

**Gyulladásos markerek eloszlásának vizsgálata és az
immunfenotípus meghatározása rosszindulatú
tüdődaganatokban**

Doktori értekezés

Dr. Török Klára

Semmelweis Egyetem Doktori Iskola
Rácz Károly Konzervatív Orvostudományi Tagozat



Témavezető: Dr. Megyesfalvi Zsolt, Ph.D.

Hivatalos bírálók:

Dr. Piros László, egyetemi docens

Dr. Buzás András, Ph.D.

Komplex vizsga szakmai bizottság:

Elnök: Dr. Losonczy György, egyetemi tanár

Tagok: Dr. Moldvay Judit, egyetemi tanár

Dr. Varga János, egyetemi tanár

Budapest

2025

1. Bevezetés

A tüdőrák világszerte a daganattal összefüggő halálesetek vezető oka, a nem kissejtes tüdőrák (NSCLC) az összes eset körülbelül 85%-át teszi ki. A tüdő adenokarcinóma (LADC) a leggyakoribb NSCLC altípus, és gyakran társul onkogén driver mutációkkal, például a Kirsten rat sarcoma viral oncogene-nel (KRAS). A célzott és immunalapú terápiák terén elért legújabb eredmények ellenére a KRAS-mutáns LADC kezelése továbbra is kihívást jelent a KRAS mutáció altípusok heterogenitása és az immunterápiára adott változó válasz miatt.

Ezzel párhuzamosan a tüdő neuroendokrin neopláziák (LNEN) hisztológiailag és biológiailag sokféle csoportot alkotnak, a jól differenciált tipusos karcinoidtól (TC) a rendkívül agresszív kissejtes tüdőrákig (SCLC) és a nagysejtes neuroendokrin karcinómáig (LCNEC). A magas malignitású LNEN-ek immunterápiás lehetőségei továbbra is korlátozottak, és a tumor immun mikrokörnyezete (TIM) ezekben az altípusokban továbbra sem kellően jellemzett.

Jelen munka célja a KRAS-mutáns LADC és az LNEN immunfenotípusainak és gyulladásos profiljának feltérképezése a potenciális immunterápiás célpontok azonosítása érdekében.

2. Célkitűzések

Az előrehaladott LADC kezelésében a hagyományos kemoterápia és sugárkezelés mellett egyre nagyobb szerepet kapnak az immunellenőrzőpont-gátlók, például a PD-1/PD-L1. Ezekre a szerekre adott terápiás válasz azonban jelentős egyéni eltéréseket mutat, ezért szükség van olyan prediktív biomarkerekre, amelyek előre jelezhetik a várható terápiás választ. Az immuncheckpoint-gátlók mellett olyan biomarkerek is megjelentek, mint a tumor mutációs terhelése és a mikroszatellita instabilitás, mint az immunterápiás válasz hatékony prediktorai. A tumor immunogenitásának és immunfenotípusának átfogó feltérképezése kulcsfontosságú a megfelelő terápiás stratégia meghatározásához.

A KRAS mutációk ismerten több jelátviteli útvonalat befolyásolnak, fokozva a sejtszaporodást és gyulladásos folyamatokat indukálva, ami az immunmikrokörnyezetet is jelentősen befolyásolja. A különböző KRAS-mutációkat hordozó tumorok eltérő választ mutathatnak az immunterápiára. A tumorhoz kapcsolódó gyulladás citokinjeinek, szabályozó fehérjeinek és effektor immunsejtjeinek részletes vizsgálata fontos információt adhat a KRAS-mutációk által indukált gyulladás és az immunmoduláció összefüggéseiről. Az örökletes gyulladásos válasz egyik kulcsfontosságú szabályozója NOD-like receptor family pyrin domain-containing 3 (NLRP3)

inflammaszóma, amely specifikus jelátviteli útvonalakon keresztül aktiválódhat. Az NLRP3 inflammaszóma túlaktivációja fokozott proinflammatorikus citokin termelést okoz, ezért az NLRP3-gátló terápia új kezelési megközelítést jelenthet a KRAS-mutáns adenokarcinómák esetében is.

A típusos és atípusos karcinoidok (AC), bár a neuroendokrin tüdődaganatok viszonylag ritka altípusai, egyre nagyobb jelentőségre tesznek szert. A típusos karcinoidok a tüdődaganatok 2%-át, míg az AC körülbelül 0,2%-át teszi ki, de előfordulási gyakoriságuk világszerte növekvő tendenciát mutat. A TC tumorok általában jobb prognózissal és hosszabb teljes túléléssel (OS) járnak, mint az AC tumorok, amelyek agresszívebb klinikai viselkedést mutatnak. Az áttétes karcinoid tumorok esetében, amelyek a TC-k 10-20%-ában és az AC-k 40-50%-ában fordulnak elő, a terápiás lehetőségek továbbra is korlátozottak, főként ezen tumorok sugár- és kemoterápiával szembeni magas rezisztenciája miatt. Ezért elengedhetetlen az új terápiás célpontok azonosítása a rosszindulatú daganatok kezelésére.

3. Módszerek

3.1. KRAS tanulmány

Ez a retrospektív vizsgálat 87, korai stádiumú LADC-vel diagnosztizált beteget vizsgált, akiknél a betegség I.A–II.B stádiumban volt, és minden esetben hisztológiával igazolt diagnózisuk volt. Ezek a betegek 2012 és 2017 között sebészeti reszekción estek át a budapesti Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben. A beválasztás feltétele a korábbi direkt szekvenálással kimutatott KRAS-mutáció jelenléte volt.

A klinikai adatok gyűjtése során retrospektíven dolgoztuk fel a kórházi dokumentációból származó adatokat a diagnózis idején fennálló életkor, nem, társbetegségek és dohányzási szokások tekintetében. A morfológiai heterogenitás elemzéséhez a daganatszövet-mintákat sebészi úton, tüdőreszekciós műtét során nyertük, és minden formalinnal fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) blokkból három szövettani (TMA) mintát vettünk. A szövettani mintákat a tumor reprezentatív régióiból nyertük ki. A TMA-blokkokat 4 mikron vastag metszetekre vágtuk, majd hematoxin-eozinnal (H&E) és alcian késsel festettük a szövettani mintázatok kiemelésé érdekében.

A tumor-asszociált limfociták (TIL) és a makrofágok peritumorális infiltrációjának mértékét immunhisztokémiai festéssel határoztuk meg. A festéshez az alábbi ellenanyagokat

használtuk: CD3, CD163 és NLRP3.

Minden festési eljárást a gyártó protokolljai szerint, a teljesen automatizált BenchMark ULTRA IHC/ISH rendszer használatával végeztünk. Az antitestkötést a Vector Laboratories ImmPACT DAB Substrate Kit segítségével detektáltuk, és a sejtmagokat hematoxilinnel kontrasztfestettük. Minden antitestet megfelelő szövettani kontrollokkal validáltunk. A specifikus markerek expressziós szintjét kategorikus, szemikvantitatív skálán értékelte két tapasztalt patológus, akik nem ismerték a klinikai adatokat. A daganatos elváltozások elemzése mellett minden betegről kontrollként egy patológiailag igazolt, nem daganatos tüdőszövet mintát vettünk ki. Immunhisztokémiai és molekuláris vizsgálatokat egyaránt végeztünk a tumoros és a nem tumoros mintákon. A mintákban a mutáns allélek gyakoriságát a gyártó protokollja szerinti 96 lyukú lemezekben végzett RT-PCR reakcióval határoztuk meg. A kategóriás változók közötti összefüggéseket páronkénti khi-négyzet próbával vizsgáltuk. Mivel az eredmények a többszörös tesztelés korrekciója előtt sem voltak statisztikailag szignifikánsak, további korrekciót nem alkalmaztunk.

Az expressziós szinteket eredetileg kategóriás skálán definiáltuk (nincs / enyhe diffúz plazmafestődés / közepes plazmafestődés domináns góccal / erős diffúz plazmafestődés), de rangsorolás alapján szemikvantitatív numerikus értékekké (pl. 0/1/2/3)

konvertálhatók voltak. Ez a konverzió lehetővé tette a különböző expressziós szintek közötti kapcsolatok újraértékelését Pearson-korrelációval, valamint az expressziós szintek és kategóriás változók kapcsolatának vizsgálatát páronkénti t-próbával, Bonferroni-korrekciónak mellett. Emellett az expressziós szintek összehasonlításakor egy egyszerűbb kategorizálást is alkalmaztunk („nincs” kontra „bármilyen”), amelyhez Fisher-féle egzakt próbát használtunk annak meghatározására, hogy a különböző expressziós típusok függetlenek-e. Bizonyos elemzésekhez a daganatszövet mintákat önálló egységként kezeltük, akkor is, ha ugyanattól a betegtől származtak. Minden beteg esetében összehasonlítottuk a tumorból és a szomszédos nem daganatos területről származó mintapárokat a mutációs státusz és az expressziós szintek feltérképezésére.

A három tumorhelyről származó mintákat ugyanazzal a normál mintával vetettük össze. A különböző betegcsoportok túlélési görbéit Kaplan–Meier módszerrel becsültük, a csoportok közötti különbségeket log-rank próbával elemeztük. Az teljes túlélést (OS) a műtéti beavatkozástól az utolsó elérhető követésig vagy bármely okból bekövetkezett haláláig eltelt hónapok száma alapján határoztuk meg. Valamennyi statisztikai elemzéshez az R 4.4.1 verzióját használtuk, és a 0,05 alatti p-értéket tekintettük statisztikailag szignifikánsnak.

3.2. LNEN tanulmány

A második LNEN-vizsgálatban négy közép-európai központ vett részt: az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet (Budapest, Magyarország), az Országos Onkológiai Intézet (Budapest, Magyarország), a Grazi Orvostudományi Egyetem (Ausztria) és az Olomouci Palacky Egyetem (Csehország). Összesen 141, LNEN miatt 1997 és 2021 között sebészi reszekción átesett beteget vizsgáltunk. Az LNEN altípusok szerinti megoszlás a következő volt: 66 betegnél SCLC, 49 betegnél LCNEC, 26 betegnél pedig AC fordult elő. A minták feldolgozásához kizárólag teljes szövettani metszeteket használtunk, hogy elkerüljük az intratumorális heterogenitásból eredő torzítást. A szövetmintákat négy TIM-marker expressziójára elemeztük: T-sejt immunglobulin és mucin domain 3 (TIM3), V-domain immunglobulin T-sejt-aktivációt gátló fehérje (VISTA), glükokortikoid-indukált tumor nekrosis faktor receptor (GITR) és a tumor nekrosis faktor receptor szupercsalád 4-es tagja (OX40L). A minták korlátozott mennyisége miatt SCLC esetekben a VISTA expresszióját csak 21 mintában mértük. Az 15 évnél régebbi SCLC FFPE-blokkok minőségének és megbízhatóságának ellenőrzésére a mintákat a diagnosztikában rutinszerűen alkalmazott CD56 és Ki-67 ellenanyagokkal festettük meg.

Az immuninfiltráció mértékét a CD3 expresszió vizsgálatával értékeltük. Az immunhisztokémiai festéseket a javasolt protokoll szerint, a Ventana BenchMark Ultra IHC/ISH rendszerrel végeztük. Az expressziós szinteket a Liquid DAB és Substrate Chromogen rendszerrel tettük láthatóvá, a metszeteket ezt követően hematoxilinnel ellenfestettük. A festési protokoll megbízhatóságának biztosítása érdekében humán tonsillát használtunk pozitív szöveti kontrollként. Minden metszetet digitálisan beszkeneltünk, majd a CaseViewer 2.4 szoftver segítségével alaposan megvizsgáltunk és értékeltünk. A biomarkerek pontos kiértékelésének érdekében a markerek expresszióját legalább 20 véletlenszerűen kiválasztott tumorterületen két patológus értékelte; 20%-ot meghaladó eltérés esetén egy harmadik szakértőt is bevontunk. A daganatsejteket az immunsejtektől elkülönítve értékeltük. A pozitívan festődő daganat- és immunsejtek arányát a teljes sejtszámhoz viszonyítva kézzel számszerűsítettük, mivel a szoftveralapú kiértékelések megbízhatóságát még rutinszerűen alkalmazott ellenanyagok esetén is kétségesnek ítéltük.

Valamennyi statisztikai elemzést az R 4.2.1 verziójával (R Foundation for Statistical Computing, Bécs, Ausztria) végeztük. A hisztológiai altípusok és a klinikopatológiai jellemzők közötti összefüggéseket kategórikus és folytonos változók esetében Fisher-egzakt próbával, illetve Kruskal–Wallis próbával

vizsgáltuk. A többszörös összehasonlítások korrekciójára Bonferroni-módszert alkalmaztunk. A markerek expressziós szintjeit és a klinikopatológiai paramétereket Wilcoxon-féle előjeles rangpróbával hasonlítottuk össze, szintén Bonferroni-korrekció mellett. Az expressziós szintek alapján a minták hierarchikus klaszterezését a Complex Heatmap R csomag (2.10.0 verzió) segítségével végeztük, a távolságmátrixot Manhattan-távolság alapján számítva, a dendrogramokat pedig ward.D klaszterezési módszerrel készítettük. Az eredmények statisztikai elemzése során Pearson-féle korrelációs együtthatókat (R) számoltunk az expressziós szintek között, és a p-értékek többszörös összehasonlítását Bonferroni-módszerrel korrigáltuk.

Az LNEN altípusokat megkülönböztető és prognosztikai értékű kulcsmarkerek azonosítására főkomponens-analízist (PCA) végeztünk, az expressziót „alacsony” (medián vagy az alatti) és „magas” (medián feletti) csoportokra osztva, majd univariáns Kaplan–Meier és multivariáns Cox regressziós elemzésekkel értékeltük a markerek hatását az össz túlélésre.

4. Eredmények

4.1. KRAS tanulmány

A tumormagok patológiai értékelése alapján az esetek 71%-ában egyetlen domináns morfológiai komponens volt megfigyelhető. A minták 47%-a acinaris, 26%-a solid, 22%-a lepidicus és 5%-a papillaris szerkezetet mutatott. A KRAS G12C, G12D és G12V bizonyultak a leggyakoribb mutációknak: a betegek 33%-ánál, 25%-ánál és 24%-ánál, valamint a minták 38%-ánál, 23%-ánál és 24%-ánál fordultak elő. Fontos megjegyezni, hogy bár a KRAS-mutációs mintázat többnyire homogén volt az azonos tumorból származó különböző TMA-minták között, 19 esetben a domináns mutációs altípus eltért a különböző mintákban. Ezenkívül 14 LADC mintában teljesen hiányoztak a KRAS-mutációk, annak ellenére, hogy a KRAS-mutáns LADC kezdeti diagnózisát közvetlen szekvenálással állították fel.

A KRAS mutációs státusz nem mutatott statisztikailag szignifikáns összefüggést a morfológiai növekedési mintázatokkal. KRAS G12A mutáció hiányzott a lepidicus LADC-kben, míg a mikropapillaris LADC-mintákban nem fordult elő vad típusú KRAS gén vagy többszörös („multi-hit”) KRAS-eltérés. Továbbá a mucin szekréció értékelése során azt vettük észre, hogy a tumorok 33,3%-a egyáltalán nem expresszál mucint. Intracelluláris mucintermelés az esetek 11,5%-ában,

extracelluláris és vegyes mucintermelés pedig a vizsgált LADC-k 43, %-ában, illetve 11,5%-ában volt megfigyelhető.

A KRAS vad típusú vagy mutációsan heterogén tumorokban a teljes túlélés tendenciája jobb volt, bár a különbségek nem érték el a statisztikai szignifikanciát. Az NLRP3 előre meghatározott expressziós alcsoportjai szerint történő kategorizálás nem mutatott kapcsolatot a vizsgált LADC-k morfológiai növekedési mintázatával. Ugyanakkor, amikor az NLRP3-expressziót félig kvantitatív skálán értékeltük, a solid LADC-k szignifikánsan magasabb NLRP3-szintet mutattak az acinaris mintákhoz képest ($p = 0,001$). Bár a PD-L1-csoport nem mutatott összefüggést a tumor morfológiájával, folyamatos skálán vizsgálva a PD-L1-expresszió szignifikánsan magasabb volt a solid morfológiájú tumormagokban, mint az acinaris (átlag: 14,6% vs. 4,4%, t-próba korrigált $p = 0,007$) vagy lepidicus (átlag: 14,6% vs. 1,6%, t-próba korrigált $p = 0,002$) növekedésűekben. Gyenge, de szignifikáns pozitív korreláció volt kimutatható az NLRP3 és a CD3 expresszió között, az NLRP3 pozitív tumorok nagyobb T-sejt infiltrációt mutattak. Hasonlóan, a CD163-makrofágsűrűség is magasabb volt NLRP3 pozitív tumorokban, ami az NLRP3 és az immunsejtek jelenléte közötti összefüggést jelzi. KRAS-mutációkat a nem daganatos tüdőszövetek 24,1%-ában is kimutattunk, némelyikben azonos G12D altípust találtunk, mint a párosított tumormintákban, sőt előfordult, hogy mutációt

találtunk KRAS vad típusú daganat mellett. Az NLRP3 expresszió ritka volt a nem daganatos szövetekben, és nem mutatott egyértelmű összefüggést a tumor NLRP3 szintjével. A CD3 és CD163 expresszió szintje a tumoros és a szomszédos normál szövetekben némi hasonlóságot mutatott, azonban gyenge, de szignifikáns pozitív korreláció kizárólag a CD163 esetében volt igazolható.

4.2. LLEN tanulmány

LLEN kohorszunkban az SCLC elsősorban aktív dohányosokban, centrális lokalizációval, míg az LCNEC inkább perifériás elhelyezkedéssel fordult elő; az AC ezzel szemben főként soha nem dohányzókban jelent meg, ami a túlélés szempontjából is releváns, eltérő klinikopatológiai mintázatokra utal.

Számos klinikopatológiai tényező szignifikánsan befolyásolta a túlélést, és bár az immunterápiás markerek (OX40L, GITR, TIM3) kifejeződésében jellegzetes eltérések mutatkoztak az LLEN altípusok között, a markerek alapján végzett hierarchikus klaszterezés nem követte a hisztológiai besorolást. A tumorsejtek elemzése kimutatta, hogy a 2-es malignitási fokozatú LLEN-ekben magasabb volt a GITR- és TIM3-expresszió, mint a 3-as malignitási fokozatú tumorokban,

továbbá a GITR-szint magasabb volt soha nem dohányzóknál, mint aktuális dohányosokban, ami feltehetően az egyéni dohányzási szokásokkal függ össze.

Az LNEN altípusok immunológiai környezetének jobb megértése érdekében megvizsgáltuk a CD3 expressziót, és azt találtuk, hogy az immunsejt beszűrődés szignifikánsan alacsonyabb volt AC-kban, mint LCNEC- és SCLC-tumorokban, sőt a legalacsonyabb a centrális elhelyezkedésű vagy nem nekrotikus daganatokban. Bár az AC-kban az immunsejtek VISTA- és GITR-expressziója csökkent, az SCLC-kben pedig alacsonyabb volt a TIM3-szint, kizárólag az immunsejt-markerek alapján végzett klaszterezés nem tudta elkülöníteni az LNEN altípusokat.

Szignifikáns pozitív korrelációt találtunk a tumor- és immunsejtek OX40L-, TIM3- és GITR-expressziói között, ami ezen immunterápiás markerek összehangolt szabályozására utal a tumor mikro környezetében. Nem volt szignifikáns összefüggés a CD3 expresszió és a VISTA, OX40L, GITR vagy TIM3 szintje között, bár pozitív tendencia megfigyelhető volt az immunsejtek GITR- és VISTA-expressziója között.

A főkomponens-analízis kimutatta, hogy míg az első főkomponens (PC1) nem választotta el az LNEN altípusokat, a második és harmadik főkomponens (PC2 és PC3) hatékonyan elkülönítette az AC-kat az LCNEC- és SCLC-daganatoktól a

tumor- és immunsejt-markerek expressziója alapján. Az AC-k magas TIM3- és GITR-expressziót mutattak a tumorsejtekben, de alacsony GITR-szintet az immunsejtekben, míg az SCLC-kre magas GITR- és alacsony TIM3-expresszió volt jellemző az immunsejtekben, az LCNEC pedig magas GITR- és TIM3-szinteket mutatott az immunsejtekben.

A betegeket minden immunmarker esetében alacsony és magas expressziós csoportokra osztottuk, és megállapítottuk, hogy az immunsejtek magas TIM3-expressziója szignifikánsan jobb teljes túléléssel társult, míg az alacsony GITR-expresszió hasonló tendenciát mutatott. A multivariáns elemzés a cukorbetegséget, a tumor malignitási fokozatát és a hisztológiai altípust azonosította független prognosztikai tényezőként, az immunsejt TIM3 és GITR expresszió pedig határértékű prognosztikai jelentőséggel bírt.

5. Következtetések

Tanulmányunk jelentős különbségeket tárt fel a tüdő adenokarcinóma (LADC) altípusainak klinikai viselkedésében, és a KRAS G12C bizonyult a leggyakoribb mutációnak. Számos esetben ugyanazon daganat különböző régiói eltérő mutációs profilt mutattak, ami jelentős intratumorális heterogenitásra utal. Az emelkedett NLRP3 expresszió fokozott immunaktivitással járt együtt, azonban nem találtunk szignifikáns összefüggést az NLRP3 szintje és a KRAS variánsok között. Eredményeink arra utalnak, hogy az NLRP3 inflammaszóma célzása új terápiás megközelítést jelenthet LADC esetén.

Második tanulmányunk az LNEN-ek immunfenotípus szerinti variabilitásra összpontosított. A VISTA, OX40L, GITR és TIM3 expressziójának vizsgálatával jellegzetes immunmarker mintázatokat azonosítottunk az LNEN altípusok között. A TIM3 magas expressziót mutatott AC-ben, míg a GITR elsősorban SCLC-ben és LCNEC-ben volt domináns. Az immunsejt-infiltrációs mintázatok is változatosak voltak, az AC-ben alacsonyabb immunmarker-szintek egy inkább immunszuppresszív mikrokörnyezetre utaltak. Fontos megfigyelés, hogy a TIM3-expresszió jobb túléléssel korrelált, ami kiemeli prognosztikai marker szerepét. Eredményeink alátámasztják a TIM3-at, a GITR-t és a VISTA-t célzó, altípus

specifikus immunterápiás stratégiák kidolgozásának szükségességét.

6. A jelölt publikációinak jegyzéke

Összesített impakt faktor: 28,854 (8,6 + 20,254)

Jelen doktori értekezés alapjául szolgáló közlemények listája

1. **K. Torok**, B. Ferencz, K. Boettiger, M. D. Pozonec, O. Pipek, J. Bogos, A. Lantos, Z. Hegedus, K. Schelch, P. Radeczky, K. Bogos, V. Teglas, E. Megyesfalvi, A. Ferenczy, F. Renyi-Vamos, C. Aigner, Z. Megyesfalvi, B. Dome, and J. Fillinger, “Impact of KRAS mutation subtypes on morphological heterogeneity and immune landscape in surgically treated lung adenocarcinoma,” Translational Lung Cancer, vol. 14, no. 6, pp. 1914–1928, 2025. **IF: 3,5**
2. **Ferencz B**, Török K, Pipek O, Fillinger J, Csende K, Lantos A, Čserneková R, Mitták M, Škarda J, Delongová P, Megyesfalvi E, Schelch K, Lang C, Solta A, Boettiger K, Brcic L, Lindenmann J, Rényi-Vámos F, Aigner C, Berta J, Megyesfalvi Z & Döme B. Expression patterns

of novel immunotherapy targets in the intermediate and high-grade lung neuroendocrine neoplasms *Cancer Immunology, Immunotherapy* 2024 May 2;73(6):114. doi: 10.1007/s00262-024-03704-7. **IF: 5.1**

Egyéb közlemények

2025.

1. Csaba M, Ghimesy ÁK, Radeczky P, Megyesfalvi Z, Kocsis Á, Agócs L, Döme B, Fehér C, **Török K**, Mészáros L, Bogyó L, Gieszer B, Csende K, Nagy D, Tihanyi H, Tarsoly G, Lality S, Hartyánszky KI, Kass J, Vágvyölggyi A, Lungu V, Szegedi R, Yu E, Gyenge B, Afari D, Köllő A, Madurka I, Rényi- Vámos F. Három intézet összefogása a központi régió magas színvonalú mellkassebészeti ellátásának érdekében [The cooperation between three institutions in favor of high-standard thoracic surgical care in the central region of Hungary]. Orv Hetil. 2025 Feb 9;166(6):203-209. Hungarian. doi: 10.1556/650.2025.33240. PMID: 39923214. **IF: 0,9**

2024.

2. Ghimesy Á, Radeczky P, **Török K**, Bogyó L, Csende K, Mészáros L, Gieszer B, Tihanyi H, Tarsoly G, Csaba M, Lality S, Hartyánszky KI, Kocsis Á, Madurka I, Agócs L, Rényi-Vámos F. Robotasszisztált műtétek helye a mellkassebészetben. Saját tapasztalatok [Robot-

assisted thoracic surgery. Our first experiences].
Magyar Onkológia 2024 Sep 19;68(3):223-228.
Hungarian. Epub 2024 Jul 30. PMID: 39299688.

IF: 0

3. Bogyó LZ, **Török K**, Illés Z, Szilvási A, Székely B, Bohács A, Pipek O, Madurka I, Megyesfalvi Z, Rényi-Vámos F, Döme B, Bogos K, Gieszer B, Bakos E. Pseudomonas aeruginosa infection correlates with high MFI donor-specific antibody development following lung transplantation with consequential graft loss and shortened CLAD-free survival. Respir Res. 2024 Jul 1;25(1):262. doi: 10.1186/s12931-024-02868-1. PMID: 38951782; PMCID: PMC11218249. **IF: 5,0**

4. Á. Ghimessy, P. Radeczky, Á. Kocsis, L. Agócs, **K. Török**, K. Csende, H. Tihanyi, G. Tarsoly, M. Csaba, S. Lality, I. K. Hartyánszky, and F. Rényi-Vámos, “Robotasszisztált műtétek helye a mellkassebészetben,” Magyar Sebészet, vol. 77, no. 4, pp. 118–118, 2024. **IF: 0**

2023.

5. Abidi Y, Kovats Z, Bohacs A, Fekete M, Naas S, Madurka I, **Torok K**, Bogyo L, Varga JT. Lung Transplant Rehabilitation-A Review. Life (Basel). 2023 Feb 11;13(2):506. doi: 10.3390/life13020506. PMID: 36836863; PMCID: PMC9962622. **IF: 3,2**
6. Á. Ghimessy, Á. Gellért, B. Ferencz, K. Csende, H. Tihanyi, G. Tarsoly, M. Csaba, S. Lality, B. Gieszer, L. Bogyó, **K. Török**, P. Radeczky, S. Radványi, Á. Kocsis, L. Agócs, K. Bogos, J. Fillinger, S. Török, A. Tisza, M. Rezeli, J. Elek, I. Madurka, A. Slama, Z. Megyesfalvi, B. Döme, and F. Rényi-Vámos, “A tüdőszövet reakciójának vizsgálata inhalatív és perfundált ágensekre izolált tüdőperfúziós kísérleti modellben,” Magyar Onkológia, vol. 67, no. 1. szuppl., pp. 27–28, 2023. **IF: 0**
7. I. E. Madurka, J. Mocsonaki, F. Zelenai, A. Sólyom, P. Juhász, K. Kormosói-Tóth, Á. Both, T. Bartók, P. Koltai, P. Radeczky, L. Agócs, Á. Kocsis, **K. Török**, Á. Ghimessy, and F. Rényi-Vámos,

“Aneszteziológia és intenzív terápia a komprehenzív onkológiai ellátásban,” Magyar Onkológia, vol. 67, no. 1. szuppl., pp. 42–42, 2023. **IF: 0**

8. P. Radeczky, Á. Ghimessy, M. Csaba, S. Lality, G. Tarsoly, H. Tihanyi, K. Csende, B. Gieszer, L. Bogyó, **K. Török**, L. Mészáros, Á. Gellért, B. Ferencz, Z. Megyesfalvi, B. Döme, Á. Kocsis, L. Agócs, and F. Rényi-Vámos, “A Covid-19-pandémia hatása a korai stádiumú tüdődaganatos betegek műtétig eltelt kivizsgálási időtartamára,” Magyar Onkológia, vol. 67, no. 1. szuppl., pp. 51–51, 2023. **IF: 0**

9. I. Szabo, Á. Ghimessy, J. Andi, **K. Török**, J. Fillinger, J. Szőke, L. Báthory-Fülöp, P. Radeczky, L. Agócs, R. Turóczy-Kirizs, A. Kerpel-Fronius, L. Szalontai, A. Benczúr, C. Kerepesi, B. Németh, B. Tóth, A. Alijanpourotaghsara, D. Strelnikov, A. Vessal, M. Gődény, F. Rényi-Vámos, A. Tarnoki, and D. Tarnoki, “Radiogenomic analysis of NSCLC,” Archives of the Hungarian Medical

Association of America vol. 29, no. 1, pp. 7–7, 2023.

IF:0

10. **K. Török**, A. Lantos, O. Pipek, K. Bogos, Á. Kocsis, L. Agócs, F. Rényi-Vámos, Z. Megyesfalvi, B. Döme, and J. Fillinger, “Immunfenotípus meghatározása tüdő-adenokarcinómában a KRAS-mutációs státusz függvényében,” *Magyar Onkológia*, vol. 67, no. 1. szuppl., pp. 59–60, 2023.

IF: 0

2022.

11. Lang C, Egger F, Alireza Hoda M, Saeed Querner A, Ferencz B, Lungu V, Szegedi R, Bogyo L, **Torok K**, Oberndorfer F, Klikovits T, Schwendenwein A, Boettiger K, Renyi-Vamos F, Hoetzenecker K, Schelch K, Megyesfalvi Z, Dome B. Lymphocyte-to-monocyte ratio is an independent prognostic factor in surgically treated small cell lung cancer: An international multicenter analysis. *Lung Cancer*. 2022 Jul;169:40-46. doi: 10.1016/j.lungcan.2022.05.010. Epub 2022 May 18. PMID: 35643059. **IF: 5.3**

12. F. Egger, Z. Megyesfalvi, M. A. Hoda, A. S. Querner, B. Ferencz, V. Lungu, R. Szegedi, L. Bogyo, **K. Torok**, F. Oberndorfer, T. Klikovits, A. Schwendenwein, K. Boettiger, F. Renyi-Vamos, K. Hoetzenecker, K. Schelch, B. Doeme, and C. Lang, “Validation of lymphocyte-to-monocyte ratio as an independent prognostic factor in surgically treated small cell lung cancer: an international multicenter analysis,” *Wiener Klinische Wochenschrift: Middle European Journal of Medicine*, vol. 134, no. 19–20, pp. 742–743, 2022. **IF: 0**
13. J. Kas, L. Bogyó, C. Fehér, Á. Ghimessy, B. Gieszer, L. Karskó, L. Kecskés, V. Lungu, L. Mészáros, Á. Pataki, P. Radetzky, R. Szegedi, B. Tallósy, K. Török, A. Vágvölgyi, J. Fillinger, T. Harkó, I. Soltész, E. Tóth, C. Rózsa, J. Elek, E. Ganovszky, L. Agócs, F. Rényi-Vámos, and Á. Kocsis, “Az unilateralis videoasszisztált torakoszkópos thymomaeltávolítás javallata, korai és középtávú eredményei,” *Magyar Sebészet*, vol. 75, no. 2, pp. 79–95, 2022. **IF: 0**

2021.

14. L. Agócs, Á. Kocsis, P. Radeczky, Á. Ghimessy, B. Gieszer, **K. Török**, L. Bogyó, L. Mészáros, B. Tallósy, K. Csende, H. Tihanyi, G. Tarsoly, B. Ferencz, Z. Megyesfalvi, B. Döme, and F. Rényi-Vámos, “VATS és nyílt torakotómia hatásai a posztoperatív szakra és a túlélésre,” ,” Magyar Onkológia, vol. 65, no. Suppl.1, pp. 7–7, 2021.

IF: 0

2020.

15. Kas J, Bogyó L, Farkas A, Fehér C, Ghimessy Á, Gieszer B, Karskó L, Kecskés L, Lungu V, Mészáros L, Molnár M, Németh P, Pataki Á, Radeczky P, Szegedi R, Tallósy B, Török K, Vágvölgyi A, Rózsa C, **Török K**, Komoly S, Elek J, Fillinger J, Agócs L, Rényi-Vámos F, Kocsis Á. Jobb oldali videoasszisztált thoracoscopos thymectomy a thymoma nélküli, felnőttkori myasthenia gravis sebészi kezelésében [Application of video-assisted thoracoscopy in the surgical treatment of myasthenia gravis in adults without thymoma]. Magyar Sebészet,

2020 Dec 12;73(4):125-139. Hungarian. doi:
10.1556/1046.73.2020.4.1. PMID: 33310915. **IF: 0**

2019.

16. Gieszer B, Radeczky P, Farkas A, Csende K, Mészáros L, **Török K**, Fazekas L, Bogyó L, Agócs L, Kocsis Á, Varga J, Bartók T, Dancs T, Kormosoi Tóth K, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Jaksch P, Ghimessy ÁK. Lung Transplant Patients on Kilimanjaro. Transplant Proc. 2019 May;51(4):1258-1262. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.004. PMID: 31101210. **IF: 0,784**
17. Ghimessy ÁK, Farkas A, Gieszer B, Radeczky P, Csende K, Mészáros L, **Török K**, Fazekas L, Agócs L, Kocsis Á, Bartók T, Dancs T, Tóth KK, Schönauer N, Madurka I, Elek J, Döme B, Rényi-Vámos F, Lang G, Taghavi S, Hötzenecker K, Klepetko W, Bogyó L. Donation After Cardiac Death, a Possibility to Expand the Donor Pool: Review and the Hungarian Experience. Transplant Proc. 2019 May;51(4):1276-1280. doi:

10.1016/j.transproceed.2019.04.003.

PMID:

31101213. **IF: 0,784**

18. Gieszer B, Ghimessy Á, Radeczky P, Farkas A, Csende K, Bogyó L, Fazekas L, Kovács N, Madurka I, Kocsis Á, Agócs L, **Török K**, Bartók T, Dancs T, Schönauer N, Tóth K, Eszes N, Bohács A, Czebe K, Csiszér E, Mihály S, Kovács L, Müller V, Elek J, Rényi-Vámos F, Lang G. First 3 Years of the Hungarian Lung Transplantation Program. Transplant Proc. 2019 May;51(4):1254-1257. doi: 10.1016/j.transproceed.2019.04.015. PMID: 31101209. **IF: 0,784**

19. A. Bohács, N. Eszes, Z. Kovács, E. Csiszér, K. Vincze, Z. Lázár, A. Nagy, A. Kis, K. Csernus, B. Gieszer, P. Radeczky, Á. Ghimessy, A. Farkas, K. Csende, L. Bogyó, L. Fazekas, N. Kovács, I. Madurka, Á. Kocsis, **K. Török**, T. Bartók, T. Dancs, N. Schönauer, K. Tóth, L. Kovács, G. Muraközy, J. Elek, G. Lang, F. Rényi-Vámos, and V. Müller, “Tüdőtranszplantáció: fókuszban a betegek

utógondozása,” Orvostovábbképző Szemle, vol. 26, no. 7–8, pp. 25–30, 2019. **IF:0**

20. L. Fazekas, Á. Ghimessy, B. Gieszer, P. Radeczky, L. Mészáros, **K. Török**, L. Bogyó, I. Hartyánszky, M. Pólos, L. Daróczi, L. Agócs, Á. Kocsis, T. Bartók, T. Dancs, K. K. Tóth, N. Schönauer, I. Madurka, J. Elek, B. Döme, F. Rényi-Vámos, G. Lang, and A. Farkas, “Lung Transplantation in Hungary From Cardiac Surgeons’ Perspective,” Transplantation Proceedings, vol. 51, no. 4, pp. 1263–1267, 2019.

IF: 0,784

21. P. Radeczky, Á. K. Ghimessy, A. Farkas, K. Csende, L. Mészáros, **K. Török**, L. Fazekas, L. Agócs, Á. Kocsis, T. Bartók, T. Dancs, K. K. Tóth, N. Schönauer, L. Bogyó, A. Bohács, I. Madurka, J. Elek, B. Döme, F. Rényi-Vámos, G. Lang, and B. Gieszer, “Antibody-Mediated Rejection in a Multiple Lung Transplant Patient: A Case Report,” Transplantation Proceedings, vol. 51, no. 4, pp. 1296–1298, 2019. **IF: 0,784**

2018.

22. Gieszer B, Radeczky P, Ghimessy Á, Farkas A, Csende K, Bogyó L, Fazekas L, Kovács N, Madurka I, Kocsis Á, Agócs L, **Török K**, Bartók T, Dancs T, Schönauer N, Tóth K, Szabó J, Eszes N, Bohács A, Czebe K, Csiszér E, Mihály S, Kovács L, Müller V, Elek J, Rényi-Vámos F, Lang G. A magyar tüdőtranszplantációs program indulása és első eredményei [The start of the Hungarian lung transplantation program and the first results]. Orvosi Hetilap, 2018 Nov;159(46):1859-1868. Hungarian. doi: 10.1556/650.2018.31300. PMID: 30450935. **IF: 0,564**

23. Farkas A, Kocsis Á, Andi J, Sinkovics I, Agócs L, Mészáros L, **Török K**, Bogyó L, Radecky P, Ghimessy Á, Gieszer B, Lang G, Rényi-Vámos F. Nem tapintható tüdőgócok drót- és izotópjelölés segítségével történő minimálinvazív műtéti eltávolítása [Minimally invasive resection of nonpalpable pulmonary nodules after wire- and isotope-guided localization]. Orvosi Hetilap, 2018 Aug;159(34):1399-1404. Hungarian. doi:

10.1556/650.2018.31148. PMID: 30122061. **IF: 0,564**

24. B. Gieszer, L. Agócs, P. Radeczky, A. Farkas, Á. Ghimessy, K. Csende, L. Bogyó, L. Mészáros, **K. Török**, L. Fazekas, Á. Kocsis, J. Moldvay, B. Döme, G. Lang, and F. Rényi-Vámos, “A micropapillaris tüdő adenocarcinoma klinikopatológiája,” *Medicina Thoracalis Budapest*, vol. 71, no. 3, pp. 166–167, 2018. **IF: 0**

2017.

25. F. Renyi-Vamos, P. Radeczky, B. Gieszer, A. Ghimessy, K. Czebe, **K. Torok**, B. Dome, J. Elek, W. Klepetko, G. Lang, and I. Madurka, “Launching the Hungarian Lung Transplantation Program,” *Transplantation Proceedings*, vol. 49, no. 7, pp. 1535–1537, 2017. **IF: 0,806**

26. G. Zoltán, A. Németh, I. Flóris, and **K. Török**, “Instabil mellkas sérülés halasztott stabilizálása : esetbemutató,” *Magyar Traumatológia Ortopédia*

Kézsebészet Plasztikai Sebészet, vol. 60, no. 3–4, pp. 121–127, 2017. **IF: 0**

2016.

27. A. Ghimessy, A. Kelemen, **K. Torok**, M. Gyugos, and B. Dome, “213P: Epithelial tumors of the thymus: Prognostic factors and multidisciplinary treatment,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 11, no. 4 Suppl, pp. S149–S149, 2016. **IF: 0**
28. B. Gieszer, **K. Török**, P. Radeczky, A. Farkas, Á. Ghimessy, L. Mészáros, L. Bogyó, R. Filkorn, A. Benedek, Á. Kocsis, B. Döme, G. Lang, F. Rényi-Vámos, and L. Agócs, “Primer idiopathiás chylopericardium,” *Medicina Thoracalis Budapest*, vol. 69, no. 2, pp. 100–102, 2016. **IF: 0**

2015.

29. O. S. Bata, R. Csernus, **K. Török**, L. Agócs, K. Petri, and M. Gődény, “Mellkassebészeti beavatkozásokat követő posztoperatív eltérések radiológiai

vizsgálata,” Magyar Onkológia, vol. 59, no. Suppl. 1., pp. 7–7, 2015. **IF: 0**

30. A. Farkas, P. Radeczky, B. Gieszer, Á. Ghimessy, L. Bogyó, L. Mészáros, **K. Török**, Á. Kocsis, G. Lang, F. Rényi-Vámos, and L. Agócs, “Mellkasi daganat képében jelentkező actinomycosis,” Magyar Onkológia, vol. 59, no. Suppl. 1., pp. 14–14, 2015. **IF: 0**

31. Á. K. Ghimessy, K. Ágnes, B. Gieszer, A. Farkas, P. Radeczky, **K. Török**, L. Mészáros, L. Bogyó, M. Gyugos, J. Filinger, E. Tóth, T. Glasz, P. Vadász, M. Bernhard, Á. Kocsis, L. Agócs, F. Rényi-Vámos, G. Lang, and B. Döme, “A thymus epithelialis daganatai: prognosztikai faktorok és multidiszciplináris kezelés,” Magyar Onkológia, vol. 59, no. 1. szupplementum, pp. 18–18, 2015. **IF: 0**

32. B. Gieszer, A. Farkas, P. Ónody, I. Hartyánszky, P. Radeczky, Á. Ghimessy, **K. Török**, L. Mészáros, L. Bogyó, Á. Kocsis, B. Döme, G. Lang, L. Agócs, and

F. Rényi-Vámos, “Akut koronáriszindróma, avagy életveszélyes schwannoma Esettanulmány,” Magyar Onkológia, vol. 59, no. 1. szupplementum, pp. 18–19, 2015. **IF: 0**

33. L. Mészáros, L. Agócs, Á. Kocsis, **K. Török**, L. Bogyó, A. Farkas, B. Gieszer, P. Radeczky, Á. Ghimessy, B. Döme, F. Rényi-Vámos, and G. Lang, “Diódapumpált Nd:YAG (1318 nm) lézer használatával szerzett tapasztalataink bemutatása a tüdőáttétek eltávolításánál,” Magyar Onkológia, vol. 59, no. 1. szupplementum, pp. 45–46, 2015.
IF: 0

34. **K. Török**, L. Agócs, Á. Kocsis, G. Lang, L. Mészáros, L. Bogyó, A. Farkas, B. Gieszer, P. Radeczky, Á. Ghimessy, and F. Rényi-Vámos, “Paradigmaváltás a tüdőrák sebészi kezelésében: VATS,” Magyar Onkológia, vol. 59, no. Suppl. 1., pp. 73–73, 2015. **IF: 0**

2013.

35. Sávolt A, Musonda P, Mátrai Z, Polgár C, Rényi-Vámos F, Rubovszky G, Kovács E, Sinkovics I, Udvarhelyi N, **Török K**, Kásler M, Péley G. Az axilla optimális kezelése pozitív őrszemnyirokcsomó esetén korai invazív emlőrákban. Az OTOASOR vizsgálat előzetes eredményei [Optimal treatment of the axilla after positive sentinel lymph node biopsy in early invasive breast cancer. Early results of the OTOASOR trial]. Orvosi Hetilap 2013 Dec 8;154(49):1934-42. Hungarian. doi: 10.1556/OH.2013.29765. PMID: 24292111. **IF: 0**
36. A. Farkas, L. Agócs, Á. Kocsis, S. Kostic, **K. Török**, and F. Rényi-Vámos, “Masszív haemoptoe differenciáldiagnosztikája, ellátásának problémaköre konkrét eseten bemutatva,” Magyar Sebészet, vol. 66, no. 4, pp. 218–218, 2013. **IF: 0**

2012.

37. Kocsis A, Agócs L, Kostic S, **Török K**, Molnár M, Lévay B, Tóth F, Vadász P, Rényi-Vámos F. Egyedi műtéti megoldás fiatal férfi betegen

manubriumresectio után Grade II chondrosarcomában [A unique reconstructive technique in a young patient after manubrial resection in grade II chondrosarcoma]. Magyar Sebészet, 2012 Dec;65(6):430-2. Hungarian. doi: 10.1556/MaSeb.65.2012.6.7. PMID: 23229036.

IF: 0

38. Kocsis A, Agócs L, Kostic S, Lévy B, **Török K**, Rényi-Vámos F. Bilateralis endoscopos thoracalis sympathectomia (ETS) palmaris és axillaris hyperhydrosis esetén - 22 eset összefoglalása. Egynapos sebészeti lehetőség a mellkassebészetben? [Bilateral thoracoscopic sympathectomy in treatment of palmar and axillary hyperhydrosis - a summary of 22 cases. A role for one day surgery in thoracic surgery?]. Magyar Sebészet, 2012 Oct;65(5):380-2. Hungarian. doi: 10.1556/MaSeb.65.2012.5.8. PMID: 23086824. **IF: 0**

2006.

39. **Török K**, Péley G, Mátrai Z, Bidlek M, Szabó E, Sinkovics I, Polgár C, Farkas E, Orosz Z, Köves I.

Az orszemnyirokcsomó-biopszia jelentősége nem invazív duktális emlórákban [The role of sentinel lymph node biopsy in breast cancer non-invasive-duct]. Magyar Sebészet, 2006 Jun;59(3):173-8. Hungarian. PMID: 16937792. **IF: 0**

40. Péley G, **Török K**, Farkas E, Mátrai Z, Horváth Z, Sinkovics I, Hitre E, Rényi-Vámos F, Orosz Z, Köves I. Az ôrszemnyirokcsomó-biopszia alkalmazhatósága és jelentôsége neoadjuváns kemoterápia után emlórákban [The feasibility and the role of sentinel lymph node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer]. Magyar Onkológia, 2006;50(1):19-23. Hungarian. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16617379. **IF: 0**

41. Mátrai Z, Péley G, Kovács T, Rényi VF, Szívós E, Szabó E, Vereczkey I, **Török K**, Köves I. Peritonealis carcinomatosist okozó recidív inflammatoricus myofibroblastos sarcoma miatt végzett citoreduktív sebészi beavatkozás és intraoperatív intraperitonealis kemohipertermia. Irodalmi attekintés es esetismertetés [Cytoreductive

surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for peritoneal carcinomatosis caused by recurrent inflammatory myofibroblastic sarcoma: a case report and review of the literature]. Orvosi Hetilap, 2006 Jan 29;147(4):147-58.

Hungarian. PMID: 16515023. **IF: 0**

2003.

42. Dubecz S Jr, Csuka O, **Török K**, Vasas N, Péley G, Doleschal Z, Sulyok Z, Láng I, Köves I. Az emlőtumor csontvelő mikrometasztázisának klinikai jelentősége [Clinical significance of bone marrow micrometastases of breast tumors]. Magyar Sebészet, 2003 Aug;56(3-4):108-12. Hungarian. PMID: 14619093. **IF: 0**