

Doktori (Ph.D.) - értekezés

**Újabb prognosztikai faktorok melanoma
malignumban**

Dr. Battányi Zita

Pécsi Orvostudományi Egyetem

1997

Doktori (Ph.D.) - értekezés

Újabb prognosztikai faktorok melanoma malignumban

Dr. Battyáni Zita

Programvezető: Dr. Szekeres Júlia, egyetemi tanár

Alprogramvezető: Dr. Schneider Imre, egyetemi tanár

Pécsi Orvostudományi Egyetem

1997

Bevezetés

A melanoma malignum a legrosszabb indulatú bőrdaganat. Előfordulási gyakorisága az európai országokban 10-14/100.000 fő, növekvő tendenciát mutat, 10 évente a gyakoriság megkétszereződik. Korábban elsősorban az 50-60 évesek megbetegedése volt, de napjainkban egyre inkább a fiatalabb korcsoportok irányába tolódik el.

Kezelése napjainkban is az időben és megfelelő módon végzett műtét. Számos citosztatikus szert alkalmaznak az előrehaladott esetek kezelésére, de ezek egyértelmű hatása nem bizonyított, a kombinált sémákkal is csak 40-49%-os remisszió érhető el. Az utóbbi években számos vizsgálat történt az interferonok terápiás alkalmazására, de ezek eredményességét bizonyító, nagyszámú beteg érintő prospektív vizsgálatok még nem fejeződtek be.

A betegség lefolyásának megállapítására számos prognosztikai faktort ismerünk és alkalmazunk, de az egyéni betegséglefordulás sok esetben lényegesen eltér a statisztikai adatok alapján várhatótól.

Napjainkban az UICC 1987-ben felállított stádiumbeosztása az elfogadott, melyen belül I-IV stádiumot különítünk el, egyes stádiumokban más-más faktorerősségnek prognosztikai szerepet.

Mivel a betegség egyéni kimenetele nem mindig egyezik a prognosztikai faktorok alapján várhatóval, célul tűztük ki újabb, esetleg hatékonyabb és objektívebb faktorerősségét és vizsgálatát.

Smith és munkatársai írtak le egy nagyon érzékeny módszert a keringő melanomasejtek, melanociták kimutatására. A módszer a reverse transcriptase - polymerase chain reaction (RT-PCR) segítségével történő, a tirozináz enzimet kódoló gén kimutatása.

Steeg és munkatársai azonosították az Nm23-H1 és -H2 géneket metastázisok egérmelanoma sejtvonalakban, melyek gének fontos szerepet játszanak a metastázisok kialakulásában.

A bázikus fibroblaszt növekedési faktor (FGF) szerepe már régóta ismert és bizonyított a melanoma patogenezise szempontjából, azonban az

egyéb fibroblaszt növekedési faktorok szerepe kevésbé tisztázott. Ezért tűztük ki célul a fibroblaszt növekedési faktor 1 (FGF1), valamint receptorjának (FGFR1) vizsgálatát és expressziójának esetleges kapcsolatát klinikopatológiai adatokkal.

Céltűzések

1. A tirozináz enzimet kódoló gén, mint a melanocita rendszerre specifikus gén kimutatása.

1/A Specifitás vizsgálata: A tirozináz gén kimutatása naevusokban, melanomákban ép humán szövetekben, és nem melanocita eredetű malignus daganatokban. Magyarázatot kaphatunk az extrakután kiindulású melanomák eredetére.

1/B. Prognosztikai vizsgálatok: A vérpályába kerülő, hematogén daganat-szóródást eredményező tumorsejtek kimutatása különböző stádiumú melanoma malignumban szenvedő betegek periferiás véréből. A felmerülő kérdések az egyes betegcsoportokban:

-II-III. stádium: Lehetséges-e RT-PCR módszerrel reziduális betegséget kimutatni aktuálisan tumormentes egyénnél?

-III. stádium: A PCR pozitívitás jele lehet-e a korai (egy hónapon belül) recidívának, valamint a blokk-disszekció során kerülnek-e tumorsejtek a keringésbe?

-III. stádium: A PCR pozitívás lehet-e rövid időn belül (6 hónapon) metasztázis jelentkezésének jele?

IV. stádium: A keringő tumorsejtek kimutathatósága összefüggésbe hozható-e a betegség progressziójának mértékével?

2. Az Nm23-H1 gén vizsgálata melanoma malignum metasztázisaiban.

A III.-IV. stádiumú melanomás betegek műtéti úton eltávolított metasztázisaiban az Nm23-H1 gén expressziójának meghatározása, majd a beteg nyomkövetése alapján a kapott eredmények értékelése.

Korreláció keresése az első metasztázis Nm23 szintje és a betegség lefolyása között.

3. FGF1 gén és FGFR1 gén kimutatása.

III. és IV. stádiumú melanomás betegekben származó metasztázisokban az FGF1 és FGFR1 gének meghatározása. Az FGF1 és FGFR1 gének előfordulási gyakorisága, expressziója melanómában, milyen kapcsolatot mutat a betegség kórlefordulásával?

Anyag és módszerek

A vizsgált szövet- (valamennyi az Istituto Paoli-Calmette Patologiai

Osztályának/Marseille/ szövet-archivumból származott) és vérminták (Szent-Margit Kórház, Bőrgyógyászati Osztály, Marseille):

1/A A tirozináz gén meghatározása ép és tumoros szövetekben történt. Műtéti úton eltávolított humán szöveteket dolgoztunk fel. Normál szövetek: reaktív nyirokcsomó, valamint különböző egyénekből származó bőr, colon, gyomor, máj, lép, tüdő, perifériás ideg, vese, prosztata, here, emlő és ovárium. Tumoros szövetek: két benignus naevus pigmentosus, hét melanoma malignum metasztázist tartalmazó nyirokcsomó, egy liposarcoma, két malignus lymphomás nyirokcsomó, valamint két benignus Schwannoma. A felsorolt tumrok mellett két retinoblastoma sejtvonalat is vizsgáltunk.

1/B Különböző stádiumú malignus melanomás betegektől nyert vérmintákból mutattuk ki a tirozináz gént.

A betegeket négy csoportba osztottuk:

- Stádium II-III: 10, jelenleg tumormentes melanomás beteg, akiknél a primér tumor vastagsága meghaladta a 2 mm-t.
Vérvétel: félévente.

- Stádium III: regionális nyirokcsomó metasztázis.
18, műtét előtt álló, axilláris vagy inguinális blokk-disszekcióra váró beteg. Vérvétel: a nyirokcsomó eltávolítás napján 8-9 óra között, a műtét előtt, ill. kilenc beteg esetében a műtét alatt, továbbá a műtét utáni napon.

- Stádium III: már korábban regionális nyirokcsomó metasztázissal műtött, jelenleg klinikailag tumormentes 33 beteg. Vérvétel:

négyhavonta.

Stádium IV: távoli metasztázissal rendelkező esetek.

32 esetben komplett stádium felmérést követően 4 havonként ismételtük a vizsgálatot. 17 esetben a legelső kemoterápiát megelőzően történt a vizsgálat, míg 15 esetben a vérvételek egy órával az esedékes, következő kemoterápia előtt végeztük, 12 beteg esetében egy órával a kemoterápia befejezése után. A progresszió mértékének megítélésére a metasztázisok bidimenzionális méréseiből számított térfogatot szolgált.

2. Az Nm23-H1 gén meghatározása melanoma malignum metasztázisában történt. Harminc, (III.st. n:20; IV.st. n.:10) metasztátikus melanomás betegekből származó műtéti úton eltávolított, szövettani vizsgálattal igazolt metasztázisokat vizsgáltunk. Ezek lokalizáció szerinti megoszlása: 25 nyirokcsomó, 4 bőr, egy beteg esetében pedig máj. Negatív kontrollként nyolc, egyéb humán szövetet vizsgáltunk (máj, emlő, prosztata, nyirokcsomó, lép és ovarium), valamint 3 benignus naeuvust.

3. FGF1 és FGFR1 gének vizsgálata humán melanoma szövetben. Hetvenhét, műtéttel eltávolított melanoma malignum metasztátikus szövetmintát vizsgáltunk, melyek közül 59 nyirokcsomó-, 13 kután-, két májmetasztázis valamint 3 primer melanoma volt. Tíz normál szövet ill. pigmentált naeuvus is feldolgozásra került.

Génextpresszió vizsgálata:

RNS és DNS izolálása: A nukleinsavak izolálására standard guanidinium isothiocyanat/caesium chlorid gradiens ultracentrifugálást alkalmaztunk. A 25 ml EDTA-val kezelt perifériás vérből Ficoll izolálással nyert mononukleáris sejtekből is az előbb említett módszerrel állítottuk elő a DNS és RNS-t.

Komplementer DNS előállítás(Revers transcriptase RT reakció): A teljes RNS 2 mg-ját használtuk fel a komplementer DNS (cDNS) előállítására. Riboclon cDNS szintetizáló rendszerben (Promega Biotec, Franciaország).

PCR: A cDNS preparátum 1/8 szolgált alapul a PCR amplifikációhoz. Smith és mts. által leírt külső és belső primereket alkalmaztunk, két egymást követő, egyenként 30-30 ciklusú amplifikációhoz. Másik vizsgálatunkban a teljes RNS felhasználásával RT - PCR reakciót végeztünk az FGF1 és FGFR1 génekre jellemző primerek felhasználásával. Az RNS épségét a minden sejtben és szöveten expresszáldó GAPDH (glycer-aldehid-3- dehidrogenase) valamint β -aktin gén kimutatásával igazoltuk. A PCR terméket 1,5%-os agarózgél elektroforézis után ethidium bromiddal festettük meg. A keletkezett reakciótermék ellenőrzésére mindkét esetben Southern blot analízist követően, belső szonda alkalmazásával hibridizációt végeztünk, nem radioaktív kemilumineszcens módszerrel tettük láthatóvá a reakciót.

Northern blot analízis: Az előzetesen leírt módszerrel izolált teljes RNS 10 mg-ját formaldehid tartalmú denaturált agaróz gélben megfuttattuk, majd Hybond membránba transzferáltuk, a gyártó előírásának megfelelően. UV- fixációt követően Nm23-H1 cDNS próbával hibridizációt végeztünk radio-

izotop (P^{32}) jelöléssel. A következő lépésben ugyanazon, dehidridizált membrán GAPDH cDNS hibridizációját követően, denzitometriás leolvasás segítségével az Nm23 mennyiséget a GAPDH mennyiség arányában adtuk meg.

Southern blot analízis: A fagyasztott szövetből izolált DNS-t, EcoR1 restrikciós enzimmel történő emésztés után nylon membránba transzferáltuk, majd FGFR1 hibridizációs próbához (ECO R1-Bgl-1I, pOI10) plasmidot használtunk.

In situ hibridizáció: Fagyasztott sorozatmetszeteket használtunk a már előzetesen leírt in situ hibridizációs módszerhez, RT-PCR tesztelt és erős pozitívitas mutató tumormintákból.

Immunhisztokémia: Fagyasztott metszeteken háromlépcsős ABC technikát alkalmaztunk, az FGFR1 protein lokalizációjának meghatározására. Az első ellenanyag FGFR1 ellenes monoklonális egér antitest (19B2). A melanoma sejtek párhuzamos jelölésére HMB-45 monoklonális ellenanyagot használtunk (valamennyi IMMUNOTECH, Franciaország).

Statistikai módszerek:

1. A tirozináz gén perifériás vérből történő kimutatásakor Fisher fele Exact tesztet, Relatív rizikó, valamint confidencia intervallum indexet és χ^2 próbát alkalmaztunk.

2. Az Nm23 -H1 gén vizsgálatakor BMDP package program valamint Kaplan-Meier és Mantel-Cox tesztek szolgáltattak statisztikai elemzésünk alapjául.

3. Az FGF1 valamint FGFR1 vizsgálata során kapott eredmények és a

klínikopatológia paraméterek közötti összefüggés kimutatására Fisher és Long Rank tesztet használtunk

Megfigyelések

1 Tirozináz gén-expresszió:

1/A A negatív kontrollként használt, egészséges egyének véréből származó mononukleáris sejtek vizsgálatakor egyetlen esetben sem észleltük a tirozináz gén expresszióját. Az ismertén nagyszámú melanocitát tartalmazó szövetekben, normál bőr, benignus naevus valamint melanoma metasztázissal infiltrált nyirokcsomó esetében már az első PCR amplifikáció után erős pozitív jelet kaptunk. A normál szövetekben a gén expressziója változó volt.

A nem-melanocita eredetű malignus tumoros szövetek vizsgálatakor szintén észleltük a gén expresszióját mely alól kivétel egy Hodgkin kóros nyirokcsomó volt.

1/B 10 egészséges egyéhből valamint a négy, nem melanomás disszeninált malignus tumorban szenvedő egyéntől származó vérminta minden esetben negatív eredményt mutatott. A negatív esetek valamint a IV. stadiumú melanomás esetek génextpressziója között észlelt különbség statisztikailag szignifikánsnak bizonyult (0/14-16/32).

-II- III. stádium: A vizsgált 10, csak a primer tumor eltávolításán átesett (tumorvastagság>2mm), nyirokcsomó áttét nélküli beteg közül két esetben észleltük a gén expresszióját. A nyomonkövetés során metasztázis-mentesek maradtak, míg két, előzetesen negatív esetben metasztázis kialakulását észleltük.

10

- III. stádium: A vizsgálat idején regionális nyirokcsomó áttéttel rendelkező esetek (18 beteg) közül 8 betegnél találtunk a blokk-disszekció előtt génextpressziót. Ezek közül 5 esetben jelentkező 6 hónapon belül metasztázis, míg a 10, műtét előtt negatív közül csak egynél alakult ki áttét (Fisher féle exact teszt $P=0,04$). A 9, műtét előtt, alatt és után is vizsgált, műtét előtt és alatt negatív betegnél egyetlen esetben sem észleltünk műtét után pozitívítást. A műtét előtti pozitívítást mutató esetünk a műtét után negatívvá vált.

- III. stádium: A 33, korábban blokk-disszekción átesett, jelenleg tumormentes, klinikailag és radiológiailag negatív, de nagy rizikójú csoportba tartozó betegből 58 vérmintát vizsgáltunk. A pozitív PCR után 3,8x nagyobb (RR: 3,82; 95% CI: 58-9,22) a 6 hónapon belüli metasztázis kialakulásának valószínűsége, mint negatív teszt után ($Ch^2 P=0,002$). A primer tumor paramétereinek (vastagság, lokalizáció) figyelembe vételével a relatív rizikó (RR) alig magasabb (RR:5,14; 95%CI:1,04-27,4 és RR:5,15; 95% CI:1,17-22,7).

- IV. stádium: A távoli metasztázissal rendelkező 32 betegből 93 vérmintát vizsgáltunk. Huszonhárom minta minden szisztémás kezelés nélkül, míg 50 a 4 hetenként esedékes kemoterápia előttről származott. Tizenhat beteg rögtön az első vizsgálatkor pozitív tesztet mutatott, az ismételt vizsgálatok során, a legalább egyik vérmintájában pozitív esetek száma húszra emelkedett. A pozitív PCR után a gyors progresszió 4x gyakoribb volt mint a lassú progresszió, vagy a stabil állapot (RR:4,11; 95%CI: 1,93-8,76; $Ch^2 P=0,0002$). A viscerális metasztázissal

11

rendelkezőknél gyakoribb volt a pozitív teszt (41%), mint a csak kúrán vagy nyirokcsomó áttétellel rendelkezőknél (17%). A metasztázisok helyének figyelembevétele a progresszió szempontjából csak mérsékelten változtatta meg az előzetes eredményeket. (RR:3,99; 95%CI: 1,70-9,39; χ^2 P =0,0009). A 93 vérmintából 12, azonnal a kemoterápia után készült, 11 esetben negatív eredményt kaptunk.

2 Nm23-H1 gén vizsgálata:

Az Nm23- H1 gén expresszióját a GAPDH mRNS százalékos arányában adtuk meg. A normál szövetek által expresszált Nm23-H1 szint 63%, csaknem megegyezett a normál benignus naevusokban észlelt szinttel. A melanoma csoportban az expresszió lényegesen heterogénebb volt, 7-240% között változott.

- A III. és IV. stádiumú betegek együttes vizsgálata során, ha a betegek által expresszált génszint meghaladta az átlagos értéket (46,9%), a prognózis jobbnak bizonyult, mint az átlagnál alacsonyabb értéket mutatók esetében. (P=0,08).

- Ha csak a regionális nyirokcsomó metasztázissal rendelkező betegeket (III. st.) vizsgáltuk és a blokk-disszekciót tekintettük kiindulási pontként, szignifikáns korrelációt észleltünk a vizsgált, első metasztázisban mérhető Nm23-H1 szint és a teljes túlélés között (P=0,035)

- Ha a primer tumor eltávolítását vettük kiindulási alapul (III. IV. st), az első metasztázis megjelenési ideje, és a benne mérhető Nm23-H1 szint közötti összefüggés is szignifikánsnak bizonyult.

- Ha az előbb vizsgált csoporton belül, az első ellátáskor csak a primer tumorról rendelkező eseteket vettük figyelembe, a vizsgált első metasztázisban talált Nm23 expresszió a betegség progressziójára is utalt, a középértéket meghaladóknál lassúbb lefolyást észleltünk (P=0,004,).

- A vizszerális metasztázissal rendelkezők átlagos Nm23 szintje alacsonyabb volt (31%) mint a csak izolált nyirokcsomó metasztázissal rendelkezőké (51%), de az eltérés nem volt szignifikáns.

3 Fibroblaszt növekedési faktor meghatározása:

- A RT-PCR módszerrel FGF1 gén és FGFR1 gén kimutatható a melanomák többségében (69/77, 90%, valamint 68/77, 88%). Nyolc tumor esetében észleltünk eltérést az FGF1 és FGFR1 expressziója között. Négy esetben mindkettő negatív volt. A normál bőr és a benignus naevusok konzekvensen expresszálták mindkét gént.

- Immunhisztokémiai vizsgálattal az FGFR1 protein erős pozitívítást adott a reaktív sztromasejtekből, míg a tumorsejtekre gyenge festődés volt jellemző.

- *In situ* hibridizációval az FGFR1 RNS termelése mind a reaktív, mind a tumoros sejtekben észlelhető, de utóbbiakban alacsonyabb mértékben.

- A Southern-blot analízis során a melanomás tumorkok a normál bórthöz és a benignus naevusokhoz hasonlóan, genomkárosodásra utaló hiányt, vagy többlet elváltozást nem mutattak..

- Fisher teszt alkalmazásával nem találtunk a primér tumor vastagsága, valamint a RT-PCR módszerrel meghatározott szint között összefüggést ($P=0,7$ FGF1; $P=0,47$ FGFR1). Long Rank teszt sem mutatott korrelációt a metasztázis eltávolítás utáni túléléssel ($P=0,29$ FGF1; $P=0,8$ FGFR1), az ismételt relapszussal ($P=0,66$ FGF1; $P=0,99$ FGFR1), valamint a primér tumor és az első metasztázis megjelenésének idejével ($P=0,09$ FGF1; $P=0,58$ FGFR1).

Megbeszélés, új megfigyelések

1/A Tirozináz gént kimutatható számos szervben, így bőrben nyirokcsomóban antrumban, colonban, vesében, tüdőben, here, ovarium, emlő és perifériás ideg szövetében. Számos malignus és benignus folyamatban, naevusok, emlőcarcinoma, malignus lymphoma és Schwannoma szövetekben is megtalálható. Ezen módszerünkkel meghatározott sejtek megfelelhetnek jól differenciált melanocitáknak, melanocita prekursoroknak, vagy Schwann sejteknek, melyek melanocita irányú differenciálódási potenciállal rendelkezhetnek. A primér, extrakután melanomák eredetének ezen lehetőségek egyike szolgálhat magyarázatul. Tudomásunk szerint ez az első olyan tanulmány mely a tirozináz gén vizsgálatát több, különböző humán szövetekben elvégezte.

1/B Melanoma malignumban szenvedő betegek bármelyik stádiumában kimutatható keringő melanomasejt, RT-PCR módszerrel. Az egészséges egyének, vagy egyéb nem melanociás áttétes tumoros betegeknek soha nem észlelhető.

Megállapítható, hogy a kimutatható keringő melanociták jelenléte:

- gyors progresszióra utal a III . stádiumú nyirokcsomó metasztázikus esetekben,
- rövid időn belüli relapszust jelent a magas fizikójú, bár tünetmentes esetekben,

- gyors, súlyos progresszió jele lehet a távoli metasztázissal rendelkezőknél. Ezen vizsgálat alapján felmerül az alább felsorolt csoportba tartozó betegek szisztemás, adjuváns kezelésének szükségessége. Ez az első olyan prospektív vizsgálat, mely a tirozináz gén PCR módszerrel történő kimutatását, mint a mela- noma malignumos beteg prognosztikai szempontból meghatározó faktort értékel.

2 A malignus folyamatokban észlelt heterogén eloszlású Nm23H1 átlagos szint magasabb, mint a normál szövetekben. A vizsgált metasztázisban, átlagos értéket meghaladó Nm23 szintet mutató esetekben hosszabb volt a műtét utáni túlélés. Izolált nyirokcsomó érintettség esetén ez a túlélés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult. A primér tumor eltávolítása, valamint az első nyirokcsomó metasztázis megjelenési ideje, és ezen első metasztázisban mérhető Nm23 szint között is szignifikáns volt a korreláció. Jelen vizsgálat mutatja először hogy az Nm23 szint prognosztikai tényezőként használható

metasztázisok esetében, elsősorban a III. stádiumban, izolált nyirokcsomó metastázisok esetében.

3 Megállapítottuk, hogy FGF1 és FGFR1 gyakran koexpresszálódik malignus melanomában, mely aberrált autokrin és parakrin mechanizmusnak felelhet meg. Nem találtunk korrelációt a génexpresszió és a klinikopatológiai paraméterek között, így megállapíthatjuk, hogy az FGF1 és FGFR1 gének kimutatása nem alkalmazható prognosztikai paraméterként melanomában.

Köszönetnyilvánítás

Köszönöm Dr. J.J. Bonerandi és Dr. J.J. Grob professzor uraknak (Ste. Marguerite Kórház, Marseille), hogy a vezetésük alatt álló intézetben, ill. munkacsoportban lehetővé tették számomra ezt a munkát.

Köszönettel tartozom a Ste. Marguerite Kórházban, az INSERM 119-es Egységénél és a Paoli-Calmette Intézetben (Marseille) dolgozó munkatársainak hasznos szaktanácsaikért és a kiemelkedő technikai segítségért.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani korábbi és jelenlegi intézetvezető professzoraimnak is, Prof. Dr. Schneider Imrénének és Prof. Dr. Farkas Beatrixnak, akik lehetővé tették dolgozatom megírását.

Összefoglalás

Jelen munkámban újabb prognosztikai faktorkor lehetőségét vizsgáltam, melyek segítségével a melanoma malignumban szenvedő betegek betegségfolyása könnyebben és biztonságosabban meghatározható, ilymódon a szisztémás kezelés indikációja hamarabb felállítható.

Új megfigyelések:

1. Tirozináz gén eddig, a melanocita rendszere specifikusnak tartott gén, számos egyéb szövetben is megtalálható.
2. A malignus melanomás betegek szérumból kimutatható tirozináz gén elsősorban a III. és IV stádiumú betegéknél gyorsabb progressziót jelent, prognosztikai faktorként használható.
3. Az Nm23-H1 gén szintje nemcsak jele lehet a gyors progresszióknak, hanem prognosztikai faktorként is használható, elsősorban nyirokcsomó metastázisú melanomás esetekben.
4. FGF1 és FGFR1 gén gyakran expresszálódik melanomában, mely aberrált autokrin és parakrin mechanizmus eredménye. A génexpresszió klinikopatológiai korrelációt nem mutat, így prognosztikai faktorként sem használható.

A szerző témával kapcsolatban megjelent közleményei:

Battyáni Z, Xerri L, Hassoun J, Bonerandi JJ, Grob JJ.: Tyrosinase gene expression in human tissues. *Pigment Cell Res.* 1993;6:400-405.

Battyáni Z, Grob JJ, Xerri L, Noe Ch, Zarour H, Houvaeneghe G et al.: Polymerase chain reaction detection of circulating melanocytes as a prognostic marker in patients with melanoma. *Arch. Dermatol.* 1995;131:443-447.

Battyáni Z, Grob JJ, Xerri L.: Detection of circulating melanoma cells by tyrosinase gene expression using polymerase chain reaction JEADV 1996; 7(Suppl. 2):S85

Xerri L, Grob JJ, Battyáni Z, Gouvermet J, Hassoun J, Bonerandi JJ.: Nm23 expression in metastasis of malignant melanoma is a predictive prognostic parameter correlated with survival. *Br. J. Cancer.* 1994; 70:1224-1228.

Xerri L, Battyáni Z, Grob JJ, Hassoun J, Bonerandi JJ, Birnbaum D.: Expression of FGF1 and FGFR1 in human mealnoma tissues. *Melanoma Res.* 1996; 6: 223-230.

A szerző témával kapcsolatos előadásai és poszterei:

Battyáni Z, Grobb J-J, Xerrie L.: A keringő melanociták kimutatása a perifériás vérben RT/PCR módszerrel. *MDT Vándorgyűlés* 4. Pécs, 1993.

Battyáni Z, J-J G, Xerri L, Bonerandi J-J.: Intérét pronostique de la detection de cellules humorales circulantes par PCR cours de mélanome. 2. *Journées de Cancérologie Cutanée.* Nantes, 1994.

Battyáni Z, Grobb J-J, Xerrie L, Bonerandi J-J.: Expression de Nm23 dans les métestastases de melanome, comme marquer pronostique. 2. *Journées de Cancérologie Cutanée.* Nantes, 1994.

Battyáni Z, Xerri L, Grob J-J.: Nm23 gén meghatározása malignus melanoma metastasisaiban. *MDT Naggyűlés.* Budapest, 1994.

Battyáni Z, Xerri L, Grob J-J.: Fibroblast growth faktorok vizsgálata melanoma metastázisaiban. *Melanoma symposium.* Kecskemét, 1995.

Battyáni Z, Xerri L, Grob J-J.: Untersuchung des Nm23 Gens in metastases des malignes Melanoms. 38. *Tagung DDG.* Berlin, 1995.

Battyáni Z, Xerri L, Grob JJ.: Tirozináz gén kimutatása melanomában. *MDT Naggyűlés, Fekete Z. Pályadíj.* Budapest, 1995.

Battyáni Z, Xerri L, Grob J-J.: The detection of circulating melanocytes by the polymerase chain reaction as prognostic marker in patient with melanoma. *Hot line in Dermatologie* Athen, 1996.

Battyáni Z, Grob JJ, Xerri L, Detection of circulating melanoma cells by tyrosinase gene expression using polymerase chain reaction 5 *th Congress of EADV.* Lisboa, 1996.

Tudományos közlemények idézettsége (önidézetek nélkül, SCI alapján):

Pigment Cell. Res. 6:400-405, 1993 1. Hautarzt 47: 197-199, 1996

2. Cancer Surves Vol. 26. Skin Cancer pp.251. 1996.

Arch. Dermatol. 131: 443-447 1995 1. J Invest. Dermatol 106: 80-83, 1996

2. Hautarzt 47: 197-199, 1996

3. H+G 71:416-424, 1996

4. J. Invest.Dermatol 108:166-169,1997

5. Annal de Dermatol. Suppl. 123: 544, 1996

6. J. Natl. Cancer Inst. 88: 569, 1996.

7. J. Natl. Cancer Inst. 88: 590, 1996

8. Cancer Surves Vol. 26. Skin Cancer pp.251. 1996.

9. Am. J. Pathol. 149: 759-764, 1996

1. J. Cutan Pathol 23:344-349, 1996

2. J. Cutan Pathol 24: 151-156, 1997

1. J. Cutan Pathol 23:344-349, 1996

2. J. Cutan Pathol 24: 151-156, 1997

1. J. Cutan Pathol 23:344-349, 1996

2. J. Cutan Pathol 24: 151-156, 1997

1. J. Cutan Pathol 23:344-349, 1996

2. J. Cutan Pathol 24: 151-156, 1997

1. J. Cutan Pathol 23:344-349, 1996

2. J. Cutan Pathol 24: 151-156, 1997

1. J. Cutan Pathol 23:344-349, 1996

2. J. Cutan Pathol 24: 151-156, 1997

1. J. Cutan Pathol 23:344-349, 1996

2. J. Cutan Pathol 24: 151-156, 1997

Publikációs adatok:

Eddig megjelent közlemények száma: 25

A közlemények összesített impakt-faktora: 12,11

Publikációs index-szám: 3,85