Micsik T**: Digital evaluation of immunohistological and FISH slides. Oral Presentation at Technology Transfer in Diagnostic Pathology 7th Central European Regional Meeting, Siófok, Hungary, 2012 május 14-16.
 9. **Micsik T**, Krenács T, Sági Z, Turányi E, Krecsák L, Kiszler G, Molnár B: PatternQuant supported Image Analysis for IHC quantification. Oral Presentation at 12th European Congress on Digital Pathology, Paris, France, 2014.06.18-21.
 10. **Micsik T**: The role of digital pathology in the evaluation of immunohistochemical results, Oral presentation on the Technology

Transfer in Diagnostic Pathology, 8th Central European Regional Meeting, June 18-19, 2015, Budapest, Hungary

11. **Micsik T**: Prediktív és prognosztikai markerek digitális értékelése/validálása, Felkért előadás 72. MPT konferencia, 2015. 09.24-26. Hajdúszoboszló, Magyarország

VII. II. Egyéb témában megjelent közlemények

1. Ács B, Madaras L, Kovács KA, **Micsik T**, Tókes AM, Györffy B, Kulka J, Szász AM: Reproducibility and Prognostic Potential of Ki-67 Proliferation Index when Comparing Digital-Image Analysis with Standard Semi-Quantitative Evaluation in Breast Cancer. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 24:(1) pp. 115-127. (2018) doi: 10.1007/s12253-017-0220-8. PMID: 28401450 IF: 1,736
2. Károly D, Asztalos L, **Micsik T**, Szabó PJ: Non-Destructive Analysis of Explanted Coronary Artery Stents *ACTA POLYTECHNICA HUNGARICA* 14:(2) pp. 171-181. (2017)
3. Patai AV, Bartak BK, Peterfia B, **Micsik T**, Horvath R, Sumanszki C, Peter Z, Patai A, Valcz G, Kalmar A, Toth K, Krenacs T, Tulassay Z, Molnar B: Comprehensive DNA Methylation and Mutation Analyses Reveal a Methylation Signature in Colorectal Sessile Serrated Adenomas *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 23:(3) pp. 589-594. (2017)
4. Péterfia B, Kalmár A, Patai ÁV, Csabai I, Bodor A, **Micsik T**, Wichmann B, Egedi K, Hollósi P, Kovalszky I, Tulassay Z, Molnár

- B: Construction of a multiplex mutation hot spot PCR panel: The first step towards colorectal cancer genotyping on the GS Junior platform JOURNAL OF CANCER 8:(2) pp. 162-173. (2017)
5. Sticz T, Molnar A, Mark A, Hajdu M, Nagy N, Vegso G, **Micsik T**, Kopper L, Sebestyen A: mTOR activity and its prognostic significance in human colorectal carcinoma depending on C1 and C2 complex-related protein expression. JOURNAL OF CLINICAL PATHOLOGY 70:(5) pp. 410-416. (2017)
 6. Agoston EI, **Micsik T**, Acs B, Fekete K, Hahn O, Baranyai Z, Dede K, Bodoky G, Bursics A, Kulka J, Krenacs T, Gyorffy B, Harsanyi L, Szasz AM: In depth evaluation of the prognostic and predictive utility of PTEN immunohistochemistry in colorectal carcinomas: performance of three antibodies with emphasis on intracellular and intratumoral heterogeneity DIAGNOSTIC PATHOLOGY 11:(1) Paper 61. 12 p. (2016)
 7. Grolmusz VK, Karászi K, **Micsik T**, Tóth EA, Mészáros K, Karvaly G, Barna G, Szabó PM, Baghy K, Matkó J, Kovalszky I, Tóth M, Rác K, Igaz P, Patócs A: Cell cycle dependent RRM2 may serve as proliferation marker and pharmaceutical target in adrenocortical cancer AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH 6:(9) pp. 2041-2053. (2016)
 8. **Micsik T**, Paulik R, Kiszler G, Kaszal P, Szekely J, Paulik N, Krenacs T, Molnar B: A robust algorithm for nucleus detection on whole slide images VIRCHOWS ARCHIV 469:(1) p. S27. (2016)

9. Patai ÁV, Molnár Cs, Csóka C, **Micsik T**, Hajdu-Andersson I, Farkas P, Herszényi L, Tulassay Zt: Gyomorrák genetikája és molekuláris altípusainak jelentősége MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 69:(1) pp. 5-8. (2016)
10. Gaál D, Garami M, **Micsik T**, Zalatnai A, Kovács M: Amikor a hasmenés oka a mellkasban van GYERMEKGYÓGYÁSZAT 66:(2) pp. 91-92. (2015)
11. **Micsik T**, Lorincz A, Gal J, Schwab R, Petak I: MDR-1 and MRP-1 activity in peripheral blood leukocytes of rheumatoid arthritis patients. DIAGNOSTIC PATHOLOGY 10: p. 216. (2015)
12. Nagy Z, Baghy K, Hunyadi-Gulyás E, **Micsik T**, Nyirő G, Rác G, Butz H, Perge P, Kovalszky I, Medzihradzky KF, Rác K, Patócs A, Igaz P: Evaluation of 9-cis retinoic acid and mitotane as antitumoral agents in an adrenocortical xenograft model AMERICAN JOURNAL OF CANCER RESEARCH 5:(12) pp. 3645-3658. (2015)
13. Patai AV, Csoka C, Csontos AA, **Micsik T**, Juhasz M, Mullner K, Mihaly E, Herszenyi L, Tulassay Z, Miheller P: The epidemiology of microscopic colitis from 1997-2014-a single centre study JOURNAL OF CROHNS & COLITIS 9:(1) p. S406. 1 p. (2015)
14. Patai ÁV, Csóka C, **Micsik T**, Miheller P, Csontos ÁA, Müllner K, Herszényi L, Tulassay Z: Melanoma malignum a vastagbélben MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM 68:(5) pp. 303-306. (2015)
15. **Micsik T**, Lőrincz A, Mersich T, Baranyai Z, Besznyak I Jr, Dede K, Zarand A, Jakab F, Krecsak L, Keri G, Schwab R, Petak I:

- Decreased functional activity of multidrug resistance protein in primary colorectal cancer *DIAGNOSTIC PATHOLOGY* 10: Paper 26. 7 p. (2015)
16. **Micsik T**, Agoston E, Fekete K, Bodoky G, Kulka J, Timar J, Harsanyi L, Szasz AM: Parallel immunohistochemical investigation of PTEN-loss in colorectal carcinomas with different antibodies *VIRCHOWS ARCHIV* 465:(1) pp. S237-S238. (2014)
 17. Mihaly E, **Micsik T**, Juhasz M, Herszenyi L, Tulassay Z: Gastritisek es gastropathiak. *ORVOSI HETILAP* 155:(2) pp. 43-61. (2014) Független idéző: 2 Függő idéző: 2 Összesen: 4
 18. Mihály E, **Micsik T**, Herszényi L, Tulassay Z: A vakbél lipomája *MAGYAR BELORVOSI ARCHIVUM* 67:(3) pp. 170-174. (2014)
 19. Kertesz A, Bogнар E, **Micsik T**, Devenyi L: Stent fracture analysis *MATERIALS SCIENCE FORUM* 729: pp. 391-396. (2013)
 20. Kiszler G, Krecsák L, Csizmadia A, **Micsik T**, Szabó D, Jónás V, Prémusz V, Krenács T, Molnár B: Semi-automatic FISH quantification on digital slides *DIAGNOSTIC PATHOLOGY* 8:(Suppl 1) Paper S 21. (2013)
 21. Arvai K, Nagy K, Barti-Juhasz H, Petak I, Krenacs T, **Micsik T**, Vegso G, Perner F, Szende B: Molecular Profiling of Parathyroid Hyperplasia, Adenoma and Carcinoma. *PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH* 18:(3) pp. 607-614. (2012)
 22. Changchien YC, Haltrich I, **Micsik T**, Kiss E, Fonyad L, Papp G, Sapi Z: Gonadoblastoma: Case report of two young patients with isochromosome 12p found in the dysgerminoma overgrowth

- component in one case PATHOLOGY RESEARCH AND PRACTICE 208:(10) pp. 628-632. (2012)
23. **Micsik T**, Kopper L, Krenacs T, Nagy Z, Horvath O: Multiple Immunohistochemical investigation of signaling pathways in colorectal cancer VIRCHOWS ARCHIV 461:(1) p. S184. (2012)
 24. Gelley F, Doros A, **Micsik T**, Fazakas J, Fehérvári I, Zádori G, Müller Z, Gelley A, Nemes B: Acute liver transplantation in a 41-year-old male patient presenting symptoms of adult-onset Still's disease INTERVENTIONAL MEDICINE AND APPLIED SCIENCE 3:(1) pp. 9-13. (2011)
 25. Molnar B, Fonyad L, Krenacs T, **Micsik T**, Virag T, Varga VS: Are we ready for routine digital sign-out? VIRCHOWS ARCHIV 459:(Suppl. 1) p. S311. (2011)
 26. **Micsik T**, Krenacs T, Ficsor L, Molnar B: Evaluation of HER2 IHC and FISH in breast cancer with digital pathology platform VIRCHOWS ARCHIV 455: p. 98. (2009)
 27. Schwab R, **Micsik T**, Szokoloczi O, Schafer E, Tihanyi B, Tihanyi T, Kupcsulik P, Diofalvi K, Mersich T, Besznyak I, Zarand A, Mihalik R, Sarkadi B, Keri G, Pap A, Jakab F, Kopper L, Petak I: Functional evaluation of multidrug resistance transporter activity in surgical samples of solid tumors ASSAY AND DRUG DEVELOPMENT TECHNOLOGIES 5:(4) pp. 541-550. (2007)
 28. Biro JC, Benyó B, Sansom C, Szlávecz Á, Fördös G, **Micsik T**, Benyó Z: A common periodic table of codons and amino acids BIOCHEMICAL AND BIOPHYSICAL RESEARCH

- COMMUNICATIONS 306:(2) pp. 408-415. (2003) Független idéző: 28 Függő idéző: 24 Összesen: 52
29. Furak J, Trojan I, Tizslavicz L, **Micsik T**, Puskas LG: Development of brain metastasis 5 years before the appearance of the primary lung cancer: "Messenger metachronous metastasis" ANNALS OF THORACIC SURGERY 75:(3) pp. 1016-1017. (2003)
30. Puskás LG, Hackler L, Kovács G, Kupihár Z, Zvara Á, **Micsik T**, van Hummelen P: Recovery of cyanine-dye nucleotide triphosphates ANALYTICAL BIOCHEMISTRY 305:(2) pp. 279-281. (2002)
31. Puskas LG, Zvara Á, Hackler L Jr, **Micsik T**, van Hummelen P: Production of bulk amounts of universal RNA for DNA microarrays BIOTECHNIQUES 33: pp. 898-904. (2002) Független idéző: 21
32. Várady P, **Micsik T**, Benedek S, Benyó Z: A novel method for the detection of apnea and hypopnea events in respiration signals IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING 49:(9) pp. 936-942. (2002)
33. Zvara A, Hackler L Jr, Nagy ZB, **Micsik T**, Puskas LG: New molecular methods for classification, diagnosis and therapy prediction of hematological malignancies. PATHOLOGY AND ONCOLOGY RESEARCH 8:(4) pp. 231-240. (2002)
34. Várady P, Benyó Z, **Micsik T**, Moser Gy: A hybrid on-line ECG segmenting system for long-term monitoring ACTA PHYSIOLOGICA HUNGARICA 87:(3) pp. 217-240. (2000)