

**TÖBBSZÖRÖS HUMÁN PAPILLÓMAVÍRUS FERTŐZÉSEK A RUTIN  
NŐGYÓGYÁSZATI CITO- ÉS HISZTODIAGNOSZTIKÁBAN:  
EPIDEMIOLÓGIA ÉS HISZTOMORFOLÓGIAI MEGFIGYELÉSEK**

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Dr. Kovács Krisztina**

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
ÁLTALÁNOS ORVOSTUDOMÁNYI KAR

PÉCS

2009



**TÖBBSZÖRÖS HUMÁN PAPILLÓMAVÍRUS FERTŐZÉSEK A RUTIN  
NŐGYÓGYÁSZATI CITO- ÉS HISZTODIAGNOSZTIKÁBAN:  
EPIDEMIOLÓGIA ÉS HISZTOMORFOLÓGIAI MEGFIGYELÉSEK**

EGYETEMI DOKTORI (Ph.D.) ÉRTEKEZÉS TÉZISEI

**Dr. Kovács Krisztina**

Doktori iskola:..... Klinikai Orvostudományok  
Doktori iskola vezetője: ..... Prof. Dr. Komoly Sámuel  
Program: ..... Molekuláris pathomorfológia  
Program és témavezető: ..... Prof. Dr. Pajor László  
Konzulens:..... Prof. Dr. Reinhard Bollmann

PÉCSI TUDOMÁNYEGYETEM  
KLINIKAI KÖZPONT  
PATHOLÓGIAI INTÉZET

PÉCS

2009

## RÖVIDÍTÉSEK

AEC	amino-etil-karbazol
AP	alkalikus foszfatáz
ASCUS	atípusos laphámsejtek nem meghatározható okból
BCIP	bromo-kloro-indoyl-foszfát
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool
CI	megbízhatósági intervallum
CIN	cervikális intraepiteliális neoplázia
CISH	kromogén <i>in situ</i> hibridizáció
DIG	digoxigenin
DNS	dezoxiribonukleinsav
E régió/gén	early (korai) régió/gén
FAM	6-Carboxyfluorescein
HE	hematoxin-eozin
HPV	humán papillómavírus
HR-	magas onkogén kockázatú -
HRP	horseradish peroxidase
HSIL	magas fokú intraepiteliális laphám lézió
IHC	immunhisztokémia
INNO-LiPA	Innogenetics Line Probe Assay
ISH	<i>in situ</i> hibridizáció
L régió/gén	late (késői) régió
LA	Linear Array
LBC	folyadék fázisú citológia
LR-	alacsony onkogén kockázatú-
LSIL	alacsony fokú intraepiteliális laphám lézió
NBT	nitroblue tetrasolium
OR	Odds ratio
PCR	polimeráz lánreakció
UR-	ismeretlen onkogén kockázatú-
VAIN	vaginális intraepiteliális neoplázia
WHO	World Health Organisation / Egészségügyi Világszervezet

## BEVEZETÉS

Mai ismereteink szerint a méhnyakrák és rákmegelőző állapotainak kialakulásáért elsősorban magas onkogén kockázatú humán papillómavírussal történő tartós fertőzés tehető felelőssé. Napjainkban a vírusok biológiai viselkedésének meghatározását, a HPV fertőzések természetes lefolyását vizsgáló tudományos kutatások eredményeiben már visszatükröződik a genotípus meghatározás jelentősége, különös tekintettel arra, hogy a fertőzések jelentős része különböző genotípussal történő, egymást követő, átmeneti és nem perzisztáló infekció.

A fertőzések 20-40%-ában egyidejűleg több HPV genotípus is kimutatható. A legújabb tudományos megfigyelések és a már hozzáférhető profilaktikus vakcinák tükrében a többszörös HPV fertőzések epidemiológiájával, a különböző genotípusok földrajzi eloszlásával foglalkozó tanulmányok kitüntetett jelentőségűek. Hosszútávú követéses vizsgálatok igazolják, hogy a fertőzések gyakoriságát az egyszeri keresztmetszeti, a vírussal történt fertőzöttség kimutatását célzó vizsgálatok alábecsülik.

Napjainkban a HPV kimutatás és genotípus meghatározásra vonatkozóan nincs egységes állásfoglalás, ún. „arany standard” módszer nem létezik. A világszerte széles körben alkalmazott, konszenzus primerekkel végzett PCR alapú vizsgálatok magas analitikai érzékenysége ellenére a detekciós küszöbértéket nem meghaladó, ún. látens fertőzések egy része a módszerek számára rejtve marad, a bizonyítottan HPV DNS pozitív minták jelentős részében különböző okok miatt további genotípus meghatározás nem történik, többszörös fertőzésekben egyes típus(ok) nem kerül(nek) meghatározásra. A HPV fertőzések százalékos előfordulási gyakorisága széles határok között változik, ezekért a vizsgált populáció különbözőségén túl a víruskimutatásra alkalmazott technikák működési elvében és érzékenységében mutatkozó különbségek is felelőssé tehetők.

A HPV fertőzés és a méhnyakrák-kialakulás oki kapcsolatának korai felismerésére, a méhnyakrák megelőzésére a rutin diagnosztikában számos új módszer és azok kombinációja került már kipróbálásra. Azonban a kolposzkópiával, citológiai mintavétellel párhuzamosan végzett HPV DNS meghatározás - és egyéb kiegészítő vizsgálatok - együttes alkalmazásával sem lehet pontosan meghatározni a cervixhám azon specifikus területeit, amelyekben a legkisebb regressziós hajlammal jellemezhető CIN3/CIS lézió van jelen, különösen azokban az esetekben, melyekben egyszerre több HPV genotípus is megtalálható. A vírusok szöveti eloszlásáról, az általuk okozott morfológiai elváltozások kiterjedéséről és súlyossági fokáról a hisztológiai vizsgálat szolgáltat(hat) bizonyítékokat.

## **CÉLKITŰZÉSEK**

Németország Bonn régiójának nőgyógyászati, kockázatfüggő rákszűrő programjában szisztematikusan vizsgált és kontrollált páciensek vizsgálati eredményeinek statisztikai elemzése és szövettani mintáik újraértékelése során a következő kérdésekre kerestük a választ:

### **I. A többszörös HPV fertőzések epidemiológiája**

- a) A vizsgáltak körében milyen a többszörös HPV fertőzések gyakorisága és a genotípusok megoszlása?
- b) Az azonosítható különböző HPV genotípusok számát illetően észlelhetők-e különbségek a víruskimutatásra használt technikák között?
- c) Tapasztalható-e epidemiológiai különbség a vizsgált, fertőzött személyek életkorcsoportjaiban?

### **II. Tartósan fennálló azonos genotípusú HPV fertőzések jellemzői**

- a) Milyen citológiai és hisztológiai elváltozásokkal jellemezhetők az átlagos vírus eliminációs időt biztosan meghaladó, tartósan azonos genotípusú vírusfertőzések?
- b) A fertőzés időtartamát illetően láthatók-e genotípus különbségek?
- c) Milyen különbségek mutatkoznak mono- és többszörös fertőzésekben?

### **III. Hisztomorfológiai elváltozások és víruskimutatás igazolt többszörös HPV fertőzésekben**

- a) Milyen szövettani elváltozások azonosíthatók többszörös HPV fertőzésekben?
- b) Szöveti szinten igazolható-e a humán papillómavírusok jelenléte?
- c) Szöveti szinten relokalizálhatók-e a különböző genotípusok, illetve milyen ezen genotípusok eloszlása és fizikai státusza?

## ANYAG ÉS MÓDSZEREK

### Vizsgálatban szereplő személyek és mintáik

A tanulmányhoz 7,5 év rutin nőgyógyászati onkocitológiai szűrővizsgálatainak nagy populációs anyagából a méhnyakrák-kialakulás szempontjából fokozott kockázati csoportot képviselő páciensek és mintáik (citológia és szövettan) kerültek kiválasztásra. A tanulmány alapját 8090 páciens 11971 folyadék fázisú citológiai mintája és annak maradékából végzett HPV DNS vizsgálata valamint szövettani minták képezték.

- I. fázis: 489 egyidejűleg több HPV genotípussal fertőzött nő 592 HPV DNS tesztje, 589 citológiai minta; 127 páciensnél szövettan,
- II. fázis: 2136 nő 6017 LBC minta és HPV DNS teszt: 100 páciens / 415 HPV DNS teszt; 46 páciensnél szövettan,
- III. fázis: 127 páciens 97 szövettani minta ill. 12 páciens / szövettan (HPV16+31).

### Alkalmazott diagnosztikus eljárások és módszerek

**1) Citológia:** ThinPrep 2000 processzorral készült vékony rétegű preparátumok (LBC). Citológiai állásfoglalás: Münchener II. Citológiai Klasszifikáció és Bethesda 2001.

**2) HPV DNS kimutatás:** közvetlenül a folyadék-fázisú citológiai minták maradékából, 5 különböző módszerrel történt:

a) PCR-alapú HPV DNS kimutatás és genotipizálás szekvenálással: MY09/MY11 és GP5+/GP6+ konszenzus primerpár kombinációjával, automatizált DNS-fragmentum analízissel. A nyert szekvenciák BLAST program segítségével a GenBank adatbázis vírusszekvenciáival kerülnek összehasonlításra.

b) HPV típus-specifikus PCR: HPV6, 11, 16, 18, 31, 33 és 51-es típus kimutatására, FAM jelölt primerekkel *van der Brule és mtsai* ajánlását követve módosításokkal. A PCR termékek analízise fluoreszcens kapilláris elektroforézissel történik.

c) Roche Linear Array genotipizáló teszt: HPV L1 gén 450 bázispárnyi szakaszának PCR amplifikációját követő nukleinsav hibridizáció révén 37 anogenitális típusú HPV egyidejű kimutatására alkalmas.

d) INNO-LiPA HPV genotipizáló v2 teszt: 24 HPV-törzs kimutatására alkalmas az amplifikált HPV L1-régió membránhoz rögzített oligonukleotidokkal történő hibridizáció révén.

e) PapilloCheck teszt: HPV E1 gén kb. 350 nukleotidból álló szegmensének amplifikációt követő kimutatása. A módszer 24 HPV-típust képes kimutatni.

### 3) Szövettan

Szövetteni vizsgálat során a citológiai mintákból igazoltan többszörös HPV fertőzések mellett észlelt hiszto(cito)morfológiai elváltozásokat és a háttérükben álló molekuláris jellemzőket határoztuk meg a vírusok szöveti szintű relokalizációja mellett. A makroszkópos és mikroszkópos feldolgozás szabvány kórszövetteni protokolloknak megfelelően történt. A diagnózisok alapjául a WHO (1975) klasszifikáció és a Richart-féle CIN klasszifikáció szolgált.

a) HE festés: hagyományos módon végeztük.

b) Immunhisztokémiai vizsgálatok (IHC):

- p16<sup>INK4a</sup>: A humán p16<sup>INK4a</sup> protein kimutatására irányuló vizsgálatainkat CINtec p16<sup>INK4a</sup> antitesttel (*mtm Laboratories, Németország*) végeztük.
- Ki67: (*Mib1*) A proliferációs aktivitás kimutatása Ki67 monoklonális antitest (*NeoMarkers, Fremont, USA*) alkalmazásával történt.
- HPV L1 kapszid fehérje kimutatás: Cytoactive® HPV Screening Set (*Cytoimmun, Németország*) segítségével történt.

Vizsgálatainkat standard sztreptavidin-biotin-peroxidáz indirekt IHC technikával végeztük valamennyi esetben a gyártó ajánlásait követve.

c) In situ hibridizáció (ISH) alkalmazásával a HPV kimutatását két módon végeztük:

- INFORM HPV III Family 16 Próba (B) (*Ventana*) használatával festőautomatában, a gyártó utasításainak megfelelően, mely a következő vírusszekvenciákat tartalmazza: HPV16,18,31,33,35,39,45,51,52,56,58,66.
- külön színjelölt próbákkal, manuális technikával: a) HPV16 biotin és b) HPV31 digoxigenin jelölt szekvenciákat tartalmazó Rembrandt® próbákkal a) avidin-HRP + AEC, b) anti-dig-AP + NBT/BCIP enzim-szubsztrát reakciókkal.



## **EREDMÉNYEK, KÖVETKEZTETÉSEK**

### **I. A multiplex humán papillomavírus fertőzések epidemiológiai jellemzői**

Észak-Rajna-Vesztfália tartomány Bonn régiójának (Németország) kockázatfüggő nőgyógyászati citológiai és ellátási protokoll alapján szűrt populációjában tanulmányoztuk a többszörös HPV fertőzések prevalenciáját és genotípus-specifikus összetételét mind keresztmetszeti, mind időbeni lefolyás tekintetében.

Vizsgálataink során - egy vagy több alkalommal - 8090 páciens közül 489 esetben igazoltunk többszörös HPV fertőzést. A 7,5 évet felölelő vizsgálat időszakában - szemben az egyszeri vizsgálatok során észlelt keresztmetszeti 3,8%-os előfordulási gyakorisággal - a HPV koinfekciók kumulatív prevalenciája 15,3%-nak bizonyult. A fertőzések összesített kumulatív előfordulási gyakorisága a vizsgáltak körében 6,9% volt.

A konszenzus primerekkel végzett PCR-alapú HPV DNS kimutatás és szekvenálás módszerével végzett genotípus meghatározás illetve típus specifikus PCR vizsgálatok során egyidejűleg 2-3 HPV genotípus jelenlétét mutattuk ki, míg ún. „széles spektrumú” módszerek alkalmazásával egy adott mintában egyidejűleg akár 7 különböző genotípust is detektáltunk. Víruskimutatásra használt módszertől, a vizsgált populáció életkorától, citológiai és hisztológiai diagnózisoktól függetlenül leggyakoribb koinfekciós mintázat az egyidejűleg két vagy három genotípusból álló fertőzés volt.

A többszörös HPV fertőzésekben összesen 45 különböző genotípust azonosítottunk. Leggyakoribb genotípusaink sorrendben a HPV16,31,53,51,52, és 66 voltak. A leggyakoribb koinfekciós mintázatnak a dupla, HPV16+31 fertőzések bizonyultak. Többes vírusfertőzések legnagyobb gyakorisággal a 25-34 év közé eső populációban (35,5%) fordultak elő, azonban 30 éves kor alatt illetve felett a többszörös infekciók előfordulási gyakoriságában szignifikáns különbséget nem észleltünk.

Citológiai ASCUS (39,6%) és LSIL (45,7%) esetekben HPV koinfekciót szignifikánsan nagyobb arányban detektáltunk a HSIL (14,7%) esetekhez képest.

Hisztológiai vizsgálataink során többszörös infekcióval leggyakrabban CIN3 esetekben talákoztunk (43,3%).

Eredményeink azt mutatják, hogy a többszörös HPV fertőzések epidemiológiai jellemzőinek meghatározását a víruskimutatásra alkalmazott módszer és az egyes vizsgálatok között eltelt idő jelentősen befolyásolja

## II. Tartósan ( $\geq 18$ hónap) fennálló azonos genotípusú HPV fertőzések

A tanulmány ezen részében a vizsgált populációból (8090 nő) kiválasztott száz páciens esetében tartósan ugyanazon HPV genotípus átlagosan 35,52 ( $\pm 13,0$ ) hónapon át bizonyult kimutathatónak. Vizsgálatainkban összesen 21 különböző genotípus szerepelt. A tartósan kimutatható vírus a fertőzöttek 72%-ánál a magas (HR-), 24%-ánál az alacsony (LR-), 4%-ánál az ismeretlen onkogén kockázatú (UR-) HPV-k csoportjába tartozott. A fertőzések lefolyásának átlagideje a különböző rizikócsoportba tartozó vírusok és az egyes HPV genotípusok esetében jelentős különbségeket mutatott. Az azonos genotípusú HPV fertőzések időtartama 19,7 és 54,3 hónap között változott.

A vizsgáltak 44%-ánál egyidejűleg több HPV genotípus jelenléte volt igazolható. A többszörös HPV fertőzések 95%-ában minimálisan egy magas onkogén kockázatú vírus jelenléte volt megfigyelhető, 75%-ában egy magas onkogén kockázatú vírus  $\geq 18$  hónapig kimutatható volt, ezek közül leggyakoribb genotípusnak a HPV16-os bizonyult (18,2 %).

Vizsgálataink során a tartós HR-HPV fertőzések prevalenciája és a citológiai atípia foka között szoros összefüggést találtunk: ASCUS esetekben tartósan kimutatható HR vírus 66,6%-ban, LSIL esetekben 78,6%, HSIL esetekben 88,8% gyakorisággal volt azonosítható. Az érintettek 33%-ánál a követés folyamán a citológiai vélemény progressziót jelzett, tizenegy nő esetében a citológiai progresszió HSIL formájában manifesztálódott.

LSIL illetve HSIL kialakulásának fokozott kockázatát tartós idejű magas onkogén kockázatú vírusok mellett igazoltuk, alacsony és ismeretlen onkogén kockázatú vírusok mellett a követés folyamán változatlan citológiai képet vagy regressziót láttunk. HSIL progresszió szempontjából szignifikáns különbséget sem a 30 évnél fiatalabb és idősebb nők között, sem az egy vírussal történő ill. a többszörös HPV fertőzések esetében nem találtunk.

A hisztológiai mintával rendelkezők 60%-ánál a szövettani vizsgálatok  $\geq$ CIN2/VAIN2 léziót igazoltak: 36%-uk egyidejűleg több vírustípussal fertőzött volt. Ezen személyek felénél tartósan kimutatható típusnak a HPV16 bizonyult. Egy vírussal fertőzöttek esetében hasonló tendenciát észleltünk: a szövettanilag igazolt  $\geq$ CIN2/VAIN2 léziót mutatók ötvenöt százalékánál HPV16 infekció volt jelen.

Összefoglalva: a tartósan azonos genotípusú HPV fertőzések felderítésével kiválaszthatók azon páciensek, akiknél az onkológiai szűrés folyamán a ményakrák és rák megelőző állapotainak fokozott kialakulási kockázatával számolhatunk.

### III. Többszörös humán papillómavírus fertőzés mellett észlelt hisztomorfológiai elváltozások spektruma – víruskimutatás

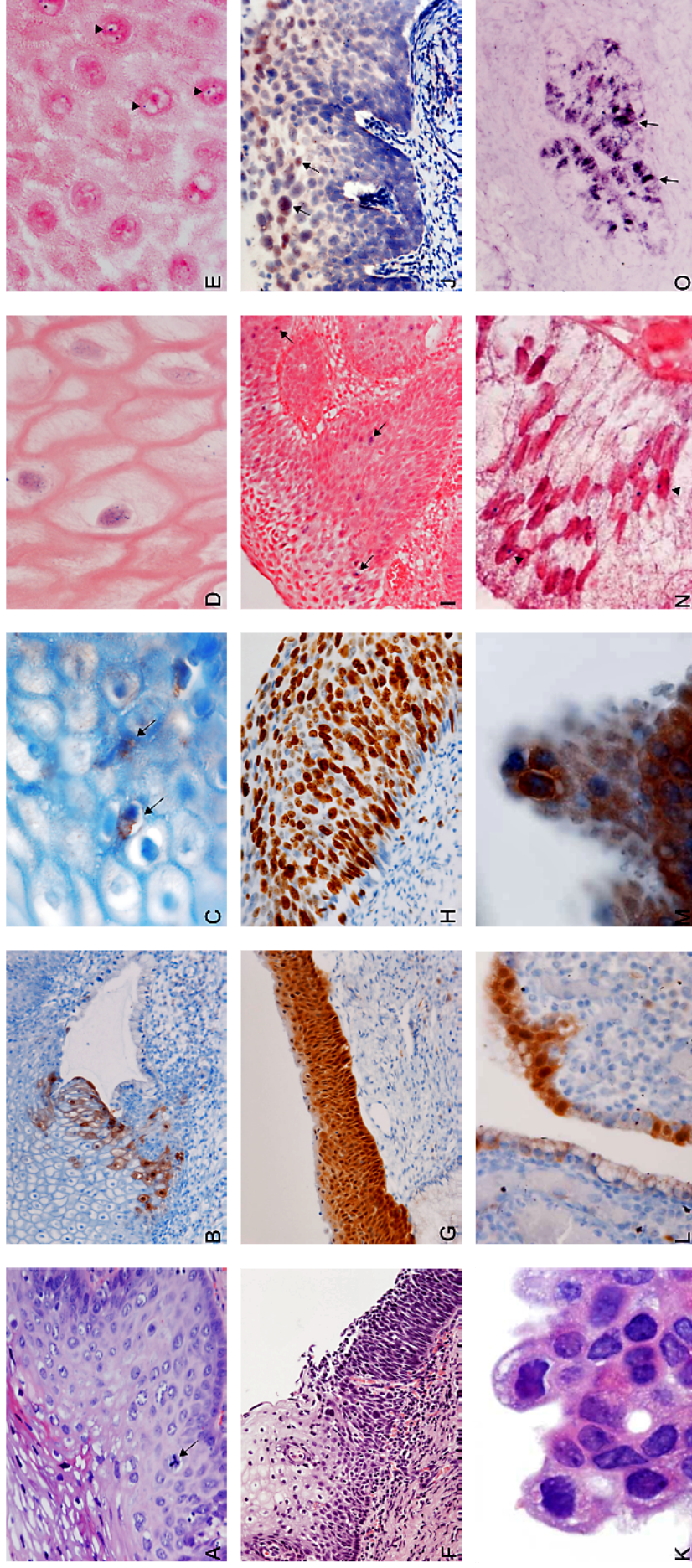
Hisztológiai vizsgálataink során többszörös HPV fertőzésekben mind invazív laphámrákot, mind a méhnyakrák megelőző állapotainak teljes spektrumát (CIN1-3) megfigyeltük, két esetben a mirigyhám *in situ* karcinómáját azonosítottuk.

A karcinóma- vagy diszpláziamentes, „épnek” tűnő vagy hiperpláziás hámban (ektocervikális laphám és endocervikális mirigyhám) a HPV fertőzésre utaló „klasszikus” (koilocitózis, diszkeratocitózis) és „nem klasszikus” (sejtmageltérések, citoplazmális eltérések és keratinizációs zavarok, szuprabazális mitózisok) hiszto(cito)morfológiai jeleket valamennyi mintában megfigyeltük. Pusztán a morfológiai kép alapján a különböző HPV típusok és az általuk okozott elváltozások között nem tudtunk különbséget tenni.

A cervixhám diszplasztikus, diszpláziamentes - minimális morfológiai eltéréseket mutató vagy hiperpláziás - területein magas onkogén kockázatú HPV típusok jelenlétét, az általuk okozott genetikai instabilitás következtében kialakult sejtcikluszavarokat immunhisztokémiai (p16<sup>INK4a</sup>, Mib-1, HPV L1-kapszid) és különböző *in situ* hibridizációs vizsgálatokkal igazoltuk. Az egyes genotípusok szöveti megoszlását HPV16+31 fertőzöttek hisztológiai mintáin eltérő színjelölt HPV DNS próbákkal végzett *in situ* hibridizációval mutattuk ki.

A HPV fertőzés mellett észlelt hisztomorfológiai jelenségek sokszínűségét, a morfológiai elváltozásokért felelős vírusok szöveti elhelyezkedését összefoglaló hisztológiai ábrán rögzítettük (1. ábra).

Morfológiai megfigyeléseink, melyek valamennyi HPV fertőzött szövetben felismerhető jelenségeket igazoltak, segítik a rutin diagnosztikus tevékenységet folytatók munkáját, felhívják a vizsgáló figyelmét a HPV etiológiai szerepére.



**1. ábra HPV indukált hámelváltozások és sejtcikluszavarok hisztomorfológiája**

A) HPV fertőzés nem klasszikus citológiai jelei hiperpláziás cervixhamban [parakeratózis és szuprabazális mitózis] [nyíl] (HE, 200x), B) Fokális p16<sup>INK4a</sup> pozitivitás hiperpláziás laphamban (IHC, 100x); C) HPV L1 kapszid pozitív hiperpláziás hámsejtek [nyílak] (Viroaktiv® IHC, 400x); D) HR-HPV DNS jelenléte abortív koilocitákban (CISH, 1000x); E) Alacsony kópiaszámú HR-HPV fertőzés morfológiailag épnek tűnő hámsejtekben [nyílak] (CISH, 1000x); F) Éles átmenet hiperplasztikus és HPV okozta súlyos diszpláziát (CIN3) mutató hám között (HE, 200x), G) Diffúz p16<sup>INK4a</sup> pozitivitás CIN3 mellett (IHC, 200x); H) Fokozott proliferációs aktivitás CIN3 esetén (Ki67 IHC, 200x); I) Diffúz (episzomális) és pontszerű (integrált) [nyílak] HR-HPV DNS szignálok súlyos diszpláziában (CIN3)(CISH, 200x); J) HPV16 DNS jelenléte [nyílak] diszpláziában (HPV16 ISH, 200x); K) Kétmagvú atipusos mirigyhámsejtek (HE, 1000x); L) p16<sup>INK4a</sup> pozitivitás endocervikális mirigyhamban (IHC, 400x); M) HPV L1 kapszid kimutatás mirigyhámsejtekben (Viroaktiv® IHC, 1000x); N) HR-HPV DNS jelenléte mirigyhámsejtekben [nyílak] (CISH, 1000x); O) HPV31 DNS kimutatás mirigyhámsejtekben [nyílak] (HPV31 ISH, 100x)

## AZ ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. Megfigyeléseink hozzájárulnak a HPV fertőzések epidemiológiájára vonatkozó széleskörű tudományos ismeretek bővítéséhez, különösen az egyidejűleg több genotípussal történő HPV infekciók vonatkozásában.
2. Eredményeink igazolják az elméletet, mely szerint a cervix karcinóma és rákmegelőző állapotainak kialakulásában a magas onkogén kockázatú, azonos genotípussal történő, tartós HPV fertőzéseknek van elsődleges szerepe. Tanulmányunk – időszerűségén túl (Harald zur Hausen - 2008. Orvosi Nobel-díj) – népegészségtani szempontból kiemelkedő jelentőségű.
3. Munkánkban – mind citológiai mintákból végzett, különböző molekuláris biológiai technikák alkalmazása, mind hisztológiai mintákon végzett különböző *in situ* hibridizációs technikák alkalmazása által – megvilágítottuk a víruskimutatás problematikáját a többszörös HPV fertőzések esetében.
4. Tanulmányunkban rámutattunk az egyszeri keresztmetszeti és az összesített előfordulási gyakoriság vizsgálatában mutatkozó különbségekre és a követéses vizsgálatok jelentőségére.
5. A rendelkezésünkre álló adatok szerint ez az első dinamikus követéses tanulmány a rutin nőgyógyászati citológiai szűrővizsgálat keretében végzett HPV DNS kimutatás és genotípus meghatározásra a tartósan azonos genotípusú HPV fertőzések tekintetében.
6. Tudomásunk szerint ez az első olyan magyar nyelvű összefoglaló tanulmány, mely molekuláris biológiai módszerekkel igazolt többszörös HPV fertőzésekben a vírus okozta „klasszikus” és „nem klasszikus” citomorfológiai jeleket szöveti szinten mutatja be, immunhisztokémiai és *in situ* hibridizációs módszerekkel indirekt és direkt módon igazolja a szöveti elváltozások hátterében álló HPV jelenlétét mind a laphám, mind a mirigyhám vonatkozásában, továbbá bizonyítékot szolgáltat a többes HPV fertőzésekben a különböző HPV genotípusok szöveti megoszlásáról.

## KÖZLEMÉNYEK

### Az értekezés alapjául szolgáló, kutatási területhez kapcsolódó közlemények

1. **Kovacs K**, Varnai AD, Bollmann M, Bankfalvi A, Szendy M, Speich N, Schmitt C, Pajor L, Bollmann R. Prevalence and genotype distribution of multiple human papillomavirus (HPV) infections in the uterine cervix: 7.5 years screening experience in Western Germany. *J Med Virol* 80(10):1814–1823, 2008.

**IF: 2,831 (2007)**

2. **Kovacs K**, Varnai AD, Bollmann M, Bankfalvi A, Szendy M, Speich N, Schmitt C, Pajor L, Bollmann R, Hildenbrand R. A 7.5-year prospective study of long term type-specific human papillomavirus persistence in a routine cytology-based cervical screening population of about 31000 women in West Germany. *Eur J Cancer Prev* 18(4):307-315, 2009.

**IF:1,63 (2007)**

3. Varnai AD, Bollmann M, Bankfalvi A, Speich N, Schmitt C, Griefingholt H, **Kovacs K**, Klozoris C, Bollmann R. Predictive testing of early cervical pre-cancer by detecting human papillomavirus E6/E7 mRNA in cervical cytologies up to high grade squamous intraepithelial lesions: diagnostic and prognostic implications. *Oncol Rep* 19(2):457-465, 2008.

**IF: 1,597 (2007)**

4. Varnai AD, Magdolna Bollmann M, Bankfalvi A, **Kovacs K**, Heller H, Schmitt C, Volek J, Szendy M, Bollmann R, Hildenbrand R. The prevalence and distribution of human papillomavirus genotypes in oral epithelial hyperplasia: proposal of a concept. *J Oral Pathol Med* 38(2):181-187, 2009.

**IF: 1,711 (2007)**

## **Az értekezés témájához kapcsolódó előadások**

1. **Kovács K**, Várnai AD, Bollmann M, Bánkfalvi Á, Pajor L, Kálmán E, Bollmann R: Tartós idejű, azonos genotípusú HPV fertőzések a rutin nőgyógyászati citodiagnosztikában. IX. Cytológus Kongresszus, Siófok, 2009.
2. **Kovács K**, Kálmán E, Pajor L: Citológiai rákszűrés, nomenklaturák értelmezése. A szülészeti-nőgyógyászat aktuális kérdései tanfolyam, PTE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika, Pécs, 2008.
3. **Kovács K**, Pajor L: A HPV infekciók cito- és hisztopathológiai vonatkozásai. „Amit a humán papillómavírusról tudni lehet” – Szimpózium Pécsi Akadémiai Bizottság Orvosi Tudományok Szakbizottsága – Operatív Orvosi Tudományok Munkabizottsága, PAB Székház, Pécs, 2007.

## **Egyéb közlemények**

1. Abraham H, Veszpremi B, Kravjak A, **Kovacs K**, Gömöri E, Seress L. Ontogeny of calbindin immunoreactivity in the human hippocampal formation with a special emphasis on granule cells of the dentate gyrus. *Int J Dev Neurosci* 27(2):115-27, 2009.

**IF: 3,608 (2007)**

2. Abraham H, Veszpremi B, Gömöri E, **Kovacs K**, Kravjak A, Seress L. Unaltered development of the archi- and neocortex in prematurely born infants: genetic control dominates in proliferation, differentiation and maturation of cortical neurons. *Prog Brain Res* 164:3-22, 2007.

**IF: 2,872 (2006)**

3. Somogyvári K, Járari T, Kálmán E, **Kovács K**, Pytel J. Mellékpajzsmirigy identifikálása contact endoscopos technikával cadaveren. *Fül-, Orr-, Gégegyógyászat* 50(4), 2004.

**IF: -**

4. Halbauer DJ, Mészáros I, Dóczi T, Kajtár P, Pajor L, **Kovács K**, Gömöri É. Rare sellar region tumors. *Pathology Oncology Research* 9(2):134-137, 2003.

**IF: -**

## **Egyéb előadások, poszterek**

1. **Kovács K**, Gömöri É, Mészáros I, Kajtár B, Pajor L, Kajtár P, Méhes G. 17-es kromoszóma eltérések előfordulása medulloblastomában. 64. Pathologus Kongresszus, Pécs, 2005.
2. **Kovács K**, Gömöri É, Kálmán E, Pajor L. Primer trachealis melanoma – a diagnosztika buktatói. Dunántúli Pathológus Találkozó Sopron, 2004.
3. Abraham H, Veszpremi B, Gömöri E, **Kovacs K**, Kravjak A, Seress L. Pre- and postnatal development of the calcium-binding protein-containing interneurons in the human cortex. IBRO Workshop, Clinical Neuroscience, Budapest, 2006.
4. Abraham H, Veszpremi B, Gömöri E, **Kovacs K**, Kravjak A, Seress L. Proliferation, differentiation and maturation of cortical neurons are under genetic control as suggested by the unaltered development of the archi- and neocortex in premature infants. ESF Research Conference on Brain Development and Cognition in Human Infants, Sapri, Italy, 2005.
5. **Kovács K**, Gömöri É, Pajor L. A központi idegrendszer angiocentricus immunproliferatív laesioja, Malignus lymphoma konferencia, Szeged, 2002.
6. Abraham H, Veszpremi B, Gömöri E, **Kovacs K**, Kravjak A, Seress L. Differentiation and maturation of cortical neurons in the archi- and neocortex of prematurely born and full-term infants. EBBS Meeting, Trieste, 2007.

## **Idézhető absztraktok**

Abraham H, Veszpremi B, Gömöri E, **Kovacs K**, Kravjak A, Seress L. Pre- and postnatal development of the calcium-binding protein-containing interneurons in the human cortex. IBRO Workshop, Clinical Neuroscience, Budapest, 2006.

**Összesített impakt faktor: 14,249**