

# A tüdőrák progressziójában szerepet játszó tényezők

Doktori tézisek

**Dr. Pápay Judit**

Semmelweis Egyetem  
Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Tímár József egyetemi tanár,  
az orvostudományok doktora

Hivatalos bírálók: Dr. Gálffy Gabriella egyetemi adjunktus, PhD  
Dr. Jäckel Márta, osztályvezető főorvos, PhD

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sréter Lídia egyetemi tanár,  
az orvostudományok doktora

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Kerényi Tibor egyetemi tanár,  
az orvostudományok doktora  
Dr. Szentirmay Zolán osztályvezető főorvos,  
kandidátus

Budapest  
2009

## 1. Bevezetés

A tüdőrák a daganat okozta halálokok között az első helyen áll, prognózisa még a teljes sebészi eltávolítás eseteiben is kedvezőtlen. Az I. stádiumú tüdőrákos betegek megközelítőleg 50%-a, míg a II. stádiumban lévőknek csak egyharmada esetében látható öt éves túlélés az elsődleges kezelést követően.

A kissejtes tüdőrák (SCLC) szövettani jellege, neuroendokrin differenciációja, kemoterápiás válaszkészsége alapján élesen elkülönítendő a nem-kissejtes tüdőrákok (NSCLC) heterogén csoportjától

A tüdőrákok kialakulásában a dohányzás jelenti a legfontosabb környezeti kockázati tényezőt, a férfi betegek 90%, a nők 70%-ában. Az elmúlt néhány év során számos kutató csoport vizsgálta azokat a molekuláris mechanizmusokat, amelyek szerepet játszhatnak a tüdőrákok patogenezisében és progressziójában: ezek a sejtciklus és az apoptózis szabályozói, onkogének és tumorszuppresszor gének, sejtadhéziós molekulák.

A tüdőrák számos kromoszómális régióval, génnel és jelúttal áll kapcsolatban. A környezeti tényezők hatására kialakuló gén mutációk felelősek a daganat kialakulásáért. Egyéb tumorokhoz hasonlóan a karcinogenezis folyamatára itt is a morfológiai elváltozások kaszkádja jellemző. Egyértelműnek tűnik, hogy a malignus fenotípus és annak heterogenitása a tumor alcsoportokban vagy éppen egy adott daganatban számos génkárosodás és folyamat interakciójának eredményeként jön létre. Egyetlen olyan gént találni, amely a betegség önálló markere lehet, reménytelen vállalkozás. Ugyanakkor úgy tűnik, a különböző génhibák eltérő fontosságúak, amit az is igazol, hogy egyes kulcsgének eltérései terápiás is célpontok lehetnek. Néhány példa a számos tumor-asszociált eltérés közül:

A 3-as kromoszómán kialakult LOH 80%-ban, a retinoblastoma protein inaktivációja 90%-ban érintett a neuroendokrin jellegű hámsejtek transzformációjának korai stádiumában. Ezeket az eltéréseket gyakorisági sorrendben a p53 inaktivációja követi (90%).

Az EGFR egyes esetekben amplifikálódik vagy mutáción esik át a nem-kissejtes daganatokban, és fokozottan expresszálódik a receptorcsalád más tagjaival együtt, működő heterodiméereket hozva létre.

A laphámrákokban a p53/p63 rendszer fokozott expressziója negatív prognosztikai tényező. Szintén a laphámrákokban az apoptózis-index és a Bax fehérje közötti korreláció utal arra, hogy a Bax a kedvezőbb prognózis markere.

A *SCLC* egyik jellegzetes sejtfelszíni tulajdonsága az NCAM (neural cell adhesion molecule) jelenlétével van összefüggésben, amelyhez a polisziálsav  $\alpha$ -2,8, kötésben (polySia) kapcsolódik. A polySia onko-fejlődéstani antigén, amely megtalálható a kissejtes tumorokban és az ezekből a tumorokból kialakított sejtvonalakban is. A polisziáliláció az NCAM poszttranszlációs változása, amely megváltoztatja a molekula sejtdhézióban betöltött szerepét.

A hasonló morfológiájú nem-kissejtes tüdőrákok heterogenitása eltérő klinikai viselkedésben és terápiás válaszban nyilvánul meg. Molekuláris vizsgálatokra van szükség olyan biomarkerek megtalálásához, amelyek (együttes) expressziója a tumor progressziójával, prognózisával és klinikailag releváns betegségcsoportokkal hozható összefüggésbe. A szöveti multiblok (TMA) módszere lehetővé teszi, hogy a tumorokat fehérje expressziós profiljuk alapján jellemezzük, s ebből következtethessünk azok biológiai viselkedésére és terápiás érzékenységére.

A nem-kissejtes tüdőrákos betegek jelenleg alkalmazott kezelésének alapja a platina bázisú citotoxikus szerek csoportja. A nem operábilis, metasztatikus esetekben ez kettős terápiás protokollt jelent. Az elsődleges szerek közé tartozik a ciszplatin és a carboplatin. A platina bázis nehézfémek komplexeiből áll, amelyek adduktokat és keresztkötéseket alakítanak ki a DNS molekulákkal, ezáltal blokkolva a DNS replikációt és transzkripciót. Az adduktok és keresztkötések kijavítása az ERCC1 (excision repair cross complementation group 1) jelenlétével mutat összefüggést.

Az adenocarcinoma szövettani típusa, a nem-dohányzó anamnézis, az ázsiai származás és a női nem jellemző azokra a betegekre, akik az EGFR TKI (tirosine kinase inhibitor) kezelésre jól reagálnak. Az EGFR mutációk ugyanazokban a betegeken fordulnak elő gyakrabban, akik jobb terápiás válasszal reagálnak a kezelésre. Az utóbbi az aktivált mutációkkal van összefüggésben. A FISH vizsgálattal kimutatható EGFR génekópia szám szintén kapcsolatban van a TK- gátló terápiára adott válasszal.

## 2. Célkitűzések

1. A sejtadhézióban szerepet játszó NCAM-hoz kapcsolódó  $\alpha$ -2,8-polisziálsav (polySia) hatásának vizsgálata humán kissejtes tüdőrákvonal (NCI-H69) szubklónjainak növekedésére *in vitro* és *in vivo*
2. Az NCAM-hoz kapcsolódó polySia szintézisének és sejt felszíni re-expressziójának vizsgálata a H69 sejtekben
3. Nem-kissejtes tüdőrákok progressziójában szerepet játszó fehérjék expressziójának vizsgálatával arra a kérdésre kerestünk választ, hogy az egyes progressziós stádiumokban (primer tüdőrákok és agyi áttétek) található-e olyan markerek, amelyeknek előrejelző értékük van a metasztázálás, esetekben az agyi áttétképzés illetve a betegek túlélési ideje szempontjából.
4. Platina-bázisú neoadjuváns terápia hatását vizsgáltuk az apoptózis és a proliferáció markereire valamint az ERCC1 (excision repair cross-complementation group 1) expressziójára nem-kissejtes tüdőrákokban. Azt tanulmányoztuk, hogy van-e szelekciós hatása a neoadjuváns terápiának valamely tumorsejt populációra és ez befolyásolhatja-e a daganat későbbi kemoterápiás érzékenységét.
5. Az EGFR immunhisztokémiai kimutatásának értéke a célzott terápiára alkalmas tüdőadenocarcinomák kiválasztásában, amely részét képezi annak a komplex vizsgálatnak, amely az EGFR-TKI kezelésre érzékeny daganatok szelekcióját teszi lehetővé.

### 3. Módszerek

**3.1. Az NCAM – hoz kötött  $\alpha$ -2,8 - polisziálsav (polySia) hatása humán kissejtes tüdőrák (SCLC) vonal (SCLC NCI-H69) polySia pozitív és polySia negatív szubklónjainak növekedésére *in vitro* és *in vivo* valamint szintézisének és sejtfelszíni re-expressziójának vizsgálata transzport blokk alkalmazásával**

#### 3.1.1. Tumorszövetek

Ötven sebészileg reszekált humán primer kissejtes tüdőrák (SCLC), valamint 15 primer humán kissejtes tüdőrák és áttétei formalin fixált és paraffinba ágyazott blokkjai.

#### 3.1.2. Sejttenyésztés és szubklónok kialakítása

A NCI - H69 (humán SCLC) vonal sejtjei 0,5 mm-es hypodermiás tűn történő 10-szeres átnyomásával egysejtes szuszpenzió formájában és sorozatosan hígítva kerültek a tápfolyadékba (RPMI 1640 + szuppl.), 1 sejt/100 $\mu$ l arányban. Az ily módon kialakított 51 alvonal közül az E2 jelzésű nem tartalmazott polySia pozitív sejtet, míg az F3 jelzésű szubklónban a polySia pozitív sejtek aránya közel 95% volt. Ez utóbbi két sejtvonalat használtuk fel a további kísérletekben.

#### 3.1.3. Reagensek és arany-jelölés

Az mAb 735 jelölésű egér monoklonális antitest, amely csak a hosszú láncot alkotó (>9 egységből álló) polisziálsav (polySia) formákat ismeri fel. A protein A - tisztított mAb735 antitestet a 8nm-es arany partikulummal való jelölés után kolloid oldatban tároltuk.

#### 3.1.4. Immuncitokémia és immunhisztokémia

A mintákat 0.1 % glutáraldehid és 3% formaldehid keverékében (PBS) való fixálás után 2 % zsírmentes tejport tartalmazó PBS-ben blokkoltuk. A primer és szekunder antitestekkel történő inkubálást követően a jel erősségének növelésére ezüstacetát előhívást alkalmaztunk.

#### 3.1.5. Immunoblot

SDS/PAGE -t követően a fehérjéket nitrocellulózra vittük át, majd a fent leírtaknak megfelelően tettük láthatóvá.

#### 3.1.6. Sejtciklus szinkronizálás

A sejtciklus szinkronizálása colcemide jelenlétében történt.

#### 3.1.7. A DNS - metiláció gátlása 5- azacitidinnel

### 3.1.8. A sejfelszíni polySia eltávolítása endoN kezeléssel

### 3.1.9. Standard aggregációs és diszaggregációs assay

Az aggregáció vizsgálatához egysejtes szuszpenziót állítottunk elő (lásd fentebb), majd az aggregáció fokát a teljes sejtszám és a magányos sejtek arányával határoztuk meg.

### 3.1.10. A sejt-szubsztrát adhézió vizsgálata

Kilencvenhat lyukú szövettenyésztő edényt (Falcon) a következő szubsztrátokkal vontunk be: IV típusú kollagén, laminin, heparánszulfát és poli-L-lizin.

### 3.1.11. Kolónia kialakító képesség vizsgálata és nude egér kísérletek

Az egysejtes sejtenyészetből származó sejteket 0.3%-os agar tartalmú tápfolyadékban tenyészettük, kolóniának a 8 nap után a  $\geq 4$  sejtből álló csoportokat tekintettük. F3 és E2 szubklónokból,  $10^6$  sejtet (RPMI 1640 médiumban) s.c. oltottunk a nyaki régióba.

### 3.1.12. Immunprecipitáció, SDS/PAGE

Az immunprecipitált, SDS-ben lizált sejteket poliakrilamid gélben futtattuk meg.

### 3.1.13. Immuncitokémia fény- és elektronmikroszkópos vizsgálat

### 3.1.14. Hőmérséleti (20°C) és kémiai (monenzin) transzport blokk

### 3.1.15. Statisztikai elemzés

Student  $t$ -teszt és  $\text{Chi}^2$ -teszt

## **3.2. Nem-kisejtes tüdőrákok progressójában szerepet játszó fehérjék expressziójának vizsgálata szöveti multiblokk alkalmazásával**

### 3.2.1. Betegek

Ötvenkilenc nem-kisejtes tüdőrákos beteg primer tumorának valamint közülük 26 beteg agyi áttétének szövetmintáját vizsgáltuk.

### 3.2.2. A szöveti multiblokk (TMA) kialakítása

A paraffinba ágyazott multiblokkok egyenként 2mm átmérőjű, így összesen 24 mintát tartalmaztak, 4x6-os elosztásban.

### 3.2.3. Immunhisztokémia (IHC)

Huszonkilenc fehérje IHC kimutatása

### 3.2.4. Értékelés, hierarchikus csoportosítás, statisztikai elemzés

Az immunreakciók pontértékeit Microsoft Excel táblázatban archiváltuk, majd az adatokat *deconvoluter software* programmal elemeztük. A statisztikai analízis  $\text{Chi}^2$  és

*Fischer exakt* teszt, a túlélési paraméterek értékelése pedig *Kaplan-Meier* alapján történt. A *Cluster software* programmal a feltételek nélküli csoportképzést, a *Treeview software* programmal pedig az eredmények megjelenítését végeztük el.

### **3.3. Platina bázisú neoadjuváns kemoterápia hatása az apoptózis és a proliferáció markereire valamint az ERCC1 expressziójára nem-kissejtes tüdőrákokban**

#### 3.3.1. Betegek

Tizenhét NSCLC beteg neoadjuváns kezelés előtti és a terápiát követő tumor mintái.

#### 3.3.2. Immunhisztokémia

#### 3.3.3. Értékelés

Az alacsony esetszám az egyes esetek összehasonlítását tette lehetővé.

### **3.4. Az EGFR immunhisztokémiai kimutatásának értéke az EGFR-TKI célzott terápiára alkalmas tüdő adenocarcinomák kiválasztásában**

#### 3.4.1. Betegek és tumormintáik

Retro- és prospektív vizsgálatok EGFR-TKI kezelt betegek tumormintáiból

#### 3.4.2. Immunhisztokémia

EGFR PharmDx Dako kit

#### 3.4.3. FISH & PCR

A módszerek részletes leírását Dr. Pintér Ferenc doktori értekezése tartalmazza

#### 3.4.4. Statisztika

## 4. Eredmények

**4.1.** A primer és áttéti SCLC tumorok változó sejtfelszíni polySia immunreaktivitásának oka az, hogy az  $\alpha$ -2,8 kötésben lévő N-acetilneuraminsav reziduumok homopolimérjeiből álló polySia-ban a polimerizáció foka igen változó.

Az a tény, hogy a H69 szubklónok folyamatosan magas vagy alacsony arányban hordoznak polySia pozitív sejteket arra utal, hogy a sejteknek ez a tulajdonsága az alkalmazott tenyésztési körülmények között stabil és nem a sejtciklus stádiumával van összefüggésben.

A polySia expresszióját az idő függvényben vizsgálva azt láttuk, hogy az E2 (polySia negatív) és az F3 (polySia pozitív) alvonalak esetében az expresszió stabil és nem tért vissza az eredeti H69 vonalra jellemző értékre. Az NCAM expresszió valamennyi szubklón esetében állandó és egyenletesen magas, de a polySia a szubklónok többségében változó volt.

Esetünkben a sejt-sejt közötti kapcsolatokat vizsgálva az aggregációs és diszaggregációs assay-k eredménye arra enged következtetni, hogy egy valószínűleg NCAM által közvetített, kalcium-független mechanizmus érintett a sejtaggregátumokon belüli, sejtek közötti kapcsolatban, amelyet a polySia jelenléte gátolni képes.

A kolóniaképződést összehasonlítva azt láttuk, hogy a polySia pozitív F3 sejtek több telepet képeztek, mint az E2 sejtek, nude egereken végzett kísérletek eredményei pedig arra utaltak, hogy a polySia fokozott expressziója korrelációt mutat az intrakután metasztázisok kialakulásával.

A polySia sejten belüli szintézisével és sejtfelszíni expressziójával kapcsolatos immunhisztokémiai és Western blot vizsgálatokban az NCAM és a polySia F3 sejtekről történő enzimatiszta eltávolítása után a kezelt sejtek 37°C-os tenyészetben csak 5 nap múlva érik el a kezeletlen kontroll sejtekben kimutatott sejtfelszíni markerek szintjét. A polySia komplett expressziója lassú, az N-CAM szialilálódása komplex folyamat, amely számos, Golgi apparátushoz kapcsolódó enzim aktiválódását igényli.

**4.2.** A szöveti multiblokk technika alkalmas nagyszámú tumorminta gyors és standardizált jellemzésére, ami számos új információt adhat a malignus fenotípussal és a terápia érzékenységgel kapcsolatban. Vizsgálatainkban nem-kissejtes tüdőrákok



reprezentatív területeit tartalmazó multiblokkokat alakítottunk ki. A tumorok a különböző progressziós csoportokat (1. primer, 2. metasztatizáló primer és 3. agyi áttét) reprezentálták.

A metasztatizáló és a nem-metasztatizáló primer tumorokat összehasonlítva, a  $\beta$ -katenin szignifikáns delokalizációját (membránról - citoplazmába) láttuk, ami az agyi áttétekben is megfigyelhető volt.

A syndecan-1 expressziója gyakoribb volt az agyi áttétek csoportjában bármelyik primer daganatcsoporttal összehasonlítva, ami azt jelzi, hogy a syndecan-1 szerepet játszhat az áttétképzés folyamatában.

A XVII kollagén molekula, a CD44v6, a kaszpáz-9, valamint a ciklin D1 és ciklin D3 esetében az expresszió fokozódása, míg a  $\beta$ -katenin és a CAS esetében annak csökkenése a rosszabb prognózisú daganatokra jellemző.

A vizsgált markerek közül csak a  $\beta$ -katenin esetében találtunk olyan expressziós változást - a sejtmembránról citoplazmába irányuló lokalizációs változást vagy az expresszió eltűnését - amely önálló előrejelzője a kedvezőtlen prognózisnak. Magi expressziót eseteinben nem láttunk.

**4.3.** Vizsgálatainkban a ciszplatin tartalmú kemoterápia hatását a pre- és posztkemoterápiás (bronchoszkópos és sebészi) szövetmintákban hasonlítottuk össze, különös tekintettel az apoptózis és a proliferációs aktivitás markereire valamint az ERCC1 expressziójára.

Az általunk vizsgált tizenhét, platina-alapú neoadjuváns terápiában részesült, nem-kissejtes tüdőrákos beteg tumormintáinak több mint 40%-ában (7/17) a Ki67 proliferációs index növekedését, közel 18%-ában (3/17) csökkenését tapasztaltuk. Bár statisztikai értékelésre az alacsony esetszám nem adott lehetőséget, az megállapítható, hogy a neoadjuváns terápia összességében nem csökkentette a tumor szövetekben a proliferációs aktivitást.

Vizsgálatainkban a Bcl-2 protein a bronchoszkópos esetek 80%-ában (15/17) nem volt kimutatható. A kemoterápia után a korábban Bcl-2 negatív esetek 20%-ában (3/15) Bcl-2 expressziót tapasztaltunk, azaz a kis esetszámú mintánkban anti-apoptotikus irányú változást tudtunk megfigyelni.

Eredményeink arra utalnak, hogy az adenocarcinómák és a laphámrákok között bizonyos markerek tekintetében eltérés tapasztalható. Laphámrákok között több esetben észleltük a prekemoterápiás ERCC1 expresszió eltűnését a posztkemoterápiás, sebészi mintában. Az alacsony betegszámra alapozható az óvatos következtetés, hogy az ERCC1 viszonylag gyakrabban expresszálódik IHC segítségével is kimutatható szinten laphámrákokban, mint adenocarcinómákban, ugyanakkor a terápiát követően a reszekált tumormintákban elvész. Ez az információ nem csak az elsődleges terápia szempontjából fontos, hanem felhívhatja a figyelmet a daganatsejtek későbbi terápiás protokollal szemben megváltozott érzékenységére is.

**4.4.** Az EGFR fehérje expresszióját 117 betegmintán vizsgáltuk. Az esetek 59%-ában IHC pozitivitást tudtunk igazolni.

Az IHC pozitívitas gyakorisága és a klinikai jellemzők (dohányzás, nem és kor) között nem találtunk szignifikáns összefüggést. Kilencven mintán sikerült mindhárom EGFR-státuszvizsgálatot elvégezni. A mutáció +/-, FISH +/- és IHC+/- csoportok közül egyik sem fedte teljesen a másikat, így mind a 8 lehetséges státusz-variáció előfordult.

A különböző vizsgálati módszerek közül az EGFR IHC ad leggyakrabban pozitív eredményt, így ez a vizsgálat zárja ki a legkevesebb beteget az EGFR TKI kezelésből.

Az EGFR státusz prediktív és prognosztikai jelentősége azonban nem a receptor megjelenésével és kimutathatóságával van összefüggésben, hanem az EGFR gén mutációival és az EGFR dinamikus változásaival az áttétképzés lépéseiben az esetek legalább egyharmadában. Az EGFR-TKI kezelésre érzékeny tüdőadenocarcinómák kiválasztásában az EGFR-IHC önállóan nem alkalmas.

## 6. Következtetések

### A dolgozat fő megállapításai a következők:

1. NCAM-hoz  $\alpha$ -2,8 kötésben kapcsolódó polisziálsav a sejtadhézióban kulcsszerepet játszó NCAM tulajdonságát módosítani, az NCAM-ot expresszáló sejtek adhezív tulajdonságát csökkenteni képes. Az NCI-H69 humán SCLC sejtvonalból kialakított polySia pozitív és negatív szubklónok vizsgálata alapján megállapítható, hogy a magas polySia expresszió összefüggést mutat a sejtek közötti adhézió csökkenésével, de nem befolyásolja a sejt-szubsztrát adherenciát. A primer és az áttéti tumorok között nem tapasztalható értékelhető különbség a polisziálsav expressziójában. Nude egerekben *in vivo* a polySia pozitív sejtek szubkután oltását követően a metasztatizálási képesség a polySia negatív tumorokhoz képest emelkedett volt.

2. Az endoN emésztéssel eltávolított sejt felszíni polySia re-expressziójának követésével - Western blot és immunelektronmikroszkópos módszerek segítségével - megállapíthattuk, hogy a polySia szintézise lassú folyamat és valamennyi, az NCAM szialilálódásához szükséges enzim a Golgi apparátushoz kapcsolódik.

3. A nem-kissejtes tüdőrákok három, egymásra épülő progressziós csoportjának -1. primer, nem metasztatizáló, 2. primer metasztatizáló és 3. agyi áttét-összehasonlításával azt láttuk, hogy az egyes csoportokhoz tartozó fehérje expressziós profilokon belül nem mutatható ki olyan önálló marker vagy a sejt funkció szempontjából összetartozó marker csoport, amelyből prognosztikai összefüggésre következtethetünk volna. Az agyi áttétképzés során az általunk vizsgált proteinek közül csak a  $\beta$ -katenin esetében tapasztaltunk a betegek túlélési idejével összefüggést mutató prognosztikus értéket: a  $\beta$ -katenin sejtmembrán és citoplazma közötti lokalizációs változása illetve expressziójának eltűnése a kedvezőtlen prognózis önálló előrejelzője.

4. A platina bázisú neoadjuváns kemoterápia apoptózis markerekre gyakorolt hatásának vizsgálatával nem találtunk az alapvetően alacsony apoptotikus aktivitású, nem-kissejtes tüdőcarcinomák sejtjeiben értékelhető változást. Az alacsony esetszám miatt statisztikai analízist nem végeztünk, de az eredmények alapján megfigyelhető volt

az a tendencia, hogy a platina-alapú terápia során magas proliferációs aktivitást mutató sejtek szelektálódnak. A neoadjuváns terápiát megelőző mintákban immunhisztokémiai vizsgálattal kimutatható ERCC1 a terápiát követően a rezekált daganatokban már nem azonosítható, ami az ERCC1-negatív, biológiailag agresszívabb viselkedésű tumorsejt populáció kiválogatódására utal. Megfigyeléseinket nagyobb esetszám és kiterjesztett betegkövetési adatok mellett szándékozunk folytatni.

**5.** Az EGFR (epidermális növekedési faktor receptor) tirozinkináz inhibitor (TKI) alapú célzott molekuláris terápiára érzékeny tüdőadenocarcinómák kiválasztásában az EGFR immunhisztokémiai (IHC) kimutatása önmagában nem alkalmas. Számos beteg daganatmintájának IHC, FISH és mutáció analízisével az eseteknek csak kis százalékában van átfedés a különböző metodikákkal kiválasztott érzékeny csoportok között. A csak IHC-ra alapozott szelekció során elveszíthetünk EGFR-TKI kezelésre alkalmas betegeket.

## 6. Saját publikációk jegyzéke

### 6.1. Az értekezés témájához kapcsolódó közlemények:

1. **Pápay J**, Sági Z, Egri G, Gyulai M, Szende B, Losonczy G, Tímár J, Moldvay J. Platinum-Based Chemotherapy in Lung Cancer Affects the Expression of Certain Biomarkers Including ERCC1. *Pathol Oncol Res.* 2009 Mar 2. [Epub ahead of print]  
**IF: 1.272**
2. Pinter F, **Papay J**, Almasi A, Sapi Z, Szabo E, Kanya M, Tamasi A, Jori B, Varkondi E, Moldvay J, Szondy K, Keri G, Dominici M, Conte P, Eckhardt S, Kopper L, Schwab R, Petak I. Epidermal growth factor receptor (EGFR) high gene copy number and activating mutations in lung adenocarcinomas are not consistently accompanied by positivity for EGFR protein by standard immunohistochemistry. *J Mol Diagn.* 2008 Mar;10(2):160-8. Epub 2008 Feb 7.  
**IF: 3.478**
3. **Papay J**, Krenacs T, Moldvay J, Stelkovics E, Furak J, Molnar B, Kopper L. Immunophenotypic profiling of nonsmall cell lung cancer progression using the tissue microarray approach. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2007 Mar;15(1):19-30.  
**IF: 1.474**
4. Scheidegger EP, Lackie PM, **Papay J**, Roth J. In vitro and in vivo growth of clonal sublines of human small cell lung carcinoma is modulated by polysialic acid of the neural cell adhesion molecule. *Lab Invest.* 1994 Jan;70(1):95-106.  
**IF: 5.188**
5. Scheidegger P, **Papay J**, Zuber C, Lackie PM, Roth J. Cellular site of synthesis and dynamics of cell surface re-expression of polysialic acid of the neural cell adhesion molecule. *Eur J Biochem.* 1994 Nov 1;225(3):1097-103.  
**IF: 3.578**

## 6.2. Egyéb témában megjelent közlemények

1. Juhasz M.; Csaplár M.; Berczi L.; Zalatnai A.; **Papay J.**; Pregun I.; Herszenyi L.; Zagoni T.; Nemeth A.; Miheller P.; Tulassay Z. High Pre-Test Probability for Coeliac Disease with thorough Pre-Endoscopy Evaluation Renders Routine Duodenal Biopsy Unnecessary Zeitschrift für Gastroenterologie 2009, vol. 47, no3, pp. 309-309

**IF:-**

2. **Pápay J.**, Moldvay J Üregárnyék a tüdőben LAM 2007;17(8-9):597.

**IF:-**

3. Csaplar M, Juhasz M, Muzes G, Jakab C, Aranyi Z, Rozsa C, Molnar B, Komoly S, **Papay J**, Zagoni T, Herszenyi L, Tulassay Z. Coeliakia és myasthenia gravis együttes előfordulása

[Association of coeliac disease and myasthenia gravis] Orv Hetil. 2006 May 7;147(18):841-4. Hungarian

**IF:-**

4. Schwab R, Peták I, Pintér F, Szabó E, Kánya M, Tamási A, Várkondi E, Almási A, Szokolóczy O, **Pápay J**, Moldvay J, Kéri G, Kopper L. Epidermális növekedési faktor receptor (EGFR): célpont a tüdő adenocarcinómájának kezelésében

[Epidermal growth factor receptor (EGFR): therapeutic target in the treatment of lung adenocarcinoma] Orv Hetil. 2005 Nov 13;146(46):2335-42. Review. Hungarian.

**IF:-**

5. Schwab R, Pinter F, Moldavy J, **Papay J**, Strausz J, Kopper L, Keri G, Pap A, Petak I, Oreskovich K, Mangel L. Modern treatment of lung cancer: case 1. Amplification and mutation of the epidermal growth factor receptor in metastatic lung cancer with remission from gefitinib. J Clin Oncol. 2005 Oct 20;23(30):7736-8.

**IF:11,810**

6. Belics Z, Csapo Z, Szabo I, **Papay J**, Szabo J, Papp Z. Large gastrointestinal stromal tumor presenting as an ovarian tumor. A case report. J Reprod Med.

2003 Aug;48(8):655-8.

**IF:0.888**

7. Szeberin Z, **Papay J**, Biro G, Nemes A. Alsó végtagi vénás kompressziós tüneteket okozó éreredetű leiomyosarcoma az inguinális régióban  
[Primary leiomyosarcoma of vascular origin in the groin causing lower extremity venous compression] *Magy Seb.* 2000 Feb;53(1):21-3.Hungarian.

**IF:-**

8. Sólyom J, Sallai Á., Kontor E., Schäfer J., **Pápay J.**, Almássy Zs., Gyórvári B., Dobos M, Fekete Gy. Részleges gonad dysgenesis: új betegek ismertetése és a korábbi esetek áttekintése *Gyermekgyógyászat*, 1997.4. 1997.4. 365-372.

**IF:-**

9. Kopper L, Renyi I, **Papay J**, Kardos G, Bankfalvi A, Bartok M, Rakoczy G. Ki-1 positive (anaplastic, large cell) lymphoma (case reports and review). *ActaPaediatrHung.*1992;32(3):257-67.Review.

**IF:-**

10. Lapis K, **Papay J**, Paku S. Effectiveness of tiazofurin (NSC 286193) in treating disseminated tumor cells and micrometastases in mice. *Oncology.* 1990;47(4):359-64.

**IF:-**

11. Lapis K, Timar J, **Papay J**, Paku S, Szende B, Ladanyi A. Experimental metastasis inhibition by pretreatment of the host. *Arch Geschwulstforsch.* 1990;60(2):97-102.

**IF:-**

12. Janoskuti L, Szilvasi I, **Papay J**, Rona E, Papp G, Benedek S, Fekete S. Csontvelő- és csontszcintigráfia a malignus lymphomás betegek vizsgálatában  
[Bone marrow and bone scintigraphy in the examination of patients with malignant lymphoma] *Orv Hetil.* 1988 Oct 16;129(42):2247-50. Hungarian.

**IF: -**

**Összesített impakt faktor: 28,828**

### 6.3. Előadások és poszterek

1. J. Moldvay, Z. Sapi, G. Egri, M. Gyulai, B. Szende, G. Losonczy, J. Timar, **J. Papay**: Platinum-based chemotherapy in lung cancer affects the expression of certain biomarkers including ERCC1. European Multidisciplinary Conference in Thoracic Oncology (EMCTO), Lugano, 1-3 May 2009 Poster 173.
2. Lantos Á., Valkó L., **Pápay J.**, Gévai E., Gyulai M., Patonay P., Egerszegi S., Péntes I., Tolnay E.: Hólyagkarcinoma gyorsan recidíváló intratrachealis metastasisának lokális kezelése. Kazuisztika MKOT 2008. november 6-8. Budapest Poszter: 140
3. **Pápay J.**, Sági Z., Gyulai M., Egri G., Szende B., Tímár J. Moldvay J.: Platina bázisú kemoterápia hatása különböző biomarkerek expressziójára tüdőrákokban 67. Patológus Kongresszus 2008. Keszthely Előadás
4. Gyulai Márton, Nagy A., **Pápay J.**, Lantos Á., Kiss Cs., Tolnay E. Malignus mesothelioma diagnózisa Ramel tús pleura biopszia és immunhisztokémia segítségével Bronko, 2007. november, Eger Poszter
5. **Pápay Judit**, Lantos Ákos, Kovács Anita, Soltész Ibolya, Sági Zoltán: Mindennapos nehézségek a mellüregi folyadékok diagnosztikájában, esetbemutatás. 66. Patológus kongresszus, 2007. Balatonfüred Előadás
6. Tolnay E. Ferenczi E., Varga I., Kiss Cs., Márk Zs, Dulka E., **Pápay J.**, Lantos Á.: A mellhártya malignus mesotheliomájának pemetrexed-cisplatin (PEM-CDDP) kezelésével szerzett tapasztalataink MKOT 2007. Budapest Előadás
7. **Papay J.**, Moldvay J. Krenacs T., Tamási A., Stelovics É., Furák J., Kopper L.: Tissue microarray immunophenotyping of primary NSCLC and brain metastasis Európai Patológus Kongresszus, 2006. szeptember P: 259
8. Krenács T, **Pápay J**, Molnár B, Moldvay J, Stelkovics É, Furák J, Kopper L: Virtual microscopy-based tissue microarray (TMA) management: Immunomorphological profiling of lung cancer tumor progression. Telepath Conferencia (2006 július 6-8) Előadás
9. Krenács T, **Pápay J**, Molnár B, Moldvay J, Krenacs L, Furák J, Kopper L Immunomorphological profiling of non-small cell lung cancer tumor



progression using tissue microarrays, virtual microscopy and a new software tool. EACR 2006 Poszter

10. **Pápay J.**, Moldvay J., Pintér F., Jóri B., Kopper L., Peták.I: Citológiai minták értéke a célzott daganat terápia megválasztásában: Tapasztalataink tüdőcitológiai anyagok EGFR státuszának vizsgálatában 65. Pathológus Kongresszus, 2006 Hajdúszoboszló Előadás
11. **Pápay Judit**, Moldvay Judit, Stelkovics Éva, Kopper László, Furák József, Krenács Tibor: Nem-kissejtes tüdőrákok és agyi áttétek komplex immunfenotipizálása szöveti multiblokk (TMA) módszerrel 64. Pathológus Kongresszus, 2005. Pécs Előadás
12. **Pápay Judit**: Citológiai minták immuncitokémiai vizsgálatának szerepe a tüődaganatok diagnosztikájában és terápiájában IV. Cytologus Kongresszus, 2004 Miskolc Előadás
13. **Pápay J.**, Matolcsy A., Moldvay J., Márk Zs., Strausz J., Sápi Z.Kritikus pontok a mediasztinális tumorok diagnosztikájában 63. Pathologus Kongresszus Siófok-Balatonszéplak, 2004. szeptember 23-25. Előadás
14. **Pápay Judit**: Immuninterpretációs problémák: a pleura 63. Pathologus Kongresszus Siófok-Balatonszéplak, 2004. szeptember 23-25.
15. **Pápay Judit.**, Moldvay Judit., Kovács Rita Beáta: Metszetszeminárium: *Tüdőpathologia* 63. Pathologus Kongresszus Siófok-Balatonszéplak, 2004. szeptember 23-25.
16. **Pápay J.**, Jackel M., Moldvay J.TTF - 1 - marker a primer és áttéti tüdő adenocarcinomák differenciál diagnosztikájában 62. Pathológus Kongresszus 2003 Budapest Poszter
17. **Pápay J.**, Márk Zs., Kovács R.B., Szepesi Á., Matolcsy A.Tüdő MALT - lymphoma diagnózisa bronhoszkópos mintából 61. Pathológus Kongresszus 2002. Győr Poszter
18. **J. Pápay**, P. Scheidegger, C. Zuber, P. M. Lackie, J. Roth: Cellular Site of Synthesis and Dynamics of Cell Surface Re-Expression of Polysialic Acide of the Neural Cell Adhesion Molecule XVth European Congress of Pathology, Copenhagen, Denmark, September 3-8, 1995. Abstracts. Path. Res. Pract. Vol. 191 No. 7-8

19. A. Jeney, K. Lapis, **J. Pápay**, Oláhné-Nagy: Further studies on the mode of action of Dibromodulcitol. 81th Annual Meeting of the American Association of Cancer Research, May 23-26, 1990, Washington DC Proceedings, Vol. 31. March 1990.
20. **Pápay J.**, Rásó E.: Kísérletes terápiás próbálkozások az áttétképzés befolyásolására MOT XVIII. kongresszusa, 1989. november 9-11. Előadás
21. **Pápay J.:** A Kaposy szarkóma klinikopathológiai vizsgálata, esetbemutató. Fiatal Pathológusok Fóruma, Miskolc, 1988. Poszter
22. K. Lapis, **J. Pápay**, S. Paku, B. Szende: The effect of Lentinan on the metastasis of Lewis lung carcinoma. Proceedings of the 8th International Symposium on Future Trends in Chemotherapy, Abstracts, Pisa, Italy, 1988.
23. **J. Pápay**, K. Lapis, S. Paku: The antimetastatic effect of Tiazofurin on low and highly metastatic Lewis lung carcinoma. Metastasis Congress. 2nd International Conference of the Metastasis Research Society, Heidelberg, Stadthalle, 26-29 September, 1988. Abstracts Clin. Exp. Met., Vol. 6. 1988. Suppl. No 1. p 97
24. K. Lapis, K. Paál, L. Kopper, J. Tímár, A. Jeney, S. Paku, **J. Pápay**: Chemotherapy of experimental metastasis, In: XII. Congresso Nazionale di Oncologia, Vol. 1. pp 13-20, 1986. Reggio Emilia, 4-6 dicembre 1986.
25. K. Paál, L. Kopper, **J. Pápay**, K. Lapis: Chemotherapeutic sensitivity of B16 melanoma and differently metastasizing Lewis lung tumor lines, 14th International Cancer Congress, Abstracts of Lectures, Symposia and Free Communications, Vol. 3. No 5313, p. 913. Karger-Akadémiai K. 1986.

## **7. Köszönetnyilvánítás**

Ezúton szeretnék köszönetet mondani mindazoknak, akik munkámban támogattak és segítséget nyújtottak.

Az intézet igazgatóinak: Dr. Lapis Károlynak, Dr. Szende Bélának, Dr. Kopper Lászlónak és Dr. Matolcsy Andrásnak

Témavezetőmnek: Dr. Tímár Józsefnek

és Dr. Nagy Péternek, Dr. Sági Zoltánnak, Dr. Moldvay Juditnak, Dr. Peták Istvánnak, Dr. Pintér Ferencnek, Dr. Krenács Tibornak, Dr. Paku Sándornak Tamási Annának, Laczik Cecéliának, Szabó Szilviának, Cserneky Máriának

Az I.sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézet munkatársainak

Dr. Jürgen Rothnak és Dr. Paul Scheideggernek, és az Abteilung für Zell- und Molekularpathologie, Universitätsspital Zürich összes tagjának (1992-94)

Szüleimnek