

**PREDIKTÍV ÉS PROGNOZIKAI  
VIZSGÁLATOK EMLŐKARCINÓMÁBAN  
MTA DOKTORI ÉRTEKEZÉS**

**TÉZISEK**

**Dr. Kulka Janina**  
**Semmelweis Egyetem, 2.sz. Patológiai intézet**

**2016**



**Rövidítések jegyzéke**

EWGBSP	European Working Group for Breast Screening Pathology
TMA	Tissue Microarray – szöveti mikrosorozat
OEP	Országos Egészség Pénztár
HER2	Humán epidermális növekedési faktor 2
ER	ösztrogén receptor
PR	progeszteron receptor
LUMA	Luminális A
LUMBP	Luminális B proliferáló
CE17	17-es kromoszóma centromer régió
mRNS	messenger ribonukleinsav
qPCR	kvantitatív polimeráz láncreakció
LI	labeling index, jelölődési index
CLDN	claudin
AURKA	Auróra-kináz A

## Bevezetés

A nők rosszindulatú daganatai között világszerte az emlőrák a leggyakoribb. Magyarországon évente 7000-nél több az új megbetegedés, és évente mintegy 2300 nő hal meg emlőrákban. A mammográfiás szűrés 14 éve történt bevezetése ellenére, nagyrészt az országosan alacsony részvételi arány miatt is, a halálozás csökkenése hazánkban sajnos elmarad a várt mértéktől.

Az emlőrák a diagnosztikus patológia talán egyik legkiforrottabb területe, amelynek igen korán részévé vált a prognosztikus és predikciós szemlélet: az emlőrások jelentős részének szex szteroid hormonok (ösztrogén, progeszteron) iránti érzékenysége és ezen hormonreceptorok meghatározása (kezdetben biokémiai módszerekkel, később a szövetmintán alkalmazható immunhisztokémiai reakciókkal) az antiösztrogén kezelés pontos indikációjának alapját teremtette meg közel 40 évvel ezelőtt. A HER2 prognosztikus és prediktív jelentőségének felismerése az 1980-as években új elvek mentén új gyakorlatot honosított meg a mindennapi patológiai diagnosztikában. Az ezredforduló óta ismert molekuláris osztályozás jelentős szemléletváltást eredményezett, és óriási hatást gyakorolt a patológiai diagnosztikára. A legutóbbi években pedig a világ számos országában már elérhetőek a multigénos prognosztikus és predikciós tesztek (pl. OncotypeDX, MammaPrint, Prosigna, Endopredict), melyek segítségével kísérlik meg kiválasztani azokat a betegeket, akik számára feltételezhetően előnyös a kemoterápiás – beleértve a célzott terápiás – kezelés. Ugyanakkor ezekkel a tesztekkel biztosabban lehet azokat a betegeket is azonosítani, akiknél a kemoterápia alkalmazása nem szükséges.

A molekuláris genetikai tesztek korában azt lehetne gondolni, hogy kevés tere maradt a transzlációs kutatásoknak. Ezzel szemben az igazság az, hogy mind a hormonterápia, mind a HER2 elleni terápia, és főleg a kemoterápia prediktív faktoraival kapcsolatban, egyre újabb és újabb kérdések merülnek fel. A módszereink fejlődésével a vizsgálataink eredményei egyre jobban pontosíthatóak,

de vannak tennivalók többek között a validálás és standardizálás terén is, így bőséges lehetőségei maradnak a fejlesztéseknek. Tény az is, hogy bár a molekuláris osztályozás világosan meghatározta az alapvető és klinikailag releváns emlőrák alcsoportokat, ezek megközelítően megfelelő azonosítása a mindennapi rutin diagnosztikus munka során nagy kihívást jelent.

Az elmúlt 15 évben kutatásaink elsősorban a betegség prognózisát meghatározó tényezők részletes vizsgálatára, és a predikció pontosítására irányultak főleg olyan betegcsoportokban, ahol a gyakorlatban használt prognosztikai és predikciós jellemzők a vártnál kevesebb információt nyújtanak.

### **Célkitűzések**

Az elmúlt években, döntően az Intézetünkben rendelkezésre álló emlőrák archívumra támaszkodva, retrospektív vizsgálatokat végeztünk a betegség prognózisát és terápiás érzékenységet befolyásoló új molekuláris tényezők felfedezésére.

C1. Célunk volt a hagyományos, immunhisztokémiai módszerekkel meghatározható prognosztikai és prediktív tényezők korszerű módszerekkel történő, klinikai adatokat is felhasználó elemzése.

C2. A köztes differenciáltságú (grade 2-es) emlőrákok további, klinikailag releváns prognosztikai csoportokra történő felosztása.

C3. A fiatalkori emlőrákok klinikopatológiai sajátosságainak tanulmányozása, kedvezőtlen prognózisuk okainak feltárása.

C4. Az őrszemnyirokcsomóban kialakult áttét mérete prognosztikus szerepének megítélése az axilláris nyirokcsomók érintettségére vonatkozóan.

C5. A primer emlőrákok és áttétek molekuláris tulajdonságainak összehasonlítása, az esetleges eltérések esetén azok prognosztikai és prediktív jelentőségének vizsgálata.

C6. A szisztémás neoadjuváns kemoterápia hatékonyságát befolyásoló prediktív faktorok azonosítása.

C7. A claudin-család (sejtkapcsoló fehérjék) vizsgálata, prognosztikus szerepük megismerése állati (kutya) és humán emlőrákban.

## **Betegek és módszerek**

Az elmúlt közel húsz év alatt több ezer emlőrákos beteg core biopsziás vagy műtéti anyaga került vizsgálatra a Semmelweis Egyetem 2. sz. Patológiai Intézetében, továbbá a MaMMa Klinikán, a Budai MÁV Kórház, valamint a Szent Ferenc Kórház patológiai osztályain. Retrospektív vizsgálataink egy részében ez utóbbi, velünk együttműködő intézményekből származó eseteket is felhasználtuk a megfelelő etikai engedélyek birtokában. A tumorok patológiai elemzése során az európai - és az ezzel azonos hazai - irányelveket követtük a típus, a differenciáltsági fok (grade), a stádium meghatározásakor, a prognosztikai és a prediktív faktorok értékelésekor.

Kérdéseink megválaszolásához speciális betegcsoportokat gyűjtöttünk össze:

(a) külön csoportként vizsgáltuk az ösztrogénreceptor pozitív emlőrákos eseteket *(közel 700 eset)*

(b) HER2 immunhisztokémiai meghatározáson átesett emlőrák mintákat vizsgálatunk *(1158 eset)*,

(c) immunhisztokémiai reakciókat végeztünk különböző Ki67 antitestekkel *(338 eset)* .

(d) Külön betegcsoportot alkottunk közepesen differenciált (grade 2) emlőrák eseteinkből, amelyekhez kontrollként jól és rosszul differenciált daganatok mintáit használtuk *(közel 250 eset)*.

(e) Külön vizsgáltuk a fiatalkori *(107 eset)*, ezen belül a terhességi emlőrákos betegeket *(31 eset)* mintáit, ahol kontrollként idősebb betegek mintáit *(437 eset)*,

illetve megfelelő korú, nem terhes emlőrákos betegek (31 beteg) mintáit elemeztük.

(f) Olyan emlőrákos betegek mintáit értékeltük, akiknél az emlőműtét során őrszemnyirokcsomó meghatározás történt (301 eset).

(g) Külön betegcsoportba olyan metasztatikus emlőrákos betegek mintái kerültek, ahol rendelkezésünkre állt a primer tumorból származó mintával együtt az áttétből származó biopsziás vagy műtéti anyag is (98 eset).

(h) Külön csoportot alkottak a primer szisztémás kemoterápián átesett betegek, akiknek core biopsziás mintái és műtéti anyagai is rendelkezésünkre álltak (142 eset).

(i) A claudin fehérjék vizsgálatához 840 humán emlőszövetmintát, valamint – modellrendszerként - kutyákból származó 202 emlőszövetmintát és 20 tüdőáttétet használtunk,

(j) Emlőrákos beteg *in silico* adatbázisokban elérhető génexpressziós és túlélési adatait elemeztük (1809 eset).

A daganatok fehérje markereinek elemzését immunhisztokémiai módszerrel végeztük (1. táblázat)

### 1. Táblázat - Immunhisztokémiai módszerrel vizsgált fehérjék

Prognosztikai és prediktív faktorok	ER, PR, Ki67, HER2
Onkoszuppresszor protein	p53
Sejtciklus markerek	Auróra A, geminin, ciklin A
Hámmarker	pan-citokeratin
Bazális hámsejt marker	citokeratin 5/6
Sejtkapcsoló- és adhéziós molekulák	claudin 1-5, 7, 8, 10, E-kadherin, béta-katenin
Stromális fehérjék	tenascin C, simaizom aktin, kollagén IV, syndecan 1
Őssejt-markerek	CD24, CD44
Endotél-marker	CD34

A HER2 gén kópiaszám eltéréseinek vizsgálatát *in situ* hibridizációs módszerrel (FISH), míg az egyes gének expresszióját qPCR, illetve qRT-PCR módszerrel végeztük, a formalin-fixált és paraffinba ágyazott mintáinkból. Retrospektív vizsgálataink során az eredeti patológiai leletekben az aktuális legkorszerűbb irányelveket alkalmaztuk.

Vizsgálataink egy részében a tumorokat reprezentáló eredeti paraffinos blokkokból a megfelelő (azaz daganatos) területek kijelölése után szöveti mikrosorozatok (TMA) készítettünk, és ezeken végeztünk további vizsgálatokat. A TMA-k kiértékelését digitalizált metszeteken, morfometriai szoftverekkel végeztük.

A nyilvánosan elérhető adatbázisokban az *in silico* génexpressziós vizsgálatokat és a statisztikai számításokat a megfelelő szoftverek alkalmazásával végeztük (R szoftver 2.7.2 és 2.10.1, Statistica 9.0 és 11.0, SPSS 15.0, 15.1 és 17, 21, BRB Array Tool 4.1.0). A betegek követési adatai részben a Semmelweis Egyetem Medsol adatbázis rendszeréből, részben az OEP-nyilvántartásából, részben a Népegységnyilvántartó Hivatal adatai alapján voltak elérhetőek. A túlélést Kaplan-Meier módszere szerint vizsgáltuk.

## **Eredmények és megbeszélés**

**CI/a Az ER és PR expresszió értékelése** - Az ösztrogén receptor pozitív (ER+) emlőrákok heterogén csoportot képviselnek: közel 700 esetünk alapján igazolni tudtuk, hogy a LUMA típusú tumoroknál az alacsony PR expresszió független kedvezőtlen prognosztikai faktor; LUMBP típusú tumorok esetében a leggyakoribbak a multiplex távoli áttétek és egyben ez a legkedvezőtlenebb prognózisú csoport, amit a hagyományos klinikopatológiai prognosztikai faktorok eloszlása is tükröz. Összességében az ER+ csoportban viszonylag kevés 40 évesnél fiatalabb betegünk volt, prognózisuk nem volt szignifikánsan rosszabb az idősebb betegekkel összehasonlítva, azonban alcsoportonként elemezve a túlélési adatokat,



a LUMBP alcsoportban a fiatal életkor független kedvezőtlen prognosztikai tényezőnek bizonyult. (*Selmeci 2015*)[1]

**C1/b. A HER2 státusz értékelése** - Az emlőrákok HER2 státuszának meghatározásával kapcsolatos vizsgálatainkban még a qPCR alapú multigén teszt szélesebb körű elterjedése előtt igazoltuk, hogy a mRNS alapú elemzés alkalmas az emlőrákok HER2 státuszának megállapítására és a módszer eredményessége összevethető az immunhisztokémiai vagy a kópiaszám elemzési módszerekkel. (*Kulka 2006*)[3] Több, mint 1000 beteg adatait áttekintve a HER2 poliszómiás emlőrákok köztes prognózisra derült fény: a HER2 negatív tumoroknál kedvezőtlenebb, a HER2 amplifikált tumoroknál jobb prognózissal rendelkeznek. A poliszómiás csoporton belül az erős HER2 poliszómia kedvezőtlen prognózissal társul. (2016-ban befejezett vizsgálat, még nem publikált adatok) Ezt az eredményünket támasztja alá a 2015-ös St. Gallen-i emlőrák Konszenzus Konferencia ajánlása, amely szerint a sejtenkénti HER2 gén kópiaszámot is figyelembe kell venni a HER2 státusz meghatározásakor, adott esetben a  $\leq 2$  HER2/CE17 arányt figyelmen kívül hagyva. A HER2 protein immunhisztokémiai meghatározás prediktív értéke jelentősen javítható, ha a vizsgálatot a gyógyszerként használt antitestből (trastuzumab) előállított, szövetmintán használható antitesttel (Biother) végezzük. (*Sapino 2007*)[4]

**C1/c. A Ki67 jelölődési index értékelése** - A Ki67 proliferációs marker vizsgálatával kapcsolatban rámutattunk arra, hogy a különböző Ki67 antitestek használatával eltérő eredményeket kapunk, vagyis az emlőrákok proliferációs indexének meghatározásával kapott eredmények analitikai tényezőktől is függenek. Öt különböző, kereskedelmi forgalomban kapható Ki67 antitesttel az irodalomban eddig nem végeztek összehasonlító vizsgálatokat. Az antitestek értékelésekor nem csak a Ki67 jelölődési index különbözőségeit, hanem az egyes antitestek egymástól eltérő prognosztikus funkcióját is kimutattuk. (kongresszusi absztrakt, *in extenso*

még nem közölt adatok) Multicentrikus vizsgálatunk eredményei alapján le lehetett vonni azt a következtetést, hogy a gyakorlatban a Ki67 jelölődési index (LI)-t 0-ra vagy 5-re végződő számmal adjuk meg, ami sokkal realisabb, mint a korábbi (2009-es) St. Gallen-i Konszenzus által javasolt 14%. Időközben a St. Galleni Konszenzus Konferencia ajánlásai is változtak: 15, 20, illetve 30%-ban javasolta megadni a Ki67 LI határértékeit az ER+ emlőrák esetek alcsoportokba sorolásához, illetve a terápia orientált csoportosításához. (*Cserni 2014*)[5]

**C2. Új génexpressziós tesztek értékelése** - Közel 400 emlőkarcinómán végzett génexpressziós vizsgálatokkal, melyeket nyilvános adatbázisok adatainak *in silico* analízise előzött meg, egy egyszerűsített génexpressziós mintázat (a TOP2A-FOXM1) prognosztikus szerepét igazoltuk, amely arra is alkalmas, hogy a hisztológiai grade 2 emlőrásokat különválassza egy jobb és egy rosszabb prognózisú csoportra. (*Szász 2013 a,b*)[6][7] További *in silico* elemzésekben e két gén és a MKI67/Ki-67 együtt vizsgált expressziójának a Genomic Grade Indexhez (GGI) hasonló vagy esetenként valamivel pontosabb prognosztikai képességét igazoltuk klinikai vizsgálatokból származó publikus adatbázisokban. (*Székelly 2013*)[8]

**C3. Fiatalkori és terhességi emlőrák értékelése** - Fiatalkori emlőrások vizsgálata során megállapítottuk, hogy az intratumorális morfológiai heterogenitás párhuzamban áll az immunhisztokémiai fenotípus heterogenitásával, és a fiatal betegek tumoraiban szélsőségesebb eltérések észlelhetők az egyes tumorregiók között. (*Madaras 2012*)[12] Az eddig közölt egyik legnagyobb magyar  $\leq 35$  éves emlőrákos betegcsoportban, az idősebb betegcsoporttal összevetve, az irodalmi adatokkal megegyezően igazoltuk a TNBC és a LUMB típusú tumorok gyakori előfordulását, és a magas halálozási arányt. (*Madaras 2013*)[10] Fiatal betegcsoportunkban a családi onkológiai anamnézis alapján megállapítható az

örökletes emlőrák hajlammal rendelkező betegek esetében a TNBC tumorok predominanciája.

A terhességi emlőrakkal kapcsolatban a szakirodalomban eddig nem közölt jellegzetességet, a high grade extenzív intraduktális karcinóma komponens gyakori jelenlétét és a kontrollcsoporthoz képest a Nottingham Prognosztikai Index magasabb értékét írtuk le. (*Madaras 2014*) [11]

**C4. Őrszemnyirokcsomók értékelése** - Áttétes őrszemnyirokcsomók és az axilláris régió valamennyi nyirokcsomójának részletes vizsgálatával kimutattuk, hogy a további axilláris nyirokcsomókban az őrszemnyirokcsomó (SLN) áttét méretével párhuzamosan nő a további regionális áttétek előfordulási gyakorisága, de csak az SLN áttét 6 mm-nél nagyobb mérete prognosztikus a további hónalji nyirokcsomók pozitívítására. (*Illyés 2014*)[13] Ennek az adatnak az egyik érdekessége, hogy az EWGBSP-ban jelenleg folyó, jóval több beteg adatait feldolgozó hasonló tanulmány előzetesen megismert adatai megerősítik saját megfigyelésünket. Mindezek alapján felmerül az axilláris őrszem nyirokcsomó mikro- és makrometasztázisok biológiai jelentőségének átértékelése, ahogyan ezt már a legutóbbi szakmai ajánlásokban is látjuk.

**C5. Metasztázáló emlőrások értékelése** - Primer emlőrások és metasztázisaik összehasonlításakor igazoltuk, hogy gyakran következik be az immunhisztokémiai fenotípus változása, aminek hátterében nem elsősorban technikai, hanem valódi biológiai okok állnak. (*Kulka 2016*)[14] Ezzel újabb adalékot szolgáltatunk a ma még nem elterjedt, de szakmai ajánlásokban már javasolt gyakorlat létjogosultságához, amely szerint a progrediáló emlőrák esetében a szervi áttétek immunhisztokémiai tipizálása szükséges a további terápia tervezéséhez. Sejtciklus szabályozó fehérjék expresszióját vizsgálva ebben a betegcsoportban megállapítottuk, hogy agyi áttétekben az AURKA expresszió jelentős fokozódása

észlelhető, amely az új AURKA-gátló szerek indikációjának alapját képezheti. (*Tőkés 2015*)[15]

**C6. A neoadjuváns kezelés patológiai értékelése** - Magyarországon az elsők között végeztünk vizsgálatokat a primer szisztémás kemoterápia (neoadjuváns kemoterápia) hatékonyságát előre jelző (prediktív) immunfenotípus meghatározás jelentőségével kapcsolatban. Az irodalmi adatokkal megegyezően, saját anyagunkban is ki tudtuk mutatni, hogy a TNBC és a HER2 pozitív emlőrákok esetében várható a legkedvezőbb tumorválasz, és így a betegség prognózisának kedvezőbb alakulása. (*Dank 2003, Kulka 2009*)[17][16] Az emlőkarcinómák strómájának jelentőségére egy másik tanulmányunkban világítottunk rá: a nemzetközi irodalomban elsőként írtuk le, hogy a neoadjuváns kemoterápiára nem reagáló (rezisztens) tumorokban a tenascin-C fehérje nagy mennyiségben van jelen, a komplett patológiai remissziót elérő, illetve regrediáló esetekben viszont a kollagén IV túlsúlya jellemző a tumorágyban, illetve a strómában. (*Tőkés 2009*)[18] Multicentrikus tanulmányban vizsgált primer szisztémás kemoterápiás kezelésben részesült emlőrákos betegek core biopsziás mintáiban bebizonyosodott, hogy a hagyományos patológiai jellemzők közül az alacsony mitózisszám, a lobuláris szöveti típus és a strómális limfoid sejtes beszűrődés hiánya független prediktív faktorokként utalnak a kemo-rezisztenciára. (*Balmativola 2014*)[19]

**C7. Claudin expresszió értékelése** - A normál humán emlőszövet és humán emlőrák minták összehasonlításakor megállapítottuk, hogy emlőrákban a claudin-1 (CLDN1) expresszió a normál emlőhamban megfigyelhető mértékhez képest csökken, mind fehérje, mind mRNS szinten. (*Tőkés 2005*)[20] Az irodalomban elsőként írtuk le, hogy a CLDN4 fehérje expressziója grade 1 és jól differenciált emlőrák esetekben jelentősen csökkent vagy hiányzik. A tumormentes emlőszövetben az apokrin hámsejtek (ezek tekinthetők a legdifferenciáltabb sejteknek a nem laktáló emlőben) membránján nem expresszálódik a claudin-4

fehérje. Jelentős különbséget észleltünk a bazális citokeratint expresszáló high grade emlőrákok és a CK5/6 negatív (non-bazális) high grade esetek claudin-4 protein expressziója között, ami új megfigyelés. (Kulka 2009)[16] A diagnóziskor nyirokcsomó metasztázissal rendelkező betegek esetén az áttét sejteiben megfigyelhető CLDN expressziós mintázat (alacsony CLDN1/magas CLDN4) negatív prognosztikus értékű. (Szász 2011b)[23] Kimutattuk, hogy a csírasejtes BRCA mutáció talaján kialakult emlőrákok nem állnak rokonságban a claudin-low altípusú tumorokkal, de sajátos CLDN expressziós profillal rendelkeznek. (Madaras 2015)[9] A sejtadhéziós molekula-mintázat (Claudin-Cadherin – CURIO/CC - score) a klinikai gyakorlatban is alkalmazható új prognosztikus teszt fejlesztésének alapjául szolgálhat. (Szász 2011a)[22]

Kutyák emlőszövet mintáin, benignus és malignus emlőtumor mintákon és grade 3 karcinómák tüdőáttéteiben a szakirodalomban először írtunk le specifikus CLDN expressziós mintázatokat. A kutyák emlőszövetében és emlőelváltozásaiban látott CLDN expressziós mintázat párhuzamba állítható a humán anyagon végzett vizsgálataink eredményével. Kimutattuk, hogy a CLDN5 mikroér-sűrűség vizsgálatra alkalmas fehérje. Megállapítottuk, hogy kutyák emlőtumoraiban a mikroér-sűrűség a differenciáltság csökkenésével párhuzamosan fokozódik, és tüdőáttétekben a metasztázis méretével párhuzamosan nő. (Jakab 2008a,b, Jakab 2009a,b)[25][26][27][28]

### **Az értekezés új eredményei**

1. Igazoltuk a claudin-4 fehérje expressziójának összefüggését az emlőrákok differenciáltságával (C7)
2. Claudin-4 és E-kadherin fehérjék expressziója alapján kidolgoztuk a CURIO/CC prognosztikai jellemzőt. (C7)

3. Kidolgoztuk a TOPFOX egyszerűsített génextpressziós prognosztikai tesztet (TOP2A és FOXM1 gének expressziójának mérése alapján) mely a grade 2 köztes besorolású ER-pozitív emlőrákok esetében is hasznosítható. Ez az egyszerűsített génextpressziós teszt az MKI67/Ki-67 gén expressziójával kiegészítve a Genomikai Grade Index prognosztikus képességével összemérhető. (C2)
4. Kimutattuk, hogy a terhességi emlőrákhoz szignifikánsan gyakrabban társul high grade extenzív in situ duktális karcinóma, és a Nottingham Prognosztikai Index magasabb értéke jellemző. (C3)
5. Őrszemnyirokcsomók 6 mm-nél nagyobb méretű metasztázisa prognosztikus értékű további axilláris nyirokcsomók érintettségére (C4)
6. Kimutattuk, hogy emlőrákok agyi áttéteiben az AURKA protein expressziója fokozott. (C5)
7. Primer emlőrákok és metasztázisaik összehasonlító vizsgálata során igazoltuk, hogy az immunfenotípusuk eltérhet. (C5)
8. Kimutattuk, hogy primer szisztémás terápiára nem reagáló emlőrákok strómájában a tenascin C fehérje túlsúlya jellemző, ugyanakkor a komplett patológiai remissziót mutató tumorok helyén a kollagén IV felszaporodása észlelhető. (C6)

## A disszertáció alapjául szolgáló közlemények jegyzéke

1. Selmecsi, T., Tőkés, A-M, Róna, Á, Molnár, BÁ, Kenessey, I, Székely, B, Madaras, L, Szász AM, **Kulka, J.** (2015). Prognostic impact of progesterone receptor expression in HER2-negative Luminal B breast cancer. *Journal of Surgical and Molecular Pathology* **1**(1): 41-49
2. Selmecsi T , Tőkés AM , Róna Á , Molnár B Á , Kenessey I , Székely B , Szász AM , **Kulka J.** (2014). A progeszteron receptor kifejeződésének kórjólati értéke a HER2-negatív Luminalis-B altípusú emlődaganatokban. *Nőgyógyászati Onkológia* **19** (2-3): 45-49.
3. **Kulka, J.,** A. M. Tokes, P. Kaposi-Novak, N. Udvarhelyi, A. Keller and Z. Schaff (2006). Detection of HER-2/neu gene amplification in breast carcinomas using quantitative real-time PCR - a comparison with immunohistochemical and FISH results. *Pathol Oncol Res* **12**(4): 197-204. **IF: 1,241** Független idéző: 30 Független idéző: 3 Összesen: 33
4. Sapino, A., F. Montemurro, C. Marchio, G. Viale, **J. Kulka**, M. Donadio, A. Bottini, G. Botti, A. P. dei Tos, A. Bersiga, S. Di Palma, M. Truini, G. Sanna, M. Aglietta and G. Bussolati (2007). Patients with advanced stage breast carcinoma immunoreactive to biotinylated Herceptin are most likely to benefit from trastuzumab-based therapy: an hypothesis-generating study. *Ann Oncol* **18**(12): 1963-1968. **IF: 4,875** Független idéző: 6 Független idéző: 4 Összesen: 10
5. Cserni, G., A. Voros, I. Liepniece-Karele, S. Bianchi, V. Vezzosi, D. Grabau, A. Sapino, I. Castellano, P. Regitnig, M. P. Foschini, V. Zolota, Z. Varga, P. Figueiredo, T. Decker, C. Focke, **J. Kulka**, H. Kaya, A. Reiner-Concin, I. Amendoeira, G. Callagy, E. Caffrey, J. Wesseling and C. Wells (2014). Distribution pattern of the Ki67 labelling index in breast cancer and its implications for choosing cut-off values. *Breast* **23**(3): 259-263. **IF: 2,381**, Független idéző: 6 Független idéző: 3 Összesen: 9

6. Szasz, A. M., B. Acs, E. Agoston, Z. Sztupinszki, A. M. Tokes, L. Szittyá, B. Szekely, M. Szendroi, Q. Li, L. Harsanyi, J. Timar, Z. Szallasi, C. Swanton, B. Gyorffy and **J. Kulka** (2013a). [Simplified, low-cost gene expression profiling for the prediction of outcome in breast cancer based on routine histologic specimens]. *Orv Hetil* **154**(16): 627-632.
7. Szasz, A. M., Q. Li, A. C. Eklund, Z. Sztupinszki, A. Rowan, A. M. Tokes, B. Szekely, A. Kiss, M. Szendroi, B. Gyorffy, Z. Szallasi, C. Swanton and **J. Kulka** (2013b). The CIN4 chromosomal instability qPCR classifier defines tumor aneuploidy and stratifies outcome in grade 2 breast cancer. *PLoS One* **8**(2): e56707. **IF: 3,534** Független idéző: 11 Fügő idéző: 5 Összesen: 16
8. Szekely, B., T. Iwamoto, A. M. Szasz, Y. Qi, J. Matsuoka, W. F. Symmans, A. M. Tokes, **J. Kulka**, C. Swanton and L. Pusztai (2013). A 3-gene proliferation score (TOP-FOX-67) can re-classify histological grade-2, ER-positive breast cancers into low- and high-risk prognostic categories. *Breast Cancer Res Treat* **138**(3): 691-698. **IF:4,198** Független idéző: 1 Összesen: 1
9. Madaras, L., N. Balint, B. Gyorffy, A. M. Tokes, I. Barshack, A. Yosepovich, E. Friedman, S. Paluch-Shimon, D. Zippel, K. Baghy, J. Timar, I. Kovalszky, **J. Kulka** and A. M. Szasz (2015). BRCA Mutation-Related and Claudin-Low Breast Cancer: Blood Relatives or Stepsisters? *Pathobiology* **83**(1): 1-12. **IF: 2,48**
10. Madaras, L., Z. Baranyak, **J. Kulka**, A. M. Szasz, A. Kovacs, P. H. Lan, B. Szekely, M. Dank, T. Nagy, O. Kiss, L. Harsanyi, T. Barbai, I. Kenessey and A. M. Tokes (2013). Retrospective analysis of clinicopathological characteristics and family history data of early-onset breast cancer: a single-institutional study of Hungarian patients. *Pathol Oncol Res* **19**(4): 723-729. **IF: 1,806** Független idéző: 4 Összesen: 4



11. Madaras, L., K. A. Kovacs, A. M. Szasz, I. Kenessey, A. M. Tokes, B. Szekely, Z. Baranyak, O. Kiss, M. Dank and **J. Kulka** (2014). Clinicopathological features and prognosis of pregnancy associated breast cancer - a matched case control study. *Pathol Oncol Res* **20**(3): 581-590. **IF: 1,855** Független idéző: 3 Összesen: 3
12. Madaras, L., M. A. Szasz, Z. Baranyak, A. M. Tokes, L. Szittyá, G. Lotz, B. Szekely, G. Szentmartoni, M. Dank, Z. Baranyai and **J. Kulka** (2012). [Morphological and immunophenotypical heterogeneity in breast cancers of young and elderly women]. *Magy Onkol* **56**(2): 75-78. Független idéző: 1 Összesen: 1
13. Illyes, I., A. M. Tokes, A. Kovacs, A. M. Szasz, B. A. Molnar, I. A. Molnar, I. Kaszas, Z. Baranyak, Z. Laszlo, I. Kenessey and **J. Kulka** (2014). In breast cancer patients sentinel lymph node metastasis characteristics predict further axillary involvement. *Virchows Arch* **465**(1): 15-24. **IF: 2,651**
14. **Kulka, J.**, B. Székely, L. V. Lukács, O. Kiss, A.-M. Tökés, E. Vincze, E. Turányi, J. Fillinger, Z. Hanzély, G. Arató, M. Szendrői, B. Győrffy and A. M. Szász (2016). Comparison of predictive immunohistochemical marker expression of primary breast cancer and paired distant metastasis using surgical material: a practice based study. *J Histochemistry and Cytochemistry* DOI\_10.1369/0022155416639013 **IF: 1,959**
15. Tokes, A. M., A. M. Szasz, F. Geszti, L. V. Lukacs, I. Kenessey, E. Turanyi, N. Meggyeshazi, I. A. Molnar, J. Fillinger, I. Soltesz, K. Balint, Z. Hanzely, G. Arato, M. Szendroi and **J. Kulka** (2015). Expression of proliferation markers Ki67, cyclin A, geminin and aurora-kinase A in primary breast carcinomas and corresponding distant metastases. *J Clin Pathol* **68**(4): 274-282. **IF: 2,915** Független idéző: 2 Összesen: 2

16. **Kulka, J.**, A. M. Tokes, A. I. Toth, A. M. Szasz, A. Farkas, K. Borka, B. Jaray, E. Szekely, R. Istok, G. Lotz, L. Madaras, A. Korompay, L. Harsanyi, Z. Laszlo, Z. Rusz, B. A. Molnar, I. A. Molnar, I. Kenessey, G. Szentmartoni, B. Szekely and M. Dank (2009). Az emlődaganatok primer szisztémás kemoterápiára adott válasza az immunhisztokémiai fenotípus tükrében. *Magy Onkol* **53**(4): 335-343. Független idéző: 3 Fügő idéző: 6 Összesen: 9
17. Dank, M., E. Zergenyi, Z. S. Domotori, E. Lahm and **J. Kulka** (2003). Primary systemic therapy (PST) of locally advanced breast cancer using Doxorubicin/Docetaxel combination. *Anticancer Res* **23**(3c): 2879-2880. **IF: 1,347** Független idéző: 1 Fügő idéző: 2 Összesen: 3
18. Tokes, A. M., Szasz A. M., Farkas A., Toth A. I., Dank M., Harsanyi L., Molnar B. A., Molnar I. A., Laszlo Z., Rusz Z. and **Kulka J.** (2009). Stromal matrix protein expression following preoperative systemic therapy in breast cancer. *Clin Cancer Res* **15**(2): 731-739. **IF: 6,747** Független idéző: 15 Fügő idéző: 1 Összesen: 16
19. Balmativola, D., C. Marchio, M. Maule, L. Chiusa, L. Annaratone, F. Maletta, F. Montemurro, **J. Kulka**, P. Figueiredo, Z. Varga, I. Liepniece-Karele, G. Cserni, E. Arkoumani, I. Amendoeira, G. Callagy, A. Reiner-Concin, A. Cordoba, S. Bianchi, T. Decker, D. Glaser, C. Focke, P. van Diest, D. Grabau, E. Lips, J. Wesseling, R. Arisio, E. Medico, C. Wells and A. Sapino (2014). Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat* **148**(3): 511-523. **IF: 3,940** Független idéző: 2 Fügő idéző: 1 Összesen: 3
20. Tokes, A. M., **J. Kulka**, S. Paku, A. Szik, C. Paska, P. K. Novak, L. Szilak, A. Kiss, K. Bogi and Z. Schaff (2005). Claudin-1, -3 and -4 proteins and mRNA expression in benign and malignant breast lesions: a research study. *Breast Cancer Res* **7**(2): R296-305. **IF: 4,643** Független idéző: 146 Fügő idéző: 24 Összesen: 170

21. **Kulka, J.**, A. M. Szasz, Z. Nemeth, L. Madaras, Z. Schaff, I. A. Molnar and A. M. Tokes (2009). Expression of tight junction protein claudin-4 in basal-like breast carcinomas. *Pathol Oncol Res* **15**(1): 59-64. **IF: 1,152** Független idéző: 34 Fügő idéző: 5 Összesen: 39
22. Szasz, A. M., Z. Nemeth, B. Gyorffy, M. Micsinai, T. Krenacs, Z. Baranyai, L. Harsanyi, A. Kiss, Z. Schaff, A. M. Tokes and **J. Kulka** (2011a). Identification of a claudin-4 and E-cadherin score to predict prognosis in breast cancer. *Cancer Sci* **102**(12): 2248-2254. **IF: 3,325** Független idéző: 26 Fügő idéző: 10 Összesen: 36
23. Szasz, A. M., A. M. Tokes, M. Micsinai, T. Krenacs, C. Jakab, L. Lukacs, Z. Nemeth, Z. Baranyai, K. Dede, L. Madaras and **J. Kulka** (2011b). Prognostic significance of claudin expression changes in breast cancer with regional lymph node metastasis. *Clin Exp Metastasis* **28**(1): 55-63. **IF: 3,524** Független idéző: 28 Fügő idéző: 1 Összesen: 29
24. Tökés AM , Szász AM , Juhász É , Schaff Zs , Harsányi L , Molnár IA , Baranyai Zs , Besznyák I, Zaránd A , Salamon F , **Kulka J.** Expression of tight junction molecules in breast carcinomas analysed by array PCR and immunohistochemistry. *Pathol Oncol Res* **18**(3) pp. 593-606. (2012) **IF: 1,555** Független idéző: 6 Fügő idéző: 1 Összesen: 7
25. Jakab, C., J. Halasz, A. M. Szasz, E. Batmunkh, A. Kiss, Z. Schaff, M. Rusvai, P. Galfi and **J. Kulka** (2008a). Expression and localisation of claudin-1, -2, -3, -4, -5, -7 and -10 proteins in the normal canine mammary gland. *Acta Vet Hung* **56**(3): 341-352. **IF: 0,624** Független idéző: 9 Fügő idéző: 21 Összesen: 30
26. Jakab, C., J. Halasz, A. M. Szasz, A. Kiss, Z. Schaff, M. Rusvai, P. Galfi and **J. Kulka** (2008b). Expression of claudin-1, -2, -3, -4, -5 and -7 proteins in benign and malignant canine mammary gland epithelial tumours. *J Comp Pathol* **139**(4): 238-245. **IF: 1,398** Független idéző: 10 Fügő idéző: 16 Összesen: 26

27. Jakab, C., M. Rusvai, Z. Szabó, **J. Kulka** and P. Tátrai (2009a). Klaudinexpressziós vizsgálatok kutyák normál emlőmirigyében, konfokális mikroszkóppal. Magyar Állatorvosok Lapja **131**: 552-556. **IF: 0,2**
28. Jakab, C., A. M. Szász, A. Kiss, Z. Schaff, M. Rusvai, Á. Szabára and **J. Kulka** (2009b). Klaudinexpressziós vizsgálatok kutyák szolid emlőrákjának tüdőáttéteiben. Magyar Állatorvosok Lapja **131**: 33-41. **IF: 0,2** Függő idéző: 10 Összesen: 10

*A fenti közlemények összesített impakt faktora: 58.55, Független idézettsége 354.*

### **A disszertáció témájához kapcsolódó egyéb publikációk**

1. Tokes AM , Hortovanyi E , **Kulka J** , Jackel M , Kerenyi T , Kadar A. (1999) Tenascin expression and angiogenesis in breast cancers. Pathol Res Pract **195**(12): 821-828
2. Tóth J , Cserni G , Kálmán E , **Kulka J** , Lellei I , Mágori A , Orosz Z , Péter I , Tóth V , Vass L. (2000) Az emlőrák patológiai feldolgozása és kórszövettani leletezése –Az első magyar nemzeti Emlőrák Konszenzus Konferencián elfogadott irányelvek. Magy Onkol 44: 14-16.
3. Kádár A , Tőkés AM , **Kulka J** , Robert L. (2002) Extracellular matrix components in breast carcinomas. Semin Cancer Biol **12**(3): 243-257.
4. **Kulka J** , Davies JD. The pathology of breast cancer. In: Souhami RL , Tannock I , Hohenberger P , Horiot J-C (szerk.) Oxford Textbook of Oncology. Vol. 2.: Second Edition . New York: Oxford University Press, 2002. 1697-1706.
5. Tőkés Anna-Mária , **Kulka Janina**. (2003) Tenascin-C vizsgálata humán emlőtumorkban. Orv Hetil **144**(39): 1901-1907.
6. Anna-Kádár , **Janina Kulka** , Anna-Mária Tőkés. Expression of extracellular matrix proteins in breast cancer. In: MA Hayat (szerk.) Handbook of

Immunohistochemistry and in Situ Hybridization of Human Carcinomas: Molecular Genetics; Lung and Breast Carcinomas . 556 p. New York: Elsevier Academic Press, 2004. 321-335.

7. Wells CA , Sloane JP , Coleman D , Munt C , Amendoeira I , Apostolikas N , Bellocq JP , Bianchi S , Boecker W , Bussolati G , Connolly CE , Dervan P , Drijkoningen M , Ellis IO , Elston CW , Eusebi V , Faverly D , Heikkila P , Holland R , Jacquemier J , Lacerda M , Martinez-Penuela J , De Miguel C , Peterse JL , Rank F , Reiner A , Saksela E , Sigal-Zafrani B , Sylvan M , Borisch B , Cserni G , Decker T , Kerner H , **Kulka J** , Regitnig P , Sapino A , Tanous AM , Thorstenson S , Zozaya E. (2004) Consistency of staining and reporting of oestrogen receptor immunocytochemistry within the European Union - an inter-laboratory study. *Virchows Arch* **445**(2): 119-128.
8. EWGBSP. Quality assurance guidelines for pathology. in: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis. Fourth Edition. Eds.: N. Perry M. Broeders C. de Wolf S. Törnberg R. Holland L. von Karsa. European Communities, 2006, 219-313.
9. Cserni Gábor, Kálmán Endre, **Kulka Janina**, Orosz Zsolt, Udvarhelyi Nóra, Krenács Tibor. (2007) HER2 immunhisztokémiai vizsgálatok minőségellenőrzése. Egy magyarországi körvizsgálat eredményei. *Magy Onkol* **51**(1): 23–29.
10. Cserni, G. Francz, M. Jaray, B. Kalman, E. Kovacs, I. **Kulka, J.** Orosz, Z. Udvarhelyi, N. Vass, L. (2010) Az emlőrák patológiai diagnosztikája, feldolgoása és kórszövettani leletezése. *Magy Onkol* **54** (3): 217-226.
11. Szekely B , Madaras L , Szentmartoni G , Szasz AM , Baranyak Z , Szittyá L , Torgyik L , Zergenyi E , Borbenyi E , Kenessey I , Korompay A , Langmar Z , Banhidy F , **Kulka J** , Dank M. (2010) A fiatal- és időskori emlőrák összehasonlítása klinikopatológiai jellemzők alapján. *Magy Onkol* **54** (1): 19-26.

12. Székely B , Langmár Z , Somlai K , Szentmártoni G , Szalay K , Korompay A , Szász AM , **Kulka J** , Bánhidly F , Dank M. (2010) A várandósság alatti emlőrák kezelése . *Orv Hetil* **151**(32): 1299-1303.
13. Cserni, G., M. Francz, E. Kalman, G. Kelemen, D. C. Komjathy, I. Kovacs, **J. Kulka**, L. Sarkadi, N. Udvarhelyi, L. Vass and A. (2011) Voros. Estrogen receptor negative and progesterone receptor positive breast carcinomas-how frequent are they? *Pathol Oncol Res* **17**(3): 663-668.
14. Symmans F., Lester S., Pinder S.E., **Kulka J**. Post therapy effects. In: WHO Classification of Tumours of the Breast. Eds.: Lakhani, S.R., Ellis, I.O., Schnitt, S.J., Tan, P.H., van de Vijver, M.J. IARC, Lyon, 2012, 24-26.
15. Tőkés T, Somlai K, Székely B, **Kulka J**, Szentmártoni G, Torgyík L, Galgóczy H, Lengyel Z, Györke T, Dank M. (2012) The role of FDG-PET-CT in the evaluation of primary systemic therapy in breast cancer: links between metabolic and pathological remission. *Orv Hetil* **153** (49): 1958-64.
16. EWGBSP. Pathology update. in: European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis Fourth Edition Supplements. Eds.: N. Perry M. Broeders C. de Wolf S. Törnberg R. Holland L. von Karsa. European Union, 2013, 73-120.
17. Tőkés AM , Schaff Zs , Szász AM , **Kulka J**. The distribution of tight junctions and junctional proteins in the human body. Chapter 2. In: Martin TA , Jiang WG (szerk.) *Tight Junctions in Cancer Metastasis. (Cancer Metastasis - Biology and Treatment; 19.)*, Springer Science+Business Media B.V., 2013. Dordrecht: 29-64.
18. Downey CL, Simpkins SA, White J, Holliday DL, Jones JL, Jordan LB, **Kulka J**, Pollock S, Rajan SS, Thygesen HH, Hanby AM, Speirs V. (2014) The prognostic significance of tumour-stroma ratio in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Brit J Cancer* **110** (7): 1744-7.
19. Tőkés T, Szentmártoni G, Torgyík L, Somlai K, **Kulka J**, Lengyel Z, Györke T, Dank M. (2015) Complexity of Response Evaluation During Primary

Systemic Therapy of Breast Cancer: Scoring Systems and Beyond-Preliminary Results. *Anticancer Res* **35**(9): 5063-72.

20. Tőkés T, Szentmártoni G, Torgyík L, Kajáry K, Lengyel Z, Györke T, Molnár BÁ, Tőkés AM, **Kulka J**, Dank M. (2015) Response evaluation after primary systemic therapy of Her2 positive breast cancer – an observational cross-sectional study. *Croat Med J* **56** (2): 128-38.
21. Kajáry K, Tőkés T, Dank M, **Kulka J**, Szakáll S Jr, Lengyel Z. (2015) Correlation of the value of 18F-FDG uptake, described by SUVmax, SUVavg, metabolic tumour volume and total lesion glycolysis, to clinicopathological prognostic factors and biological subtypes in breast cancer. *Nucl Med Commun* **36** (1): 28-37.
22. Desmedt, C., L. Yates and **J. Kulka**. (2016) Catalog of genetic progression of human cancers: breast cancer. *Cancer Metast Rev* **35** (1) 49-62.
23. Tőkés T, Kajáry K, Szentmártoni G, Lengyel Z, Györke T, Torgyík L, Somlai K, Tőkés AM, **Kulka J**, Dank M. Predictive and prognostic value of FDG-PET/CT imaging and different response evaluation criteria after primary systemic therapy of breast cancer. *Breast Cancer* 2016 Mar 15. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 26979062.

## Együttműködő hazai és nemzetközi partnereink

Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet (Dr. Krenács Tibor, Dr. Teleki Ivett, Dr. Micsik Tamás, Dr. Fónyad László, Dr. Turányi Eszter); Semmelweis Egyetem I. sz. Sebészeti Klinika (Dr. Harsányi László, Dr. Molnár Béla Ákos, Dr. Molnár István Arthur, Dr. Ágoston Emese, Dr. Baranyai Zsolt); Semmelweis Egyetem I. sz. Gyermekgyógyászati Klinika Molekuláris Kutatólaboratórium és MTA-TTK Lendület Onkológiai Biomarker Kutatócsoport (Dr. Györfly Balázs, Dr. Sztupinszki Zsófia); Semmelweis Egyetem, *Onkoterápiás Klinikai Részleg* (Dr. Dank Magdolna, Dr. Szentmártoni Gyöngyvér, Dr. Torgyik László, Dr. Tőkés Tímea); Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinika (Dr. Szendrői Miklós, Dr. Arató Gabriella); Országos Idegsebészeti Tudományos Intézet (Dr. Hanzély Zoltán, Dr. Bálint Katalin<sup>†</sup>); Országos Korányi TBC és Pulmonológiai Intézet (Dr. Fillinger János, Dr. Soltész Ibolya); Országos Onkológiai Intézet, Daganatpatológiai Osztály (Dr. Udvarhelyi Nóra); BKKM Kórház Patológiai Osztály és Szentgyörgyi Albert Tudományegyetem Patológiai Intézet (Dr. Cserni Gábor); Uzsoki utcai Kórház, Sebészeti és Érsebészeti Osztály, valamint Patológiai Osztály (Dr. Dede Kristóf, Dr. Mersich Tamás, Dr. Pócza Károly, Dr. Salamon Ferenc); EWGBSP; University of Torino, Department of Pathology (Dr. Anna Sapino, Dr. Isabella Castellano, Dr. Catherina Marchio, Dr. Davide Balmativola); Jules Bordet Institut (Dr. Christine Desmedt, Dr. Christos Sotiriou); M.D. Anderson Cancer Center és Yale Cancer Center Genetics and Genomics Program (Dr. Pusztai Lajos); Center for Health Informatics and Bioinformatics, New York University és Department of Pathology and Yale Cancer Center, Yale University School of Medicine (Dr. Micsinai Mariann); Children's Hospital Boston and Harvard Medical School (Dr. Szállási Zoltán, Dr. Andrea Richardson); Technical University of Denmark (Dr. Aron Eklund, Dr. Qiyuan Li); Cancer Research UK, London Research Institute & University College London Hospitals & Cancer Institute (Dr. Charles Swanton); Leeds Institute of



Cancer and Pathology, St James's University Hospital (Dr. Valerie Speirs); Institute of Surgical Pathology, University Hospital Zurich (Dr. Varga Zsuzsanna); Department of Pathology, University Hospital Center "Sestre milosrdnice" (Dr. Zlatko Marušić); Department of Pathology, Sackler School of Medicine, Tel Aviv University (Dr. Bálint Nóra); Chaim Sheba Medical Center (Dr. Iris Barshack, Dr. Ady Yosepovich, Dr. Eitan Friedman, Dr. Shani Paluch-Shimon, Dr. Dov Zippel).

### **A vizsgálatainkat támogató jelentősebb pályázatok**

OTKA T 30254, OTKA-49559/2005,

FKFP 0115/2000, FKFP 0129/2001

ETT 134/97 T-01, ETT-049/2006, ETT-029/2009, ETT-088/2009,

TÁMOP-4.2.1.B-09/1/KMR-2010-0001, TÁMOP 4.2.4.A/2-11-1-2012-0001,

TÁMOP-4.2.2/B-10/1-2010-00013 (Magiszter)

AVON-EAGC 2005,

Semmelweis Egyetem OTKA Kiegészítő Pályázat 2008-2009 és 2014-2015.

MKOT-GSK2006, 2008, 2010, MKOT-Roche 2010, MKOT 2014

### **Vizsgálataink etikai engedélyei**

#### *Retrospektív vizsgálatok*

Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TUKEB 77/2007

#### *Claudin expressziós vizsgálatok*

Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TUKEB 197/2005, TUKEB 85/2007, TUKEB 185/2007

*Differenciáltság vizsgálata – „genomikai” grade*

Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TUKEB 7/2008.

*Fiatalkori emlőrákok vizsgálata:*

Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TUKEB 17/2006, TUKEB 3/2013, IKEB 17/2006, IKEB 139/2009, IKEB 141/2009, 197/2014, IRB Chaim Medical Center No. 0144-13-SMC

*Órszemnyirokcsomó vizsgálat:*

Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

IKEB 17/2006 és 77/2007

*Primer tumorok és metasztázisok összehasonlítása:*

Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TUKEB 185-1/2007

*Primer szisztémás kemoterápia patológiai vonatkozásai*

Semmelweis Egyetem Regionális Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága

TUKEB 76/2007

## Scientometriai adatok

Tudományos és oktatási közlemények	Száma		Hivatkozások <sup>1</sup>	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
<b>I. Folyóiratcikk<sup>2</sup></b>	139	---	---	---
szakcikk, összefoglaló nemzetközi folyóiratban	---	83	764	970
szakcikk, összefoglaló, hazai idegen nyelvű	---	11	29	113
szakcikk, összefoglaló, magyar nyelvű	---	34	30	85
rövid közlemény	---	11	40	56
<b>II. Könyv</b>	0	---	---	---
<b>a) Szakkönyv, kézikönyv</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	0	0
magyar nyelvű	---	0	0	0
Felsőoktatási tankönyv	---	0	0	0
<b>b) Szakkönyv, tankönyv szerkesztőként</b>	0	---	---	---
idegen nyelvű	---	0	---	---
magyar nyelvű	---	0	---	---
Felsőoktatási tankönyv	---	0	---	---
<b>III. Könyvrészlet</b>	17	---	---	---
idegen nyelvű	---	3	0	0
magyar nyelvű	---	4	0	0
Felsőoktatási tankönyvfejezet	---	10	0	0
<b>IV. Konferenciaközlemény<sup>3</sup></b>	2	---	0	0
<b>Oktatási közlemények összesen (II.-III.)</b>		<b>10</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)<sup>4</sup></b>	<b>158</b>	<b>---</b>	<b>863</b>	<b>1224</b>

<b>V. További tudományos művek</b>	13	---	---	---
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkekét és a nem ismert lektoráltságú folyóiratokban megjelent teljes folyóiratcikkekét is	---	7	0	6
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok	---	3	3	5
Jelentés, guideline	---	3	4	18

<b>VI. Idézett absztraktok<sup>5</sup></b>	1	---	0	1
--	---	-----	---	---

<b>Összesített impact faktor<sup>4</sup></b>	<b>212,0</b>	---	---	---
<b>Idézettség száma<sup>1,4</sup></b>	---	---	<b>871</b>	<b>1242</b>
<b>Hirsch Index<sup>1</sup></b>	<b>22</b>	---	---	---

<b>Speciális tudományometriai adatok</b>	Adat
Első szerzős folyóiratcikkek száma	15
Utolsó szerzős folyóiratcikkek száma	51
Első és utolsó szerzőségű folyóiratcikkek impakt faktor összege	85,4
Az utolsó tudományos fokozat/cím (Habilitált doktor) elnyerése utáni (2007 - ) teljes tudományos folyóiratcikkek száma	93
impakt faktor összege	168,6
Magyar nyelven megjelent tudományos teljes folyóiratcikkek száma	34
Az utolsó 10 év (2006-2016) tudományos, teljes, lektorált folyóiratcikkeinek száma	102
impakt faktor összeg	185,3
idézetek száma	799
A legmagasabb idézettségű közlemény idézettsége (az összes idézettség százalékában)	185 (14,90%)
WOS/Scopus azonosítóval idézettség	1519
Sokszerzős és/vagy csoportos közlemények impakt faktor összege	11,2
idézettsége	362
Folyóiratcikkek, 15-29 szerzővel	16

<sup>1</sup> a disszertáció és egyéb típusú idézők nélkül

<sup>2</sup> lektorált, tudományos folyóiratban

<sup>3</sup> konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben, egyéb konferenciakötetben

<sup>4</sup> a sokszerzős és/vagy csoportos szerzőségű közlemények impakt faktora és idézettsége nem számítható be az összes értékekbe, ezeket a speciális tudományometriai adatok között tünteti fel az összesítés

<sup>5</sup> Nem idézett absztrakt itt nem kerül be az összesítésbe.







