

A nem izominvazív húgyhólyagrák prognosztikai
faktorainak vizsgálata fluoreszcens *in situ*
hibridizációval

Doktori tézis

Dr. Kocsmár Ildikó

Semmelweis Egyetem
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Lotz Gábor, PhD, egyetemi docens

Hivatalos bírálók:

Dr. Szász Attila Marcell, PhD

Dr. Küronya Zsófia, PhD

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Sótónyi Péter, az MTA tagja, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Kovalszky Ilona, az MTA doktora, professor emeritus

Dr. Rác Gergely, egyetemi docens

Budapest

2023

1. Bevezetés, elméleti háttér

A húgyhólyagrák világszerte a 10. leggyakoribb malignus tumor, férfiak körében a kilencedik vezető daganatos halál okozó ok. Az esetek háromnegyede a diagnózis felállításakor nem izominvazív hólyagrák, azonban 10%-20%-uk a követés során potenciálisan életveszélyes izominvazív hólyagrákká alakul át. Az uroonkológia egyik legfontosabb kérdése a nem izominvazív hólyagrások izominvazív betegséggé való progressziójának előrejelzése. A nemzetközi irányelvek klinikopatológiai faktorokon alapuló rizikóbecslést javasolnak a progresszió valószínűségének meghatározására. A kockázati progresszió ilyen becslése azonban korántsem pontos, további finomítására kísérletek történtek már molekuláris markerek hozzáadásával, melyek eddigi eredményei ígéretesek, de a rutin klinikai-patológiai gyakorlatban még nem voltak alkalmazhatóak.

2. Célkitűzések

1. Egy olyan új UroVysion alapú pontozási rendszer létrehozása (UroVysion FISH Score, UFS), amely a nem izominvazív hólyagrások citogenetikai abnormalitásait vizsgálva előre jelezheti ezen daganatok biológiai viselkedését, különös tekintettel az izominvazív karcinómává történő progresszióra.

2. Annak felmérése, hogy az UFS által jelzett citogenetikai abnormalitási szint képes-e azonosítani az izominvazív tumorokat a műtétet megelőzően nyert vizeletmintákból.
3. Az UFS hozzáadott értékének vizsgálata a jelenlegi irányelvek által javasolt rizikóstratifikációhoz.
4. A 17-es kromoszóma kópiaszám-változások és a HER2 státusz prognosztikai értékének vizsgálata nem izominvazív húgyhólyagrák szövetmintákon a patológiai diagnosztikában rutinszerűen alkalmazott *HER2/Chr17* kettős *in situ* hibridizációs módszerrel.
5. A 17-es kromoszóma kópiaszám-változások, a *HER2* amplifikáció és overexpresszió, továbbá a p53 státusz széles körben elérhető immunhisztokémiai és *in situ* hibridizációs vizsgálatokkal történő kimutatásának a jelenlegi irányelvek által javasolt rizikóstratifikációhoz hozzáadott értékének vizsgálata.

3. Anyag és módszer

Vizsgálatainkat a Semmelweis Egyetem Patológiai, Igazságügyi és Biztosítási Orvostani Intézet és a Pécsi Tudományegyetem Klinikai Központ Patológiai Intézet archívumából származó transzuretrális hólyagtumorreszekció során nyert szövetmintákon, és a betegektől a tumorreszekciót

megelőzően vett vizeletmintákon végeztük. A betegek követése a vizsgálat időpontjában aktuális nemzetközi irányelvek szerint történt. A vizsgálati protokoll a Helsinkai Nyilatkozat (1975) etikai irányelveivel összhangban került felállításra és tanulmányainkat a regionális és az országos etikai bizottságok jóváhagyták (#21/2019 és #14383-2/2017/EKU).

Beteganyag I.- Aneuploidia vizsgálata vizeletmintákon

A vizsgálatba 87 beteget vontunk be, melyek közül 57 volt NMIBC. Az NMIBC betegeket az izominvazívva történő progresszió szempontjából az EAU, az AUA és az EORTC rizikóbecslő táblái szerint kockázati csoportokba soroltuk.

A UroVysion FISH teszt protokollja

Az UroVysion FISH-teszt (Abbott Laboratories, Abbott Park, Illinois, USA) vizelettel ürülő uroteliális daganatsejtekre jellemző citogenetikai elváltozásokat detektál négy fluoreszcensen jelölt próba segítségével, melyek közül három a 3-as, 7-es, 17-es kromoszóma centromér régiójához hibridizál, egy pedig deléció-specifikus (9p21). Az UroVysion FISH-tesztet a TURBT előtt vett reggeli friss, közepsugaras vizeletmintákon végeztük, a mintákat a gyártó előírásainak megfelelően kezeltük. A minták kiértékelését először a gyártó útmutatása szerint végeztük el.

Az UroVysion FISH rizikóskála létrehozása

A kimutatott citogenetikai eltérések prognosztikai erejének értékelésére egy kvantitatív pontozási rendszert fejlesztettünk ki (UroVysion FISH Score, UFS). Számításaink alapján azon esetek progresszióra való kockázatát tekintettük magasnak, melyeknél az átlagos korrigált kromoszómaszám legalább 3,5 volt, vagy a mintájukban hexaszómiás sejt volt megtalálható.

Beteganyag II.-Molekuláris markerek vizsgálata

A vizsgálat során 102 eset TURBT műtét során nyert szövetmintáit vizsgáltuk retrospektív módon: 90 NMIBC beteg és 12 rosszindulatú hólyagtumorról nem rendelkező kontroll beteg mintáját elemeztük. A 90 NMIBC esetből 20 recidív, 42 pTa stádiumú, 47 pT1 stádiumú és 1 pTis stádiumú tumor volt. A betegek követését a nemzeti irányelveknek megfelelően végeztük. Progresszióként definiáltuk, a betegség inzominvazív (T2 vagy magasabb stádiumú) tumorként jelentkező kiújulását.

Immunhisztokémiai vizsgálat

A HER2 immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatot anti-HER2/c-erbB-2 antitesttel (Novocastra, Newcastle upon Tyne, Egyesült Királyság; CB11 klón), a p53 IHC-t pedig anti-p53 antitesttel (Dako, Glostrup, Dánia; DO-7 klón) végeztük Ventana Benchmark Ultra automatizált immunfestő automatán. A HER2 IHC kiértékelését az American Society of Clinical Oncology/

College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2018-as, emlőrákra vonatkozó iránymutatásai szerint végeztük. Egy eset p53 státuszát akkor tekintettük negatívnak, ha a magi pozitivitás aránya az összes tumorsejt 1-49%-a között volt (vad típusú p53), míg a 0% és az 50-100% közötti festődési arányt pozitív p53-státusznak tekintettük (abnormális p53 IHC-mintázat).

Fluoreszcens *in situ* hibridizáció

A *HER2* gén és a 17-es kromoszóma centromér régiójának (Chr17) FISH-analízisét a ZytoLight SPEC *HER2*/CEN 17 Dual Color Probe Kit (ZytoVision GmbH, Bremerhaven, Németország) használatával az ASCO/CAP 2018-as, emlőrákra vonatkozó iránymutatásai szerint végeztük. A 17-es poliszómia kritériumának korábbi irodalmi adatoknak megfelelően azt tekintettük, ha a Chr17 jel/sejt arány átlaga legalább 2,25 volt a megszámlált teljes tumorsejt-populációban.¹⁴⁹ Előző vizsgálatunk alapján erős poliszómiaként definiáltuk a legalább átlagosan 3,45 Chr17 jel/tumorsejt arányt.¹⁴⁶

Statisztikai analízis

A kiújulásmentes túlélést (RFS), a progressziómentes túlélést (PFS) és a progresszióig eltelt időt (TTP) az NMIBC betegek esetében a kezdeti diagnózistól a betegség nem izominvazív daganatként történő kiújulásának időpontjáig (RFS), az izominvazív daganattá történő progresszió vagy halál

időpontjáig (PFS), illetve az izominvazív daganattá történő progresszió időpontjáig (TTP) eltelt időszakként határoztuk meg. A túlélési elemzésekhez Kaplan-Meier analízist és log-rank tesztet használtunk. A vizsgált markereket egyváltozós és többváltozós Cox-analízissel vizsgáltuk, a vizsgált faktorok prognosztikai értékének meghatározására Harrell-féle C-statisztikát alkalmaztunk. A 0,05-nél kisebb p-értékeket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

4. Eredmények

Az UroVysion FISH rizikóskála prognosztikai értékének vizsgálata

A gyártó által javasolt értékelési séma alkalmazásával az UroVysion teszt a 75 húgyhólyagrakos esetből 68 esetben mutatott pozitív eredményt. A követési idő 6-156 hónap között változott (a medián követési idő 92 hónap volt). A követési időszak alatt 4 beteg halt meg hólyagrákban és 21 beteg más betegségben. A vizsgált paraméterek közül a recidíva-mentes túléléssel (RFS) kizárólag a G1 szövettani grade mutatott szignifikáns összefüggést, mégpedig negatív jellegűt ($p=0,003$). Az UroVysion teszt gyári kritériumai alapján kóros jelmintázatú sejtek aránya mind a szövettani grade, mind a patológiai stádium szerint szignifikánsan emelkedett (G1-G2: $p=0,041$, G2-G3:

$p=0,017$ és G1-G3: $p=0,001$; továbbá LG-HG: $p<0,001$, illetve; Ta-T2: $p=0,002$). A különbség nem volt szignifikáns a Ta-T1 és T1-T2 összehasonlításban (Mann-Whitney U teszt). Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a szövettani grade és az UFS között mind a G1/G2/G3, mind az LG/HG osztályozás tekintetében (G1/G2/G3 vs. UFS alacsony-/UFS magas rizikó: $p<0,001$; Fisher egzakt teszt, LG/HG vs. UFS alacsony/UFS magas rizikó: $p<0,001$; Khi-négyzet próba). A tumorstádiumok szintén szignifikáns és pozitív korrelációt mutattak az UFS-sal (Ta/T1/T2 vs. UFS alacsony-/UFS magas rizikó $p<0,001$; Khi-négyzet próba). Ennek megfelelően az UFS szignifikánsan magasabb volt izominvazív tumorok esetében (T2), mint a nem izominvazív tumoroknál (Ta/T1) (Fisher egzakt teszt, $p<0,001$) továbbá szintén magasabb volt a T1 stádiumú daganatokban, mint a Ta tumorokban (Fisher egzakt teszt, $p=0,001$).

Az UroVysion FISH rizikóskála és a citogenetikai eltérést mutató sejtek prognosztikai értéke

Az NMIBC tumorok esetében a PFS és TTP szignifikánsan különböző volt a különböző rizikóval rendelkező UFS csoportok túlélési görbéi között (UFS-I-II-III), azonban RFS tekintetében nem volt kimutatható különbség a csoportok között (log-rank teszt). A PFS és a TTP szignifikánsan rövidebb volt a magas rizikóval rendelkező UFS csoport esetében, mint az alacsonyabb

rizikóval rendelkező csoportoknál (UFS I-II). Az UFS rizikócsoportok a TURBT minták szövettani elemzésével kapott jellemzőktől (patológiai stádium, szövettani grade) független prognosztikai faktornak bizonyultak, mivel mind a Kaplan-Meier-, mind a többváltozós Cox-analízis a magas rizikójú UFS csoportban (UFS III) lévő betegek szignifikánsan fokozott progressziós kockázatát mutatták a PFS és a TTP alapján. Az UroVysion diagnosztikus kritériumainak megfelelő citogenetikai abnormalitást mutató sejtek százalékos aránya folytonos változóként szignifikáns fordított korrelációt mutatott TTP-vel, azonban ezen változó átlag, illetve medián szerinti dichotomizálását követően már nem volt kimutatható összefüggés az UFS rizikócsoportok TTP-jével.

Az UroVysion FISH rizikóskála prognosztikai értékének összehasonlítása a nemzetközi irányelvek által ajánlott rizikóbecslő táblákkal

Az UFS a nemzetközi irányelvek által ajánlott rizikótábláihoz való hozzáadott prognosztikai értékét C-statisztika segítségével vizsgáltuk olyan módon, hogy meghatároztuk külön az EORTC és AUA rizikótáblái esetében a C-statisztikát többváltozós modellben, majd a modellhez az UFS új változóként való hozzáadását követően ezen értékeket újra kiszámítottuk. Az UFS hozzáadása növelte a többváltozós modellek C-statisztika

eredményét mind a PFS, mind a TTP tekintetében, miközben mind a két esetben független prognosztikai faktor maradt.

Az UroVysion FISH rizikóskála teljesítménye az izominvazív hólyagtumorok kimutatásában

A FISH vizsgálat időpontjában MIBC és NMIBC stádiumban lévő tumorok elkülönítésénél az UFS szenzitivitása 94,44% (95% CI: 72,71%-99,86%), specificitása 71,93% (95% CI: 58,46%-83,03%) volt, míg a PPV 51,52% (95% CI: 40,86%-62,04%) az NPV pedig 97,62% (95% CI: 85,84%-99,64%) volt. Megvizsgáltuk a FISH vizsgálat időpontjában MIBC stádiumú, illetve a követés során izominvazív stádiumba progrediáló NMIBC esetek elkülönítését is UFS alapján a progressziót a későbbiekben nem mutató NMIBC tumoroktól, itt a szenzitivitás 92,00% (95% CI: 73,97%-99,02%), a specificitás 80,00% (95% CI: 66,28%-89,97%), a PPV 69,70% (95% CI: 56,63%-80,21%) és az NPV 97,62% (95% CI: 84,01%-98,70%) volt.

A 17-es poliszómia, a HER2 fehérjeexpresszió és a HER2 génamplifikáció vizsgálata

A 3+ HER2 overexpressziójú NMIBC esetek szignifikánsan magasabb szövettani grádussal és stádiummal bírtak, valamint esetükben alacsonyabb volt a kiújulás aránya, mint a HER2 negatív vagy alacsony HER2 expressziójú tumoroknál. A heterogén HER2-expresszió magasabb szövettani grade-del járt

együtt. A hét *HER2*-amplifikált NMIBC (mind T1 és HG/G3) esetében szignifikánsan magasabb szövettani grade és patológiai stádium volt jelen, mint a nem amplifikált esetekben. A 28 poliszómás eset szignifikánsan magasabb szövettani grade-del és patológiai stádiummal rendelkezett a nem poliszómás daganatoknál. A poliszómiás esetek progressziós aránya szignifikánsan magasabb volt a nem poliszómiás daganatokénál. Az utánkövetés során 14 NMIBC eseténél (15,56%) volt megfigyelhető izominvazív betegséggé történő progresszió. A vizsgált betegcsoportban sem a *HER2*-overexpresszió intenzitása, sem heterogenitása nem volt összefüggésben a progresszióval. Ezzel szemben a *HER2* génamplifikáció, a 17-es poliszómia, az erős poliszómiás státusz vagy a különálló, erős poliszómiát mutató sejtpopuláció jelenléte mind együtt jártak a progresszió magasabb kockázatával és rövidebb TTP-vel. A többváltozós elemzésekben a 17-es poliszómia, az erős poliszómia vagy az erős poliszómiás sejtpopuláció jelenléte független prognosztikai faktornak bizonyult mind a WHO 1973-as, mind a WHO 2004/2016-os osztályozási rendszere szerint.

A 17-es kromoszóma poliszómia és a *HER2* amplifikáció hozzáadott értéke az EAU és az AUA rizikóbecslő tábláihoz

Mind az eredeti, mind a frissített (az 1973-as vagy a 2004/2016-os WHO-besorolást használó) EAU rizikóbecslés

szignifikáns összefüggést mutatott az izominvazív tumorra történő progresszióval, azonban a frissített EAU kockázati besorolás jobbnak bizonyult a TTP előrejelzésében (c-index = 0,666 vs. 0,684/EAU WHO 1973/ és 0,741/EAU WHO 2004/2016/). A progresszió és az EORTC kockázati besorolás között nem találtunk szignifikáns korrelációt. A Harrell-féle c-statisztika alapján számítva a *HER2* génamplifikációval, a 17-es kromoszómia poliszómiával, a 17-es kromoszóma erős poliszómiával vagy erős poliszómiás tumorsejt populációval rendelkező esetek azonosításával való kombináció javította mind az EAU WHO 1973, mind az EAU WHO 2004/2016, valamint az AUA kockázati besorolás általános progressziót előrejelző képességét. A 17-es poliszómiás és/vagy *HER2* amplifikált státusz jelentős differenciáló képessége volt megfigyelhető a progrediáló és nem progrediáló esetek között az EAU magas és nagyon magas kockázati csoportokban.

A G2 tumorok molekuláris vizsgálattal történő újbóli osztályozásának hatása az EAU szerinti rizikóbecslésre

A G2 szövettani grade-del rendelkező NMIBC alsó csoportban vizsgálva a TTP nem különbözött szignifikánsan a HG és LG tumorok között ($p=0,092$), azonban szignifikánsan rövidebb volt a 17-es poliszómás tumorral rendelkező betegeknél ($p<0,001$). Ennek megfelelően az NMIBC-k WHO 1973 grade szerinti

besorolásának WHO 2004/2016 grade-re történő átsorolását a poliszómiás státuszuk alapján javasoljuk: A poliszómás G2 tumorokat HG tumorrá, a nem poliszómás G2 tumorokat pedig LG tumorrá minősítettük át (a G1 és G3 tumorok továbbra is LG, illetve HG tumorok maradtak). Az átsorolást követően a HG NMIBC-k szignifikánsan rövidebb TTP-t mutattak, mint a LG tumorok ($p < 0,001$). Az EAU 2004/2016 kockázati besorolást újraszámítottuk az NMIBC-k módosított szövettani grade osztályozása alapján, ami szignifikánsan rövidebb TTP-t ($p < 0,001$) és magasabb progresszióra vonatkozó relatív hazardot ($HR = 12,070$ (3,324-43,810), $p < 0,001$) eredményezett a magas/nagyon magas EAU-kockázati csoportba tartozó tumorok esetében. Továbbá az új, poliszómia státusz alapján átminősített EAU 2004/2016 kockázati besorolás magasabb c-indexet mutatott, mint az eredeti besorolás, ami jobb modellre utal (a módosított EAU 2004/2016 c-indexe = 0,796 vs. az eredeti EAU 2004/2016 c-indexe = 0,741).

A p53 fehérjeexpresszió összefüggése a 17-es kromoszóma poliszómia és *HER2* amplifikáció státusszal és a nem izominvazív hólyagrákok progressziójával

Az NMIBC tumorok TP53 mutációs státusza nem korrelált szignifikánsan a progresszióval, ugyanakkor statisztikailag szignifikáns összefüggést találtunk az NMIBC tumorok p53

expressziója és a 17-es poliszómia között. Megvizsgáltuk a p53 expresszió lehetséges alkalmazását a progrediáló és nem progrediáló esetek elkülönítésére az EAU magas kockázati csoportjában. Az EAU magas kockázati csoportjában 8 p53-pozitív és 16 p53-negatív nem progrediáló esetet azonosítottunk, míg a progrediáló esetek közül 5 eset volt p53-pozitív, és 5 eset volt p53-negatív. Megvizsgáltuk, hogy a 17-es poliszómiás és/vagy *HER2* amplifikált NMIBC esetekből a p53-státusz alkalmazható-e további nem progrediáló esetek kizzelektálására az EAU magas kockázati csoportjából. Nem találtuk azonban a p53-pozitivitás olyan határértékét, amely önmagában vagy a 17-es poliszómia / *HER2* amplifikációs státusszal kombinációban megfelelően megkülönböztetné a nem progrediáló és progrediáló eseteket az EAU magas kockázati csoportjában.

5. Következtetések

1. A citogenetikailag abnormális sejtek százalékos aránya és az általunk kifejlesztett, UroVysion FISH rizikóskála (UFS) által jelzett citogenetikai abnormalitás szintje korrelációt mutat a nem izominvazív húgyhólyagrakok izominvazív tumorrá történő progressziójával.
2. Az UFS által jelzett citogenetikai abnormalitás szintje összefüggést mutat az uroteliális karcinómák stádiumával és szövettani fokozatával.

3. A citogenetikai abnormalitás szintje prognosztikai információt nyújthat a tumor méretének, szövettani grádusának, stádiumának ismerete nélkül is, de a transzuretrális reszekció során nyert reszekátum vizsgálata során értékelt hagyományos prognosztikai faktorokhoz hozzáadva is javíthatja a prognosztikai pontosságot. Ebből kifolyólag az UFS független prognosztikai faktorként prognosztikai információkat szolgáltat a vizeletből még a tumor reszekciója előtt.
4. Az alacsony grade (G1) és a citogenetikai abnormalitás alacsony szintje (alacsony UFS) együttes fennállása nem-izominvazív (TaT1) húgyhólyagrákban a progresszió kis valószínűsége mellett magas recidíva hajlammal társul, tehát a progressziómentes kiújulás nagy valószínűségét jelzi.
5. Az UFS kombinációja a nemzetközi irányelvek által ajánlott, klinikopatológiai faktorokon alapuló rizikóbecslő táblákkal (EORTC, AUA) képes javítani azok prognosztikai pontosságát.
6. A citogenetikai abnormalitás szintjének vizsgálata vizeletmintában jelezheti a húgyhólyagrák izominvazióját, így az UFS segíthet az izominvazív tumorban szenvedő betegek azonosításában akár a transzuretrális reszekciót megelőzően.

7. A 17-es poliszómia nem izominvazív hólyagrákban magasabb szövettani grádussal és stádiummal jár együtt.
8. A 17-es kromoszóma kópiaszám-változások a jól ismert klinikai és szövettani kockázati tényezőkön túlmenően információt szolgáltatnak a nem izominvazív hólyagrákok izominvazív tumorrá történő progressziójának valószínűségéről.
9. Az ASCO/CAP 2018-as irányelv szerint végzett *HER2*/Chr17 ISH alkalmazható a húgyhólyagrákok kockázatbecslésében.
10. A 17-es kromoszóma poliszómia és a *HER2*-amplifikáció egyidejű hiánya nem izominvazív húgyhólyagrákokban alacsony progressziós kockázatot jelez.
11. Függetlenül a WHO 1973 vagy 2004/2016 szövettani grade besorolási rendszer használatától, a frissített EAU rizikóbecslő rendszer pontosabb a korábban használatnál.
12. A 17-es kromoszóma kópiaszám-eltérés (poliszómia, erős poliszómia, erős poliszómiás különálló sejtpopuláció jelenléte a mintában) és a *HER2*-amplifikáció státusz hozzáadása az AUA és a frissített EAU rizikóbecslő rendszerhez (akár a WHO 1973-as, akár a 2004/2016-os szövettani grade osztályozási rendszer használata mellett) tovább javíthatja a rizikóbecslés prognosztikai pontosságát.

13. A grade 2 szövettani fokozatú tumorok molekuláris osztályozása low grade és high grade alcsoportokba (a 17-es poliszómia és/vagy *HER2* amplifikáció hiánya vagy jelenléte alapján) képes prognosztikai szempontból elkülöníteni a vizsgált tumorokat, továbbá az új EAU 2004/2016-os WHO szövettani grádust használó rizikótáblával pontosabb rizikóbecslést eredményez.
14. Mind a citogenetikai abnormalitás szintjének értékelése az általunk kifejlesztett UroVysion FISH rizikóskálával, mind a 17-es poliszómia és *HER2*-amplifikáció meghatározása a mindennapi klinikai gyakorlatba könnyen implementálható vizsgálatok, melyek képesek a konvencionálisan ismert klinikopatológiai faktorokon túlmenően is információt szolgáltatni a nem izominvazív hólyagrákok izominvazív tumorrá történő progressziójának valószínűségéről.

6. Saját publikációk jegyzéke

A disszertációhoz kapcsolódó közlemények

Kocsmár I, Pajor G, Gyöngyösi B, Székely E, Varga M, Kocsmár É, Kenessey I, Beöthe T, Süle N, Majoros A, Szendrői A, Nyírády P, Kiss A, Riesz P, Lotz G.

Development and Initial Testing of a Modified UroVysion-Based Fluorescence In Situ Hybridization Score for Prediction of Progression in Bladder Cancer. *Am J Clin Pathol.* 2020 Jan 2;153(2):274-284. doi: 10.1093/ajcp/aqz165.

Impakt faktor: 2,493

Kocsmár I, Kocsmár É, Pajor G, Kulka J, Székely E, Kristiansen G, Schilling O, Nyirády P, Kiss A, Schaff Z, Riesz P, Lotz G.

Addition of Chromosome 17 Polysomy and HER2 Amplification Status Improves the Accuracy of Clinicopathological Factor-Based Progression Risk Stratification and Tumor Grading of Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 21;14(19):4570. doi: 10.3390/cancers14194570.

Impakt faktor: 5,2

A disszertációhoz nem kapcsolódó közlemények

Károlyi M, Kolossváry M, Bartykowszki A, Kocsmár I, Szilveszter B, Karády J, Merkely B, Maurovich-Horvat P.

Quantitative CT assessment identifies more heart transplanted patients with progressive coronary wall thickening than standard clinical read. *J Cardiovasc Comput Tomogr*. 2019 Mar-Apr;13(2):128-133. doi:10.1016/j.jcct.2018.11.006.

Impakt faktor: 2,892

Lotz G, Smuk G, Kocsmár É, Kocsmár I, Tímár J. Predictive Diagnostics of the Programmed Cell Death Receptor 1 (PD-1) - Programmed Cell Death Ligand 1 (PD-L1) Inhibitory Therapies. *Magy Onkol*. 2019 Sep 18;63(3):183-191.

Kocsmár É, Kocsmár I, Karczub J, Istók R, Kiss A, Schaff Z, Lotz G. Clinicopathological Characterization and Autopsybased Classification of the Cancer of Unknown Primary Origin (CUP) Syndrome. *Magy Onkol*. 2019 Jun 21;63(2):75-84.

Kovács PT, Juhász D, Módos O, Kocsmár I, Terebessy A, Lotz G, Szarvas T, Nyirády P, Riesz P. Characteristics of bladder recurrence after radical nephroureterectomy in upper urinary tract cancer.

Orv Hetil. 2020 May;161(21):881-888. doi:10.1556/650.2020.31709.

Impakt faktor: 0,540

Smuk G, Pajor G, Szuhai K, Morreau H, Kocsmár I, Kocsmár É, Pajor L, Kajtár B, Sárosi V, Lotz G, Tornóczky T. Attenuated Isolated 3' Signal: A Highly Challenging Therapy Relevant ALK FISH Pattern in NSCLC. *Lung Cancer*. 2020 May;143:80-85.

Impakt faktor: 5,705

Kocsmár É, Kocsmár I, Szalai L, Lendvai G, Szijártó A, Schaff Z, Kiss A, Kovalszky I, Papp G, Lotz G. Cross-testing of major molecular markers indicates distinct pathways of tumorigenesis in gastric adenocarcinomas and synchronous gastrointestinal stromal tumors. *Sci Rep*. 2020 Dec 17;10(1):22212. doi: 10.1038/s41598-020-78232-2.

Impakt faktor: 4,380

Kocsmár É, Kocsmár I, Buzás GM, Szirtes I, Wacha J, Takáts A, Hritz I, Schaff Z, Rugge M, Fassan M, Kiss A, Lotz G. Helicobacter pylori heteroresistance to clarithromycin in adults-New data by in situ detection and improved concept. *Helicobacter*. 2020 Feb;25(1):e12670. doi: 10.1111/hel.12670

Impakt faktor: 5,753

Talla SB, Rempel E, Endris V, Jenzer M, Allgäuer M, Schwab C, Kazdal D, Stögbauer F, Volckmar AL, Kocsmar I, Neumann O, Schirmacher P, Zschäbitz S, Duensing S, Budczies J, Stenzinger A, Kirchner M. Immuno-oncology gene expression profiling of formalin-fixed and paraffin-embedded clear cell renal cell carcinoma: Performance comparison of the NanoString nCounter technology with targeted RNA sequencing. *Genes Chromosomes Cancer*. 2020 Jul;59(7):406-416. doi: 10.1002/gcc.22843.

Impakt faktor: 5,006

Lotz G, Kocsmár I, Tímár J. Molecular classification of bladder cancer in 2021. *Magy Onkol*. 2021 Dec 7;65(4):301-306.

Kocsmár É, Buzás GM, Szirtes I, Kocsmár I, Kramer Z, Szijártó A, Fadgyas-Freyler P, Szénás K, Rugge M, Fassan M, Kiss A, Schaff Z, Röst G, Lotz G. Primary and secondary clarithromycin resistance in *Helicobacter pylori* and mathematical modeling of the role of macrolides. *Nat Commun*. 2021 Apr 15;12(1):2255. doi: 10.1038/s41467-021-22557-7.

Impakt faktor: 17,694

Jewel Ju Ea Kim, Ildikó Kocsmár, György Miklós Buzás, Ildikó Szirtes, Orsolya Rusz, Csaba Diczházi, Attila Szijártó, István Hritz, Zsuzsa Schaff, András Kiss, Éva Kocsmár*, Gábor Lotz* Efficacy of Clarithromycin Depends on the Bacterial Density in Clarithromycin-Heteroresistant *Helicobacter pylori* Infections: An In Situ Detected Susceptibility and Quantitative Morphometry-Based Retrospective Study. *Pathol Oncol Res.* 2021 Jun 29;27:1609863. doi: 10.3389/pore.2021.1609863. eCollection 2021.

Impakt faktor: 2,874

Szalai L, Jakab Á, Kocsmár I, Szirtes I, Kenessey I, Szijártó A, Schaff Z, Kiss A, Lotz G, Kocsmár É. Prognostic Ability of Tumor Budding Outperforms Poorly Differentiated Clusters in Gastric Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Sep 28;14(19):4731. doi:10.3390/cancers14194731.

Impakt faktor: 5,2

Tolkach Y, Kremer A, Lotz G, Schmid M, Mayr T, Förster S, Garbe S, Hosni S, Cronauer MV, Kocsmár I, Kocsmár É, Riesz P, Alajati A, Ritter M, Ellinger J, Ohlmann CH, Kristiansen G. Androgen Receptor Splice Variants Contribute to the Upregulation of DNA Repair in Prostate Cancer. *Cancers (Basel).* 2022 Sep 13;14(18):4441. doi: 10.3390/cancers14184441.

Impakt faktor: 5,2

Kocsmár É, Schmid M, Cosenza-Contreras M, Kocsmár I, Föll M, Krey L, Barta BA, Rác G, Kiss A, Werner M, Schilling O, Lotz G, Bronsert P. Proteome alterations in human autopsy tissues in relation to time after death. *Cell Mol Life Sci.* 2023 Apr 5;80(5):117. doi: 10.1007/s00018-023-04754-3.

Impakt faktor: 8,0*

*Várható IF érték