

MTA Doktori Értekezés Tézisei



**A rosszindulatú tüdődaganatok klinikai megközelítése, epidemiológiája és
szűrési hatékonysága Magyarországon**

Dr. Bogos Krisztina

Országos Korányi Pulmonológiai Intézet

Budapest

2026

MTA Doktori Értekezés Tézisei

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés.....	4
2. Célkitűzések	5
3. Módszerek	6
3.1. A tüdőrák incidenciájának és mortalitásának felülvizsgálata Közép-Európában: Magyarország epidemiológiai áttekintése	6
3.2. A tüdőrák túlélési esélyeinek javulása: A 2011-2016 között diagnosztizált magyar betegek 6 éves túlélési trendjei.....	6
3.3. A tüdőrákos betegek elsővonalbeli terápiájához vezető betegút hosszának növekedése: 6 éves országos elemzés Magyarországon	7
3.4. Jelentős változások az előrehaladott tüdőrák túlélésében az elmúlt évtizedben Magyarországon: a modern immunterápia és a COVID-19 járvány hatása	8
3.5. Országos tüdőrákszűrés alacsony dózisú komputertomográfiával: a HUNCHEST szűrőprogram bevezetése és első eredményei	8
3.6. A HUNCHEST-II hozzájárul a tüdőrák korábbi stádiumában történő felismeréséhez: az országos szűrőprogram végső eredményei	9
3.7. A keringő endotél progenitor sejtek (EPC) azonosítása és klinikai jelentősége nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC)	10
3.8. A keringő limfovaszkuláris endotél progenitor sejtek (LVEPC) szerepe kissejtes tüdőrákban (SCLC).....	10
4. Eredmények és következtetések.....	11
4.1. A tüdőrák incidenciájának és mortalitásának felülvizsgálata Közép-Európában: Magyarország epidemiológiai áttekintése	11
4.2. A tüdőrák túlélési esélyeinek javulása: A 2011-2016 között diagnosztizált magyar betegek 6 éves túlélési trendjei.....	12
4.3. A tüdőrákos betegek elsővonalbeli terápiájához vezető betegút hosszának növekedése: 6 éves országos elemzés Magyarországon	13
4.4. Jelentős változások az előrehaladott tüdőrák túlélésében az elmúlt évtizedben Magyarországon: a modern immunterápia és a COVID-19 járvány hatása	14
4.5. Országos tüdőrákszűrés alacsony dózisú komputertomográfiával: a HUNCHEST szűrőprogram bevezetése és első eredményei	16
4.6. A HUNCHEST-II hozzájárul a tüdőrák korábbi stádiumában történő felismeréséhez: az országos szűrőprogram végső eredményei	17
4.7. A keringő endotél progenitor sejtek (EPC) azonosítása és klinikai jelentősége nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC)	18
4.8. A keringő limfovaszkuláris endotél progenitor sejtek (LVEPC) szerepe kissejtes tüdőrákban (SCLC).....	19

5. Köszönetnyilvánítás	20
6. Közlemények.....	21
6.1. Az értekezés alapját képező saját közlemények	21
6.2. További, saját közlemények	22
7. Tudományometriai adatok (MTMT)	26

1. Bevezetés

A tüdőrák napjaink egyik legjelentősebb népegészségügyi kihívása: világszerte az egyik leggyakrabban diagnosztizált daganat, és mindkét nemnél a tumoros megbetegedéshez köthető halálozások vezető oka (az összes daganatos megbetegedéshez kapcsolódó halálozások 18,4%-a). Bár a műtéti technikák, valamint a szisztémás kezelések – különösen a célzott és immunterápiák – az elmúlt években látványos fejlődésen mentek keresztül, a betegség túlélése nemzetközi szinten továbbra is kedvezőtlen. A terápiás siker legfőbb gátja a korai klinikai tünetek hiánya, aminek következtében a páciensek többsége már előrehaladott, metasztatikus stádiumban kerül orvoshoz. Pedig a korai felismerés kulcsfontosságú, hiszen a daganat korai stádiumú felismerése esetén alkalmazott sebészi reszekció és kiegészítő terápiák jelentősen javítják a betegek prognózisát.

Bár a nemzetközi szakirodalom gyakran arról számolt be, hogy Magyarországon a legmagasabb a tüdőrák előfordulási és halálozási aránya, munkacsoportunk vizsgálatát megelőzően hiányoztak a pontos, klinikai adatokon alapuló hazai epidemiológiai elemzések.

Mivel a tüdőrák több áldozatot követel, mint a népegészségügyi szűréssel már lefedett egyéb daganatok összesen, hazánkban is kiemelt jelentőségűvé vált az alacsony dózisú CT-szűrés (LDCT) hatékonyságának vizsgálata a HUNCHEST programok keretében.

Biológiai értelemben a tüdőrák rendkívül heterogén; klinikai lefolyása és terápiás válasza alapján két fő típust különítünk el: a nem kissejtes (NSCLC, 85%) és a kissejtes tüdőrákot (SCLC, 15%). A személyre szabott orvoslás jegyében alapvető fontosságú olyan új, vérből kimutatható prognosztikai faktorok azonosítása, amelyek segítik a daganat klinikai viselkedésének előrejelzését és a terápiás döntéshozatalt.

2. Célkitűzések

- Vizsgáltuk a tüdőrák incidenciáját, prevalenciáját és mortalitását Magyarországon a nyugat-európai országok nemzeti klinikai regisztereihez hasonló módszertan alapján.
- A Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelő (NEAK) adatbázisának retrospektív áttekintése alapján becslést adtunk a magyar tüdőrákos betegek hosszútávú túléléséről.
- Tanulmányoztuk a tüdőrákos betegek betegútjának jellemzőit hazánkban.
- Értékeltek Magyarországon a szisztémás daganatellenes kezelésben (SACT) részesült előrehaladott tüdőrákos betegek túlélési eredményeit az immunterápia jóváhagyása előtt és után, valamint a COVID-19 pandémia hatását a túlélési eredményekre a NEAK adatbázisa alapján.
- A HUNCHEST pilotprogram keretében vizsgáltuk a lakossági tüdőrákszűrés megvalósíthatóságát hazánkban, valamint a szoliter pulmonális nodulusok előfordulását és annak a valószínűségét, hogy tüdőrákot jeleznek.
- Bemutattuk a HUNCHEST-II, Magyarország legnagyobb populációalapú LDCT szűrőprogramjának végleges eredményeit, beleértve a szűrési és diagnosztikai eredményeket, valamint a tüdőrákos esetek jellemzőit.
- Vizsgáltuk, hogy a keringő csontvelő-eredetű endotél progenitor sejtek (EPC) részt vesznek-e az NSCLC progressziójában.
- Tanulmányoztuk a perifériás vérkeringésben található limfovaszkuláris endotél progenitor sejtek (LVEPC-k) lehetséges szerepét az SCLC progressziójában.

3. Módszerek

3.1. A tüdőrák incidenciájának és mortalitásának felülvizsgálata Közép-Európában: Magyarország epidemiológiai áttekintése

Retrospektív, longitudinális vizsgálatunkat a magyar lakosság közel 100%-át lefedő NEAK adatbázisának felhasználásával végeztük el. Elemzésünkbe a 2011 és 2016 között újonnan diagnosztizált, 20 évnél idősebb tüdőrákos betegeket vontuk be. Az esetlegesen félrekódolt esetek kizárása érdekében olyan betegeket válogattunk be, akiknél az BNO C34 kód legalább kétszer fordult elő több mint 30, de 365 napon belül. Továbbá kizártuk azokat a betegeket, akiknek tumoros megbetegedéshez kapcsolható, de a C34-től eltérő BNO-10 kódja volt, valamint akik a C34 első előfordulását megelőző 6 hónapon belül vagy az elkövetkező 12 hónapban a tüdőrák kezelésétől eltérő daganatellenes terápiában részesültek. Az incidencia- és prevalencia-számításokhoz a magyar lakosság méretére vonatkozó adatokat kor és nem szerint a magyar KSH-tól kaptuk. Az újonnan diagnosztizált tüdőrákos betegek és az elhunytak éves adatait nyers számokként, valamint 100 000 főre vonatkoztatott arányszámokként mutattuk be a lakosság adott nem és életkor szerinti csoportjában. A standardizált incidencia és mortalitási arányokat is kiszámítottuk. Az előfordulási és halálozási adatokat a 2013-as Európai Standard Populáció (ESP) és az 1976-os ESP segítségével életkor szerint kiigazítottuk. Lineáris regressziót alkalmaztunk a betegek átlagéletkorának éves változása becslésére, míg Poisson-regressziós modellekkel becsültük meg a nyers incidencia és a mortalitás éves változását. Mivel az adatok nem voltak függetlenek, blokkalapú bootstrap módszert alkalmaztunk a 95%-os konfidencia-intervallumok pontos meghatározásához. Tanulmányoztuk a lakosság körében a dohányzási prevalencia, valamint a tüdőrák előfordulási gyakorisága és halálozása közötti összefüggést is. Statisztikai számításainkat az R szoftver 3.5.2-es verziójával és a vonatkozó boot csomag segítségével végeztük.

3.2. A tüdőrák túlélési esélyeinek javulása: A 2011-2016 között diagnosztizált magyar betegek 6 éves túlélési trendjei

Országos, retrospektív tanulmányunkba, amelyhez a NEAK adatbázisát használtuk fel, 2011 és 2016 között újonnan diagnosztizált, 20 évnél idősebb tüdőrákos betegeket vontuk be. Az új esetek pontos azonosítása érdekében egy kétéves, 2009–2010 közötti bevezető szűrési időszakot alkalmaztunk. A betegeket 2016 végéig vagy haláluk napjáig követtük nyomon.

Mivel a specifikus halálozási okok nem álltak rendelkezésünkre, a teljes túlélést az összesített halálozási adatok alapján határoztuk meg. Az összes betegre és mindkét nemre külön-külön meghatároztuk a diagnózis idején mért átlagos életkort a 2011-2012-es, 2013-2014-es és a 2015-2016-os diagnosztikai időszakokban. A teljes túlélés grafikus ábrázolásához és a túlélési arányok szemléltetéséhez Kaplan–Meier görbéket alkalmaztunk. Cox-regressziós modellel becsültük meg a nem, az életkor és a túlélés közötti összefüggéseket, valamint a 2015 és 2016 között diagnosztizált betegek halálozásának kockázati arányát a 2011 és 2012 között diagnosztizált betegekéhez képest, az életkorral való korrekcióval. Vizsgáltuk továbbá a túlélési esélyeket a rendelkezésre álló patomorfológiai típusok függvényében is, figyelembe véve, hogy a stádiumadatokat az adatbázis nem tartalmazta. Minden statisztikai számítást az R szoftver 3.5.2-es verziójával és a vonatkozó boot csomaggal végeztünk el.

3.3. A tüdőrákos betegek elsővonalbeli terápiájához vezető betegút hosszának növekedése: 6 éves országos elemzés Magyarországon

Retrospektív vizsgálatunkban a NEAK adatbázisát felhasználva elemeztük a 2011 és 2016 között újonnan diagnosztizált tüdőrákos betegek ellátási folyamatait. A betegpopulációt életkor, nem, a tüdőrák szövettana (ahol elérhető volt), az elsővonalbeli kezelés típusa, a vizsgálati évek és főbb magyarországi régiók szerint rétegeztük. A betegút mérföldköveit az első gyanús képalkotó vizsgálat (röntgen, CT vagy MRI), a diagnózis (az első C34 kód) és az elsővonalbeli terápia megkezdésének dátumai alapján határoztuk meg. Három betegcsoportot (A, B, C) különítettünk el a rendelkezésre álló diagnosztikai adatok komplexitása szerint, ahol az A és B csoportok szolgáltak a fő elemzési alapként. Definiáltuk a diagnosztikai intervallumot, amely az első gyanús képalkotás és a C34 első rögzítése között eltelt időszakot jelenti. A terápiás intervallumot a diagnózis dátuma és az elsővonalbeli terápia megkezdése közötti napokban határoztuk meg.

A teljes rendszerintervallumot a diagnosztikai és terápiás szakaszok összegeként számítottuk ki, reprezentálva a teljes betegutat a szakellátásba kerüléstől a terápiáig. A B csoportban a diagnosztikai intervallumot tovább bontottuk diagnosztikai képalkotási és diagnosztikai biopszia intervallumokra. Az időintervallumok összehasonlítására Wilcoxon-féle rangösszeg tesztet és varianciaanalízist (ANOVA) alkalmaztunk, 5%-os szignifikanciaszint mellett. Statisztikai számításainkat az R szoftver 3.5.2-es verziójával és a vonatkozó boot csomaggal végeztük el.

3.4. Jelentős változások az előrehaladott tüdőrák túlélésében az elmúlt évtizedben Magyarországon: a modern immunterápia és a COVID-19 járvány hatása

A HeLP3.2 (Hungarian Evaluation of Lung Cancer Patient Pathway) elnevezésű országos, retrospektív vizsgálatunk a NEAK adatbázisán alapult, átfogó képet nyújtva a hazai tüdőrák-ellátásról a 2011 és 2021 közötti időszakban. Elemzésünkbe azokat a 20 év feletti betegeket vontuk be, akik a diagnózist követő 180 napon belül elsővonalbeli szisztémás daganatellenes kezelést (SACT) kaptak műtéti beavatkozás nélkül. A szisztémás terápiák közé tartozott a kemoterápia, a célzott terápia és az immunterápia, amelyeket speciális referencia kódok alapján azonosítottunk. A betegpopulációt a magyarországi finanszírozási mérföldkövek alapján öt diagnosztikai korszakra osztottuk, elkülönítve a pre-immunterápiás időszakot és az immunterápiák bevezetésének különböző fázisait. Vizsgálatunk külön figyelmet szentelt a COVID-19 pandémia túlélési mutatókra gyakorolt hatásának a 2020–2021-es periódus elemzésével.

A túlélést a diagnózis pillanatától a halálozásig vagy a vizsgálat lezárásáig követtük nyomon, anonimizált összhálózási adatok felhasználásával. A páciensek 95%-ánál rendelkezésre álló szövettani információk alapján külön túlélési elemzéseket végeztünk a laphámsejtes, nem-laphámsejtes és kissejtes karcinómás alcsoportokban. A teljes túlélés ábrázolásához Kaplan-Meier görbéket alkalmaztunk, kiemelt figyelmet fordítva a 12 és 60 hónap közötti túlélési arányokra.

A halálozási kockázati arányokat (HR) a 2011–2012-es alapidőszakhoz viszonyítva, Cox-regressziós modell segítségével számszerűsítettük. A különböző vizsgálati időszakokban alkalmazott SACT-kezelések eloszlását és sorrendjét a tüdőrák szövettana szerint is elemeztük. Minden statisztikai számítást az R szoftver 4.2.1-es verziójával és a vonatkozó survival csomag felhasználásával végeztük el.

3.5. Országos tüdőrákszűrés alacsony dózisu komputertomográfiával: a HUNCHEST szűrőprogram bevezetése és első eredményei

A HUNCHEST pilot projekt egy prospektív, multicentrikus, országos kohorszvizsgálat volt, amelyet a Helsinki Nyilatkozat etikai irányelvei alapján végeztünk el. Elsődleges célunk a populációalapú tüdőrákszűrés hazai megvalósíthatóságának értékelése, valamint a szoliter nodulusok és a tüdőrák előfordulásának meghatározása volt. A résztvevőket három egymást

követő évben alacsony dózisú CT-szűrésre (LDCT) kértük fel, amelyet minden alkalommal tüdőfunkciós vizsgálat előzött meg a COPD-esetek azonosítására. A kontrasztanyag nélküli LDCT-felvételeket egységes minőségbiztosítási protokoll mellett, Siemens SOMATOM szkennerekkel készítettük el. A radiológiai elemzés során félautomata szoftveres szegmentációval határoztuk meg a nodulusok térfogatát és azok térfogat-duplázódási idejét (VDT). Az utólagos vizsgálatoknál a korábbi felvételekkel való összehasonlítást a szoftver beépített illesztési algoritmusa és tapasztalt radiológusok vizuális ellenőrzése biztosította. A gyanús elváltozások kezelésére és utánkövetésére szigorú, többszintű noduluskezelési protokollt alkalmaztunk. Statisztikai elemzéseink során a fő független változók (életkor, nem, dohányzás, COPD) hatását vizsgáltuk a pozitív nodulusok és a tüdőrák előfordulására.

A csoportok közötti eloszlásbeli különbségeket χ^2 -teszttel és Fisher-egzakt teszttel, a folyamatos változókat pedig Mann-Whitney U-teszttel és Student-féle t-teszttel elemeztük. A szűrési eredményeket befolyásoló tényezők azonosításához multinomiális logisztikus regressziós modellt illesztettünk az adatokra. Számításainkat az SPSS Statistics 26.0 és a GraphPad Prism 8-as verziójával végeztük, meghatározva a szűrés pozitív prediktív értékét is.

3.6. A HUNCHEST-II hozzájárul a tüdőrák korábbi stádiumában történő felismeréséhez: az országos szűrőprogram végső eredményei

A HUNCHEST-II egy prospektív, multicentrikus, egykaros szűrővizsgálat volt, amelyet 18 hazai egészségügyi központ bevonásával végeztünk el. Elsődleges célunk az alacsony dózisú CT (LDCT) hatékonyságának értékelése volt a tüdőrák korai felismerésében tünetmentes, magas kockázatú populáció körében. A toborzási folyamat 2019 és 2022 között zajlott, melynek során minden résztvevő intézmény önállóan, standardizált kritériumok alapján választotta ki a résztvevőket. A szűréseket legalább 64 szeletes CT-berendezésekkel végezték, szigorú, napi szintű minőségellenőrzési protokoll mellett. A felvételek során alacsony dózisú beállításokat alkalmaztunk, biztosítva, hogy a hatékony sugárdózis minden esetben 3 mSv alatt maradjon. A radiológiai elemzést több mint ötéves szakmai tapasztalattal rendelkező szakorvosok végezték, munkájukat a Veye Lung Nodules szoftver is támogatta. A radiológiai leletezés standardizálása érdekében rendszeres szakmai egyeztetéseket és közös képértékeléseket tartottunk a vizsgálóhelyek között.

A nodulus-kezelési protokoll során a HUNCHEST pilot vizsgálatban már validált módszertant követtük, figyelembe véve a COVID-19 járvány okozta kényszerű leállásokat. Bár a pandémia

befolyásolta a betegutakat és a részvételi hajlandóságot, az eldöntetlen vagy pozitív eredmények klinikai értékelése folyamatos maradt. Statisztikai elemzéseinket a GraphPad Prism 8-as verziójával és az SPSS Statistics 26.0 szoftver segítségével végeztük el, kiemelt figyelmet fordítva a szoliter pulmonális nodulusok előfordulási gyakoriságára.

3.7. A keringő endotél progenitor sejtek (EPC) azonosítása és klinikai jelentősége nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC)

Vizsgálatunkba 53 újonnan diagnosztizált NSCLC beteget és 14 egészséges kontrollt vontunk be. Az NSCLC pácienseknél kizártunk minden egyéb malignus betegséget, gyulladásos illetve ischaemiás kórképet, továbbá pulmonális fibrózist, sebést, fekélyt. Az EPC-szám monitorozására a diagnózis idején, majd a daganatellenes kezeléseket követően meghatározott időpontokban gyűjtöttünk vérmintákat. A betegeket szövettani típus, TNM stádium, valamint a kapott terápia szerint is csoportosítottuk. A 22, sebészeti beavatkozáson átesett betegnél a friss fagyasztott szövetminták immunfluoreszcens vizsgálatát is elvégeztük, hogy felmérjük az EPC-k szerepét a tumorok vaszkularizáltságában. Az EPC-sejteket konfokális lézer scanning mikroszkóppal azonosítottuk a szövetekben CD31, CD34, VEGFR2 és CD133 markerek segítségével. A keringő EPC-szám pontos meghatározásához Fluorescence-Activated Cell Sorting (FACS) áramlási citometriás módszert alkalmaztunk. Az EPC-specifikus génexpressziót (CD34, VEGFR2, AC133, VE-cadherin) relatív kvantitatív real-time RT-PCR módszerrel határoztuk meg, belső kontrollként β -actin gént használva. Statisztikai elemzéseink során a csoportok közötti különbségeket Student's t-tesztel, Mann-Whitney U-tesztel és Fisher's-tesztel vizsgáltuk. A túlélési adatok elemzéséhez Kaplan-Meier módszert, log-rank próbát és multivariációs Cox-regressziós modellt alkalmaztunk a Statistica 6.0 szoftver segítségével.

3.8. A keringő limfovaszkuláris endotél progenitor sejtek (LVEPC) szerepe kissejtes tüdőrákban (SCLC)

Vizsgálatunkba 88 lokálisan kiterjedt stádiumú (LD) kissejtes tüdőrákos (SCLC) beteget és 32 egészséges kontroll személyt vontunk be. A pontos diagnózis és stádiummeghatározás érdekében valamennyi betegnél komplex fizikális, képalkotó (CT, MRI, izotóp) és légzésfunkciós vizsgálatokat végeztünk. A vizsgálatból kizártuk a súlyos társbetegségekben, krónikus gyulladásban vagy előrehaladott COPD-ben szenvedőket, mivel ezek a kórképek befolyásolhatják a progenitor sejtek számát. A betegek egységesen ciszplatin+etopozid/PE

kemoterápiában, valamint kiegészítő sugárkezelésben részesültek, a progresszió idejétől függően pedig másodvonalbeli terápiát kaptak. A perifériás vérvétel a kezelések megkezdése előtt, standardizált protokoll szerint, EDTA-val kezelt csövekbe történt. A keringő LVEPC-szám meghatározásához áramlási citometriát alkalmaztunk, ahol a CD34+/VEGFR3+ kettős pozitív sejtfракciót számszerűsítettük.

A sejtszám mérése mellett a szérum VEGF-C szinteket kereskedelmi forgalomban elérhető ELISA-kittel határoztuk meg valamennyi egészséges kontroll és beteg perifériás vérében. A statisztikai elemzés során a csoportok közötti különbségeket Student's teszttel vagy Mann-Whitney U-teszttel vizsgáltuk. Az LVEPC szám és VEGF-C szint összefüggésének megállapítására Spearman korrelációs tesztet alkalmaztunk. A teljes túlélés elemzéséhez Kaplan-Meier módszert és log-rank próbát használtunk, a diagnózistól a halálozásig eltelt időt figyelembe véve. Végezetül a prognosztikai faktorok függetlenségét multivariáns Cox-regressziós modellel ellenőriztük. Valamennyi statisztikai elemzést a Statistica 7.0 szoftver segítségével végeztük, 0,05-nél kisebb p-értéket tekintve szignifikánsnak.

4. Eredmények és következtetések

4.1. A tüdőrák incidenciájának és mortalitásának felülvizsgálata Közép-Európában: Magyarország epidemiológiai áttekintése

Országos, retrospektív vizsgálatunkban 2011 és 2016 között az újonnan diagnosztizált tüdőrákos esetek száma 7158-ról 6996-ra változott, ami százezer főre vetítve 71,9–71,4 nyers éves arányt eredményezett. Megállapítottuk, hogy a tüdőrák incidenciája Magyarországon nemek szerint eltérő tendenciát mutatott: míg a férfiak körében az életkorral korrigált incidenciaráta szignifikánsan, 115,7-ről 101,6/100 000 életévre csökkent, ami -13,9%-os abszolút változást jelent, addig a nőknél 48,3-ról 50,3/100 000 életévre emelkedett, ami 1,23%-os átlagos éves változást mutat. A férfiak életkor szerinti mortalitási rátája nem változott szignifikánsan 2011 és 2016 között, míg a nők esetében átlagosan 2,4%-kal nőtt évenként. A tüdőrák diagnózisakor a betegek átlagéletkora 2011-ben 64,7 év volt, ami a hatéves vizsgálati időszak végére 65,9 évre emelkedett. A betegek átlagéletkora a halál időpontjában körülbelül 2 évvel magasabb volt, mint a diagnózis felállításakor, és 2011 és 2016 között növekvő tendenciát mutatott (66,5 évről 68,0 évre). Tanulmányunk egyik fő megállapítása, hogy a magyarországi incidencia és mortalitási adatok jelentősen – mintegy 23–28%-kal – alacsonyabbak a nemzetközi szakirodalomban (pl. Ferlay és mtsai) korábban közölt becslött értékeknél.

Igazoltuk, hogy a korábbi túlbecslés hátterében a hiányzó országos regiszterek miatti statisztikai modellezés, valamint a Magyarországon kiugróan magas kórházi boncolási arány állhatott, amely a klinikai diagnózisokhoz képest jelentősen növeli a daganatfelismerés valószínűségét. Eredményeinket a hazai dohányzási prevalenciával összevetve megállapítottuk, hogy a férfiak javuló mutatói korrelálnak a körükben tapasztalható dohányzás-visszaszorulással, míg a nők kedvezőtlenebb statisztikái a korábbi életmódbeli változások késleltetett következményei. Korrelációs elemzésünk bizonyította, hogy a NEAK adatbázisán alapuló számaink a 95%-os predikciós tartományon belül helyezkednek el, ellentétben a korábban publikált nemzetközi becslésekkel.

Összefoglalva, vizsgálatunk az első olyan országos felmérés, amely pontos, klinikai adatokon alapuló képet ad a magyarországi tüdőrák-helyzetről, cáfolva a korábbi szélsőséges statisztikákat. Megállapítottuk, hogy bár a hazai betegségteher továbbra is jelentős, a magyar epidemiológiai mutatók illeszkednek a régió dohányzási szokásaihoz. Eredményeink rávilágítottak arra, hogy a nemzetközi összehasonlítások hitelességéhez elengedhetetlen az egységes adatgyűjtési módszertan és a helyi diagnosztikai sajátosságok figyelembevétele. Tanulmányunk iránymutatást nyújthat a korábbi jelentések felülvizsgálatához és validálásához azokban az országokban is, ahol nem állnak rendelkezésre pontos rákregiszterek.

A tézis alapjául szolgáló közlemények: Bogos et al. Front Oncol 2019; 9:1051.; Bogos et al. Magy Onkol 2020; 64:175-181.

4.2. A tüdőrák túlélési esélyeinek javulása: A 2011-2016 között diagnosztizált magyar betegek 6 éves túlélési trendjei

Vizsgálatunk a NEAK adatbázisán alapuló első olyan országos elemzés, amely átfogó képet nyújt a magyar tüdőrákos betegek rövid és hosszú távú túlélési mutatóiról a 2011–2016 közötti időszakban. Az elemzésbe bevont 41 860 újonnan diagnosztizált beteg adatai alapján az egyéves túlélési arány 42,2%, míg az ötéves túlélés 17,9% volt, ami a közép-kelet-európai régió felső tartományába esik, és összemérhető egyes nyugat-európai (pl. dán) adatokkal. Megállapítottuk, hogy a nők szignifikánsan jobb túlélési esélyekkel rendelkeznek, mint a férfiak (HR: 0,77): ötéves túlélési arányuk 22,8% volt a férfiak 14,8%-ával szemben. Ez a különbség a fiatalabb korcsoportokban volt a legkifejezettebb (akár 37%-os előny), és részben a nők körében gyakoribb adenokarcinóma szövettani típussal magyarázható.

A vizsgált hat év alatt jelentős, 9,2%-os korrigált túlélési javulást mutattunk ki, ami évi közel 1%-os emelkedésnek felel meg. A leglátványosabb fejlődést a 60 év alatti korosztályban és az adenokarcinómás betegek körében (11%-os javulás) tapasztaltuk, ami a személyre szabott és célzott terápiák (pl. EGFR-gátlók, ALK-inhibitorok) elterjedésének tulajdonítható. Ezzel szemben a kissejtes karcinóma esetén nem észleltünk érdemi elmozdulást a túlélésben, ami a kezelési lehetőségek stagnálását tükrözi ebben a szövettani típusban. Érdekes módon a túlélési javulást kizárólag a szisztémás kezelésben részesülő betegeknél figyeltük meg, míg az elsővonalbeli műtéten átesetteknél nem mutatkozott releváns változás.

Bár a NEAK adatbázis korlátja, hogy a stádiumadatokat nem rögzíti, a nagy esetszám és az országos lefedettség szilárd alapot ad következtetéseinkhez. Eredményeink rávilágítanak arra, hogy a magyar tüdőrák-ellátás hatékonysága javuló tendenciát mutat, és a modern terápiák megjelenése érezhető túlélési előnyt jelent a betegek számára. Megállapítottuk, hogy ha a javulás üteme fenntartható, az évtized végére az ötéves túlélési arány a 20%-ot is meghaladhatja, különösen az immunterápiák szélesebb körű alkalmazásával. Tanulmányunk fontos referenciaként szolgál a hazai onkológiai ellátás színvonalának nemzetközi összehasonlításához.

A tézis alapjául szolgáló közlemény: Bogos et al. Pathol Oncol Res 2021; 27:603937.

4.3. A tüdőrákos betegek elsővonalbeli terápiájához vezető betegút hosszának növekedése: 6 éves országos elemzés Magyarországon

Ez a retrospektív, országos elemzés a magyarországi tüdőrákos betegutak sajátosságait tárta fel 22 097 kezelt beteg adatain keresztül 2011 és 2016 között, meghatározva a diagnosztikai és terápiás intervallumok alapértékeit. Az első gyanús képalkotó vizsgálatától a kezelés megkezdéséig tartó teljes folyamat, az úgynevezett rendszerintervallum medián értéke 64,5 nap volt, ami nemzetközi viszonylatban is elfogadhatónak számít. Az elemzés rávilágított, hogy a folyamat leghosszabb szakasza a kezelési intervallum (medián: 32 nap), míg a diagnosztikai képalkotási intervallum 16, a diagnosztikai biopszia intervallum pedig 11 napos medián várakozási időt igényelt. A vizsgált hat év alatt a teljes betegút hossza közel 4 nappal nőtt, ami kettős trend eredménye: míg a CT/MRI vizsgálatokhoz való hozzáférés gyorsult (teljesítve az Emberi Erőforrások Minisztériuma 2015-ös rendeletének 14 napos célértékét), ugyanakkor a diagnosztikai biopszia és kezelési intervallumok növekedtek. Ennek hátterében vélhetően a diagnosztikai lépések növekvő száma és a specifikusabb, molekuláris patológiai vizsgálatok

térnyerése állhat, amelyek időigényesebbek, de bizonyítottan hozzájárultak a túlélési esélyek javulásához.

A vizsgálat szignifikáns különbségeket azonosított az egyes betegcsoportok között. Nők esetében a férfiakhoz képest megfigyelt szignifikánsan hosszabb rendszerintervallum (medián: 2,5 nap) főként a diagnosztikai biopszia intervallumok növekedéséből ered. Feltételezzük, hogy a női betegek hosszabb rendszerintervalluma az adenokarcinóma magasabb arányának tulajdonítható, amely hosszabb diagnosztikai és ennek következtében hosszabb rendszerintervallummal jár. A szövettani típusok közül a kissejtes tüdőrák esetén mértük a legrövidebb betegutat (medián: 48 nap) a betegség agresszivitása miatti sürgető kényszer okán. Ezzel szemben a műtéti kezelésre váró betegek várakozási ideje szignifikánsan, közel 20 nappal haladta meg a kemoterápiában részesülőket, a műtét előtti kiterjedt kardiopulmonális kivizsgálások szükségessége miatt. A földrajzi elemzés jelentős, akár kéthetes különbségeket is kimutatott az egyes régiók között, ahol a legrövidebb betegutat a Közép-Dunántúlon, a leghosszabbat pedig az Észak-Alföldön regisztráltuk.

Következtetésként megállapítható, hogy a magyarországi tüdőrák-ellátás időbelisége megfelel a nemzetközi standardoknak, azonban a rendszeren belüli egyenlőtlenségek felszámolása és a diagnosztikai intervallumok további optimalizálása elengedhetetlen. A molekuláris diagnosztika miatti hosszabb várakozási idő a magasabb minőségű ellátás velejárója, de a jövőben törekedni kell a diagnosztikai és terápiás szakaszok összehangolására a felesleges késedelmek elkerülése érdekében. Az eredmények felhívják a figyelmet az erőforrások hatékonyabb regionális elosztásának fontosságára és a betegútvonalak standardizálásának szükségességére, különösen a műtetre alkalmas és a női betegpopuláció esetében.

A tézis alapjául szolgáló közlemény: Kiss et al. Pathol Oncol Res 2021; 27:1610041.

4.4. Jelentős változások az előrehaladott tüdőrák túlélésében az elmúlt évtizedben Magyarországon: a modern immunterápia és a COVID-19 járvány hatása

E kiterjedt országos tanulmányban a magyarországi előrehaladott tüdőrákos betegek túlélési esélyeinek drasztikus átalakulását mutattuk be a 2011–2021-es időszakban, 35 416 szisztémás kezelésben részesült beteg adatainak elemzésével. Vizsgálatunk legfontosabb megállapítása, hogy az immunterápia (I-O) bevezetése alapjaiban írta át a kórkép prognózisát: míg a pre-immunterápiás korszakban (2011–2012) a nem laphámsejtes karcinómás betegek hároméves túlélése mindössze 14,5% volt, addig a 2019-ben diagnosztizáltaknál ez az arány már 28,7%-

ra emelkedett. Hasonlóan kedvező trend rajzolódott ki a laphámsejtes karcinómánál is, ahol a hároméves túlélés 13,4%-ról 22,3%-ra emelkedett az évtized végére. Ezzel szemben a kissejtes tüdőrákos betegek körében, akiknél az immunterápiát a vizsgált időszakban még nem alkalmazták kezelésként, nem történt javulás a túlélési arányokban, ami rávilágít a terápiás innováció jelentőségére.

A halálozási kockázat elemzése megerősítette a kezelésben bekövetkező paradigmaváltás hatását: a 2011–2012-es kiindulási időszakhoz képest 2019-re a nem laphámsejtes karcinómás betegek halálozási kockázata 31,8%-kal, a laphámsejteseké 22%-kal csökkent. Ez a javulás szoros összefüggést mutat a kezelési minták eltolódásával: 2019-re az immunterápia már nemcsak másodvonalban, hanem elsővonalban is megjelent, 2021-re pedig már minden negyedik nem laphámsejtes beteg ezzel a modern eljárással kezdte meg a terápiát. Vizsgáltuk a COVID-19 pandémia hatását is a betegek túlélésére. Eredményeink azt mutatják, hogy az innovatív gyógyszerekhez való hozzáférés érdemben ellensúlyozni tudta a járvány negatív hatásait: a túlélési adatok 2020-ban és 2021-ben is szignifikánsan jobbak maradtak az alapidőszakhoz képest, bár kisebb mértékű javulás volt tapasztalható az idősebb korosztály és a férfiak körében feltehetően a COVID-19-hez kapcsolódó kockázati tényezők magasabb előfordulása miatt.

Összegzésként megállapítható, hogy az elmúlt évtizedben az innovatív terápiák – elsősorban az immunterápia és kisebb részben a célzott (TKI) kezelések – magyarországi bevezetése áttörést hozott az előrehaladott tüdőrákos betegek ellátásában. A halálozási kockázat átlagosan 22–32%-os csökkenése és a hároméves túlélési arányok megduplázódása bizonyítja, hogy a terápiás protokollok modernizációja közvetlen életmentő hatással bírt. Az adatok alátámasztják a személyre szabott onkológia és az immunterápia korai alkalmazásának fontosságát a nemzeti rákellenes stratégia keretein belül, ugyanakkor a kissejtes tüdőrák stagnáló mutatói jelzik, hogy ezen a területen továbbra is égető szükség van kutatási és terápiás előrelépésre. A magyar egészségügyi rendszer új terápiákra vonatkozó befogadóképessége lehetővé tette a javuló túlélési trend fennmaradását az NSCLC-betegek körében a pandémia ideje alatt is.

A tézis alapjául szolgáló közlemény: Kiss et al. Front Oncol 2023; 13:1207295.

4.5. Országos tüdőrákszűrés alacsony dózisu komputertomográfiával: a HUNCHEST szűrőprogram bevezetése és első eredményei

A HUNCHEST pilot program 1890 önkéntes egyén bevonásával valósult meg. A program során összesen 29 tüdőrákot igazoltak, ami 1,5%-os detekciós arányt jelent, megfelelve a nemzetközi (pl. NELSON, NLST) kutatásokban tapasztalt 0,8–2,2%-os tartománynak. Vizsgálatunk legfontosabb eredménye, hogy a szűrés során azonosított tüdődaganatok döntő többségét (86,2%) korai (I–IIIA.) stádiumban sikerült diagnosztizálni, ami alapvetően javítja a betegek túlélési esélyeit, és lehetővé teszi a gyógyító célú műtéti beavatkozást.

A módszertan sikerét jelzi a pozitív prediktív érték (PPV) alakulása is: a HUNCHEST által alkalmazott térfogat-alapú (volumetria) csomókezelési protokoll 31,6%-os PPV-t eredményezett. Ez jelentősen hatékonyabbnak bizonyult az amerikai NLST vizsgálat átmérő-alapú módszerénél (3,8%), és megközelítette a holland-belga NELSON vizsgálat mutatóit. A szűrési folyamat során a pozitív és bizonytalan eredmények aránya szignifikánsan magasabb volt a 61–65 év közötti korosztályban, a jelenleg is dohányzók, valamint a COPD-ben szenvedők körében. Érdekes azonban, hogy a diagnosztizált tüdőrákos esetek között olyan személyek is akadtak, akik soha nem dohányoztak és nem volt ismert tüdőbetegségük, ami felveti a szűrési kritériumok jövőbeli kiterjesztésének lehetőségét a magyar populáció sajátosságai alapján.

A program ugyanakkor rávilágított a szűrések egyik legnagyobb kihívására, a magas lemorzsolódási arányra: a második és harmadik körben a részvételi hajlandóság jelentősen visszaesett. A következtetések szerint a jövőbeli országos programok sikeréhez nem elegendő a technikai háttér biztosítása, hanem aktív toborzási stratégiákra és a betegek éves visszahívását hangsúlyozó kommunikációra van szükség. A HUNCHEST pilot program tapasztalataira építve indult el 2019-ben a HUNCHEST-II program, amely már szigorúbb kockázati alapú beválasztással, 6000 résztvevő bevonását tűzte ki célul, a tüdőrák okozta halálozás érdemi csökkentésére Magyarországon.

Összességében a vizsgálat bizonyította, hogy a térfogat-alapú LDCT szűrés biztonságosan, alacsony álpozitív arány mellett integrálható a hazai ellátórendszerbe, és elősegíti a daganatok felismerését a korai, még jól kezelhető szakaszban.

A tézis alapjául szolgáló közlemény: Kerpel-Fronius et al. Eur Radiol 2022; 32(7): 4457-4467.

4.6. A HUNCHEST-II hozzájárul a tüdőrák korábbi stádiumában történő felismeréséhez: az országos szűrőprogram végső eredményei

A HUNCHEST-II szűrőprogram 4215 magas kockázatú (50–75 év közötti) egyén bevonásával a hazai tüdőrákszűrés eddigi legátfogóbb eredményeit szolgáltatta. Az alapvizsgálat során a résztvevők 4,1%-ánál találtak pozitív LDCT-leletet, ami szoros összefüggést mutatott az életkorral és a fennálló COPD-vel; utóbbi közel megkétszerezte a daganatgyanús elváltozások valószínűségét. A kutatás során összesen 76 tüdőrákos esetet diagnosztizáltak, ami 1,8%-os detekciós arányt jelent. Kiemelkedő eredmény a Lung-RADS alapú térfogatmérés (volumetria) hatékonysága: a szűrőprogram 58%-os pozitív prediktív értéket (PPV) ért el, ami nemzetközi viszonylatban is az egyik legpontosabb diagnosztikai arány, minimálisan csökkentve a szükségtelen invazív beavatkozások számát.

A vizsgálat legfontosabb népegészségügyi tanulsága a tapasztalt stádiumeltolódásban rejlik. Míg az országos regiszterek szerint a betegek többségét (közel 60%) csak a végstádiumban fedezik fel, a HUNCHEST-II során azonosított daganatok 78,8%-a korai (I–IIIA.) stádiumú volt. Ez az időben történő felismerés közvetlen életmentő hatással bírt, hiszen minden korai stádiumú beteg alkalmas volt gyógyító célú tüdőműtetre. A szövettani elemzések alapján a legtöbb daganat adenokarcinóma (35,5%) volt, a daganat növekedési ütemét jelző térfogatlátszóduplázódási idő (VDT) pedig az esetek több mint 13%-ában kulcsfontosságú volt a malignitás korai felismerésében.

A program sikere mellett komoly kihívásokra is fény derült, elsősorban a rendkívül magas (több mint 80%-os) lemorzsolódási arányra a szűrési körök között. Ez a jelenség – melyet a COVID–19-pandémia is súlyosbított – rávilágít, hogy a halálozás érdemi csökkentéséhez nem elegendő egyetlen vizsgálat, hanem az éves rendszerességű szűrés fontosságát kell tudatosítani a lakosságban. Összességében a HUNCHEST-II bizonyította, hogy a szisztematikus LDCT szűrés képes megfordítani a tüdőrák kedvezőtlen hazai stádiumeloszlását, és technikai-szakmai szempontból készen áll az országos kiterjesztésre, amennyiben a toborzási és betegkövetési folyamatok optimalizálása megtörténik.

A tézis alapjául szolgáló közlemény: Kerpel-Fronius et al Eur Radiol 2024; 34(5):3462-3470.

4.7. A keringő endotél progenitor sejtek (EPC) azonosítása és klinikai jelentősége nem kissejtes tüdőrákban (NSCLC)

Tanulmányunkban elsőként írtuk le, hogy a nem kissejtes tüdőrákos (NSCLC) betegek perifériás vérében a keringő endotél progenitor sejtek (EPC) száma szignifikánsan magasabb az egészséges kontrollokhoz képest, és ez a sejtszám közvetlen összefüggést mutat a betegség klinikai kimenetelével. A flow citometriával meghatározott CD34+VEGFR2+ kettős pozitív sejtek száma a kezelés megkezdése előtt megbízható prognosztikai markernek bizonyult: az 1000 sejt/mL feletti kiindulási értékkel rendelkező betegek medián túlélése jelentősen rövidebb (26 hét) volt, mint az alacsonyabb sejtszámú csoporté (55,5 hét). Ez a különbség a nemtől, a dohányzási szokástól, a daganat stádiumától és szövettani típusától függetlennek bizonyult, ami az EPC-szint önálló prediktív értékét hangsúlyozza.

A terápiás válasz monitorozása során megfigyelték, hogy a kezelésre jól reagáló (responder) betegeknél a keringő EPC-szám a beavatkozások hatására jelentősen csökkent, míg a terápiára nem reagáló (nonresponder) esetekben meredeken emelkedett. Molekuláris szinten a real-time RT-PCR vizsgálatok azt mutatták, hogy a kezelés utáni VEGFR2 mRNS szint a perifériás vérben szignifikánsan magasabb volt a nonresponder csoportban, amikor azt összehasonlítottuk a daganatellenes kezelésre jól reagáló csoporttal. A tumorszövetek immunhisztokémiai elemzése során EPC-eket főként az intratumorális kis kapillárisokban, ritkábban a nagyobb erek endotheliumához tapadva vagy a kapilláris falakban észleltünk. Ugyanakkor nem volt szignifikáns korreláció az NSCLC vaszkulaturában észlelt EPC szám és a FACS-szal meghatározott keringő EPC sejtszám között.

Következtetéseink arra utalhatnak, hogy a tumor vaszkulátúra kialakulásához a fizikai hatásukon túl az EPC sejtek képesek endotél bimbózást elősegíteni angiogén növekedési faktorok parakrin elválasztása révén is. A magas kiindulási EPC-szám valószínűleg egy kaotikusabb, kevésbé „normalizált” érrendszerre utal, ami gátolja a kemoterápiás szerek hatékony célba jutását. Az eredmények felvetik annak lehetőségét, hogy a keringő EPC-szint mérése a jövőben alkalmas lehet az antiangiogén terápiák (például bevacizumab) optimális időzítésére és a kezelés hatékonyságának non-invazív nyomon követésére, utat nyitva a személyre szabottabb tüdőrák-terápiák felé.

A tézis alapjául szolgáló közlemény: Bogos et al. Clin Cancer Res 2009; 15(5):1741-6.

4.8. A keringő limfovaszkuláris endotél progenitor sejtek (LVEPC) szerepe kissejtes tüdőrákban (SCLC)

Tanulmányunk arról az új megállapításról számol be, amely szerint a SCLC-s betegek perifériás vérében a keringő CD34+/VEGFR3+ LVEPC-szám szignifikánsan magasabb, mint a daganatmentes kontrollszemélyeké, és hogy ezeknek a sejteknek a koncentrációja összefüggést mutat a limfatikus progresszióval és a klinikai viselkedéssel. A flow citometriás vizsgálatok igazolták, hogy a CD34+/VEGFR3+ fenotípusú sejtek koncentrációja SCLC esetén több mint háromszorosa az egészséges kontrollcsoporténak (1625/mL vs. 455/mL). Ez az emelkedés szoros korrelációt mutatott a nyirokcsomó-metasztázisok kiterjedésével, ami alátámasztja azt a hipotézist, miszerint ezek a csontvelői eredetű sejtek kulcsszerepet játszanak a daganatos limfangiogenezisben és a metasztatikus terjedésben.

A klinikai kimenetel szempontjából a kezelés előtti LVEPC-szint független, erős prognosztikai faktornak bizonyult. A Kaplan-Meier túlélési analízis szerint az alacsony sejtszámmal rendelkező betegek medián túlélése (20 hónap) majdnem duplája volt a magas sejtszámú csoporténak (11,5 hónap). Fontos megállapítás, hogy bár a limfangiogén növekedési faktor, a VEGF-C szintje is magasabbnak bizonyult a betegekben, az önmagában nem mutatott összefüggést sem a keringő LVEPC-számmal, sem a betegek egyéb klinikai faktoraival. Ez arra utal, hogy SCLC-ben a keringő LVEPC-szám mérése jóval érzékenyebb és specifikusabb prediktív marker a betegség biológiai viselkedésének megítélésére, mint a szérumban a citokinszintek meghatározása.

A következtetések rávilágítanak, hogy a limfovaszkulogenezis folyamata, amelynek során a csontvelőből származó LVEPC-k in situ érett endotélsejteké differenciálódnak, meghatározhatja az SCLC prognózisát. Eredményeink felvetik annak lehetőségét, hogy az LVEPC sejteket kiegészítő markerekként használjuk a standard, illetve a jövőben kifejlesztésre kerülő anti-limfangiogén kezelések hatékonyságának monitorozására SCLC-ben. További kutatások szükségesek arra vonatkozóan is, hogy vajon az LVEPC sejtek, mint terápiás célpontok használhatóak-e az SCLC kezelésében.

A tézis alapjául szolgáló közlemény: Dome B et al. Cancer Res 2006; 66(14):7341-7.

5. Köszönetnyilvánítás

Köszönettel tartozom korábbi PhD-mentoromnak, Prof. Dr. Döme Balázsnak, aki munkacsoportjába fogadott, biztosította kutatásaim feltételeit, valamint mindvégig szakmai irányítással támogatta doktoranduszi munkámat.

Köszönöm Dr. Kovács Gábornak intézetvezetőként, valamint Dr. Ostoros Gyulának osztályvezetőként és a hazai onkopulmonológia szakértőjeként, hogy segítették munkámat az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben.

Köszönettel tartozom az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben dolgozó kollégáimnak, Dr. Temesi Gabriellának, Dr. Kerpel-Fronius Annának, Dr. Markóczy Zsoltnak, Prof. Dr. Horváth Ildikónak, Dr. Tóth Krisztinának, Dr. Fillinger Jánosnak és Dr. Megyesfalvi Zsoltnak.

Köszönöm továbbá a Semmelweis Egyetem Mellkassebészeti Klinika igazgatójának, az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Mellkassebészeti Centrum vezetőjének, Prof. Dr. Rényi-Vámos Ferencnek, hogy munkámban támogatott.

Hálás vagyok a HeLP3 munkacsoport valamennyi munkatársának a több mint tíz éves közös munkáért, kiemelten Dr. Kiss Zoltánnak, Dr. Gálffy Gabriellának, Prof. Dr. Moldvay Juditnak, Prof. Dr. Müller Veronikának és Prof. Dr. Tamási Lillának.

Köszönettel tartozom Dr. Berta Juditnak, Tóth Aninának és Hamar Orsolyának a jelen értekezés összeállításában nyújtott segítségükért.

Végezetül családomnak: férjemnek Bogos József Álmosnak és gyermekünknek, Bogos Julianna Larának szeretném megköszönni szeretetüket és támogatásukat.

6. Közlemények

6.1. Az értekezés alapját képező saját közlemények

1. Bogos, K., et al., Revising Incidence and Mortality of Lung Cancer in Central Europe: An Epidemiology Review From Hungary. *Front Oncol*, 2019. 9: p. 1051.
2. Bogos, K., et al., [Novel approaches to the epidemiology of lung cancer in Hungary]. *Magy Onkol*, 2020. 64(3): p. 175-181.
3. Bogos, K., et al., Improvement in Lung Cancer Survival: 6-Year Trends of Overall Survival at Hungarian Patients Diagnosed in 2011-2016. *Pathol Oncol Res*, 2021. 27: p. 603937.
4. Kiss, Z., et al., Increase in the Length of Lung Cancer Patient Pathway Before First-Line Therapy: A 6-Year Nationwide Analysis From Hungary. *Pathol Oncol Res*, 2021. 27: p. 1610041.
5. Kiss, Z., et al., Significant changes in advanced lung cancer survival during the past decade in Hungary: impact of modern immunotherapy and the COVID-19 pandemic. *Front Oncol*, 2023. 13: p. 1207295.
6. Kerpel-Fronius, A., et al., Nationwide lung cancer screening with low-dose computed tomography: implementation and first results of the HUNCHEST screening program. *Eur Radiol*, 2022. 32(7): p. 4457-4467.
7. Kerpel-Fronius, A., et al., HUNCHEST-II contributes to a shift to earlier-stage lung cancer detection: final results of a nationwide screening program. *Eur Radiol*, 2024. 34(5): p. 3462-3470.
8. Bogos, K., et al., High VEGFR-3-positive circulating lymphatic/vascular endothelial progenitor cell level is associated with poor prognosis in human small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2009. 15(5): p. 1741-6.
9. Dome, B., et al., Identification and clinical significance of circulating endothelial progenitor cells in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res*, 2006. 66(14): p. 7341-7.

6.2. További, saját közlemények

Boettiger K, Kovács I, Horvath L, et al. Small Cell Lung Cancer Classification: Unraveling Heterogeneity to Enable Personalized Treatments. *Cancer Res.* 2026;86(5): p. 1101-1112.

Mangel L, Balatoni T, Bogos K, et al. [Could the administration of immune checkpoint inhibitors be discontinued after 2 years of application? Pros and cons for the development of a national guideline.]. *Magy Onkol.* 2026;70(1): p. 41-50.

Torok K, Ferencz B, Boettiger K, et al. Impact of KRAS mutation subtypes on morphological heterogeneity and immune landscape in surgically treated lung adenocarcinoma. *Transl Lung Cancer Res.* 2025;14(6): p. 1914-1928.

Bogos K, Temesi G, Pucsok M, Horváth L, Ostoros G. [Modern treatment of lung cancer with immunotherapy]. *Magy Onkol.* 2025;69(4): p. 443-449.

Kiss Z, Berki TL, Maráz A, et al. Overall Survival of Hungarian Cancer Patients Diagnosed Between 2011 and 2019, Based on the Health Insurance Fund Database. *Cancers (Basel).* 2025;17(10): p. 1670.

Kiss Z, Maráz A, Rokszin G, et al. Improvements in cancer survival in Hungary: a nationwide epidemiology study between 2011-2019 based on a health insurance fund database. *Front Oncol.* 2025;15: p. 1446611.

Megyesfalvi E, Ghimessy A, Bauer J, et al. Diagnostic and prognostic relevance of inflammatory markers in surgically treated thymic epithelial tumors: An international multicenter study. *Lung Cancer.* 2025;200: p. 108111.

Gálffy G, Hécz R, Bujdosó R, et al. Early-stage resectable non-small cell lung cancer in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2025;31: p. 1612152.

Fulop A, Gil J, Rozsas A, et al. Machine Learning-enhanced X-ray-based Radiomics in the Identification of Post-COVID Patients. *Arch Bronconeumol.* 2025;61(4): p. 232-234.

Bíró M, Kovács G, Péntes M, et al. [Improving the quality of COPD treatment by bundled payment method: lessons from a national pilot program]. *Orv Hetil.* 2025;166(33): p. 1302-1311.

Darida M, Rubovszky G, Kiss Z, et al. Improvement in breast cancer survival across molecular subtypes in Hungary between 2011 and 2020: a nationwide, retrospective study. *Front Oncol.* 2025;15: p. 1465511.

Kerpel-Fronius A, Bogos K. HUNCHEST projects-advancing low-dose CT lung cancer screening in Hungary. *Pathol Oncol Res.* 2024;30: p. 1611635.

Kohánka A, Báthory-Fülöp L, Tanács-Bencze E, et al. [Molecular pathology of lung adenocarcinomas, EGFR T790M resistance mutation study]. *Magy Onkol.* 2024;68(4): p. 334.

Cselkó Z, Halász A, Gaudi I, Zsarnóczay I, Bogos K. [Cystic Fibrosis Registry and Tuberculosis Surveillance System in the National Korányi Institute for Pulmonology]. *Orv Hetil.* 2024;165(24-25): p. 965-972.

Kiss Z, Szabó TG, Polgár C, et al. Revising cancer incidence in a Central European country: a Hungarian nationwide study between 2011-2019 based on a health insurance fund database. *Front Oncol.* 2024;14: p. 1393132.

Hochmair MJ, Unk M, Spasic J, et al. Unmet needs in EGFR exon 20 insertion mutations in Central and Eastern Europe: reimbursement, diagnostic procedures, and treatment availability. *BMC Proc.* 2024;18(Suppl 3):2.

Gálffy G, Szabó GT, Tamási L, et al. Decreasing incidence and mortality of lung cancer in Hungary between 2011 and 2021 revealed by robust estimates reconciling multiple data sources. *Pathol Oncol Res.* 2024;30: p. 1611754.

Bogyó LZ, Török K, Illés Z, et al. 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;25(1): p. 262.

Rózsa P, Kerpel-Fronius A, Murányi MP, et al. Economic evaluation of low-dose computed tomography for lung cancer screening among high-risk individuals - evidence from Hungary based on the HUNCHEST-II study. *BMC Health Serv Res.* 2024;24(1): p. 1537.

Fulop A, Gil J, Rozsas A, et al. Machine Learning-enhanced X-ray-based Radiomics in the Identification of Post-COVID Patients. *Arch Bronconeumol.* 2025;61(4): p. 232-234.

Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected *EGFR*-Mutated NSCLC. *N Engl J Med.* 2023;389(2): p. 137-147.

Lazar J, Antal-Szalmas P, Kurucz I, et al. Large-Scale Plasma Proteome Epitome Profiling is an Efficient Tool for the Discovery of Cancer Biomarkers. *Mol Cell Proteomics.* 2023;22(7): p. 100580.

Berta J, Ferencz B, Horváth L, et al. [Small cell lung cancer heterogeneity and molecular subtypes: biological and clinical relevance]. *Magy Onkol.* 2023;67(3): p. 181-192.

Bogos K, Berta J, Cselkó Z, et al. [The impact of the COVID-19 epidemic on the course of the most common respiratory diseases]. *Orv Hetil.* 2023;164(2): p. 51-56.

Polivka L, Valyi-Nagy I, Szekanecz Z, et al. Waning of SARS-CoV-2 Vaccine Effectiveness in COPD Patients: Lessons from the Delta Variant. *Vaccines (Basel).* 2023;11(12): p. 1786.

Bogos K, Török S, Pucsok M, et al. Covid-19-fertőzés klinikai jelentősége tüdőrák és egyéb malignus mellkasi daganatok esetén. *Magy Onkol.* 2022;66(1): p. 43-49.

Szeitz B, Megyesfalvi Z, Woldmar N, et al. In-depth proteomic analysis reveals unique subtype-specific signatures in human small-cell lung cancer. *Clin Transl Med.* 2022;12(9): p. 1060.

Vokó Z, Kiss Z, Surján G, et al. Effectiveness and Waning of Protection With Different SARS-CoV-2 Primary and Booster Vaccines During the Delta Pandemic Wave in 2021 in Hungary (HUN-VE 3 Study). *Front Immunol.* 2022;13: p. 919408.

Müller V, Polivka L, Valyi-Nagy I, et al. Booster Vaccination Decreases 28-Day All-Cause Mortality of the Elderly Hospitalized Due to SARS-CoV-2 Delta Variant. *Vaccines (Basel).* 2022;10(7): p. 986.

Megyesfalvi Z, Barany N, Lantos A, et al. Expression patterns and prognostic relevance of subtype-specific transcription factors in surgically resected small-cell lung cancer: an international multicenter study. *J Pathol*. 2022;257(5): p. 674-686.

Kiss ZN, Bogos K, Tamási L, et al. Underlying reasons for post-mortem diagnosed lung cancer cases - A robust retrospective comparative study from Hungary (HULC study). *Front Oncol*. 2022;12: p. 1032366.

Bencze E, Bogos K, Kohánka A, et al. EGFR T790M Mutation Detection in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer After First Line EGFR TKI Therapy: Summary of Results in a Three-Year Period and a Comparison of Commercially Available Detection Kits. *Pathol Oncol Res*. 2022;28: p. 1610607.

Kiss Z, Wittmann I, Polivka L, et al. Nationwide Effectiveness of First and Second SARS-CoV2 Booster Vaccines During the Delta and Omicron Pandemic Waves in Hungary (HUN-VE 2 Study). *Front Immunol*. 2022;13: p. 905585.

Schwendenwein A, Megyesfalvi Z, Barany N, et al. Molecular profiles of small cell lung cancer subtypes: therapeutic implications. *Mol Ther Oncolytics*. 2021;20: p. 470-483.

Szekanecz Z, Bogos K, Constantin T, et al. [Antiviral and anti-inflammatory therapies in COVID-19]. *Orv Hetil*. 2021;162(17): p. 643-651.

Radeczky P, Megyesfalvi Z, Fillinger J, et al. [Predictive relevance of KRAS mutational status in bone metastatic lung adenocarcinoma treated with bisphosphonate therapy]. *Magy Onkol*. 2021;65(2): p. 103-111.

Gálffy G, Vastag A, Bogos K, et al. Significant Regional Differences in Lung Cancer Incidence in Hungary: Epidemiological Study Between 2011 and 2016. *Pathol Oncol Res*. 2021;27: p. 1609916.

Radeczky P, Moldvay J, Fillinger J, et al. Bone-Specific Metastasis Pattern of Advanced-Stage Lung Adenocarcinoma According to the Localization of the Primary Tumor. *Pathol Oncol Res*. 2021;27: p. 1609926.

Tamási L, Horváth K, Kiss Z, et al. Age and Gender Specific Lung Cancer Incidence and Mortality in Hungary: Trends from 2011 Through 2016. *Pathol Oncol Res*. 2021;27: p. 598862.

Bogos K, Kiss Z, Kerpel Fronius A, et al. Different Trends in Excess Mortality in a Central European Country Compared to Main European Regions in the Year of the COVID-19 Pandemic (2020): a Hungarian Analysis. *Pathol Oncol Res*. 2021;27: p. 1609774.

Bogos K, Kiss Z, Gálffy G, et al. Lung Cancer in Hungary. *J Thorac Oncol*. 2020;15(5): p. 692-699.

Megyesfalvi Z, Bárány N, Valkó Z, et al. [Heterogeneity of small cell lung cancer: biological and clinicopathological implications]. *Magy Onkol*. 2020;64(3): p. 243-255.

Zemanova M, Pirker R, Petruzella L, et al. Care of patients with non-small-cell lung cancer stage III - the Central European real-world experience. *Radiol Oncol*. 2020;54(2): p. 209-220.

Zemanova M, Jakopovic M, Stanic K, et al. Treatment patterns and real-world evidence for stage III non-small cell lung cancer in Central and Eastern Europe. *Radiol Oncol*. 2020;54(4): p. 447-454.

Vrdoljak E, Jakopović M, Geczi L, et al. Real-World Safety and Efficacy of Nivolumab in Advanced Squamous and Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: A Retrospective Cohort Study in Croatia, Hungary, and Malta. *J Oncol*. 2020;2020: p. 9246758.

Moldvay J, Fábián K, Jäckel M, et al. Claudin-1 Protein Expression Is a Good Prognostic Factor in Non-Small Cell Lung Cancer, but only in Squamous Cell Carcinoma Cases. *Pathol Oncol Res*. 2017;23(1): p. 151-156.

Fábián K, Gyulai M, Furák J, et al. Significance of Primary Tumor Location and Histology for Brain Metastasis Development and Peritumoral Brain Edema in Lung Cancer. *Oncology*. 2016;91(5): p. 237-242.

Moldvay J, Barbai T, Bogos K, et al. EGFR autophosphorylation but not protein score correlates with histologic and molecular subtypes in lung adenocarcinoma. *Diagn Mol Pathol*. 2013;22(4): p. 204-209.

Dome B, Timar J, Ladanyi A, et al. Circulating endothelial cells, bone marrow-derived endothelial progenitor cells and proangiogenic hematopoietic cells in cancer: From biology to therapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;69(2): p. 108-124.

Bogos K, Renyi-Vamos F, Kovacs G, Tovari J, Dome B. Role of retinoic receptors in lung carcinogenesis. *J Exp Clin Cancer Res*. 2008;27(1): p. 18.

Derecskei K, Moldvay J, Bogos K, Tímár J. Protocol modifications influence the result of EGF receptor immunodetection by EGFR pharmDx in paraffin-embedded cancer tissues. *Pathol Oncol Res*. 2006;12(4): p. 243-246.

Bogos K, Ostoros G. [Supportive therapy of lung cancer patients]. *Magy Onkol*. 2000;44(3): p. 227-233.

7. Tudománymetriai adatok (MTMT)

Bogos Krisztina tudományos és oktatói munkásságának összefoglalása (2026.04.13)
MTA V. Orvosi Tudományok Osztálya

Tudományos közlemények	Száma		Hivatkozások ¹	
	Összesen	Részletezve	Független	Összes
I. Tudományos folyóiratcikk²	<u>67</u>			
szakcikk nemzetközi folyóiratban, idegen nyelvű		<u>30</u>	<u>620</u>	<u>753</u>
szakcikk hazai idegen nyelvű		0	0	0
szakcikk magyar nyelvű		<u>12</u>	<u>9</u>	<u>13</u>
szakcikk sokszerzős, érdemi szerzőként ³		<u>6</u>	<u>81</u>	<u>114</u>
összefoglaló közlemény		<u>18</u>	<u>204</u>	<u>240</u>
rövid közlemény		<u>1</u>	0	0
II. Könyvek	0			
a) Szakkönyv, kézikönyv, tankönyv szerzőként	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
aa) Felsőoktatási tankönyv		0	0	0
b) Szakkönyv, kézikönyv, konferenciakötet, tankönyv szerkesztőként	0			
idegen nyelvű		0		
magyar nyelvű		0		
bb) Felsőoktatási tankönyv		0		
III. Könyvrészlet	0			
idegen nyelvű		0	0	0
magyar nyelvű		0	0	0
cc) Felsőoktatási tankönyvfejezet		0	0	0
IV. Konferenciaközlemény⁴	0		0	0
Oktatási közlemények összesen (II.aa,bb-III.cc)		0	0	0
Tudományos közlemények összesen (I.-IV)		<u>67</u>	<u>914</u>	<u>1120</u>
Tudományos és oktatási közlemények összesen (I-IV.)	<u>67</u>		<u>914</u>	<u>1120</u>
V. További tudományos művek	<u>15</u>			
További tudományos művek, ide értve a nem teljes folyóiratcikkeket és a nem ismert lektoráltságú folyóiratban megjelent teljes folyóiratcikkeket is		<u>13</u>	<u>8</u>	<u>30</u>
Szerkesztőségi levelezés, hozzászólások, válaszok		<u>2</u>	0	0
Oltalmak (szabadalmak)		0	0	0
VI. Hivatkozott absztraktok⁵	<u>1</u>		<u>1</u>	<u>2</u>
Összes hivatkozás¹			<u>923</u>	<u>1152</u>
Hirsch index⁶	<u>18</u>			
g index⁶	<u>34</u>			

Speciális tudománymetriai adatok	Száma	Összes hivatkozás
Első szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	19	192
Utolsó szerzős teljes folyóiratcikkek száma ²	6	24
A tudományos fokozat (PhD 2009) elnyerése utáni teljes tudományos folyóiratcikkek száma	59	607
Az utolsó 10 év (2016-) tudományos, teljes, lektorált tudományos folyóiratcikkeinek száma	57	603
A legmagasabb hivatkozottságú közlemény hivatkozásainak száma (az összes hivatkozás százalékában)	201	17,45%
Hivatkozások száma, amelyek nem szerepelnek a WoS/Scopus rendszerben		151
Jelentés, guideline	4	0
Csoportos (multicentrikus) közleményben kollaborációs közreműködő ⁷	5	5091

Megjegyzések:

1 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli, a WoS és/vagy Scopus rendszerben nyilvántartott adatok

2 lektorált, tudományos folyóiratban

3 a szerző írásban nyilatkozik, hogy érdemi szerzői hozzájárulásával készültek szerzőként jegyzett közleményei, és az érdemi hozzájárulást dokumentálni tudja

4 konferenciaközlemény folyóiratban, könyvben vagy egyéb konferenciakötetben

5 nem-hivatkozott absztrakt itt nem kerül az összesítésbe

6 a disszertáció és egyéb típusú hivatkozás nélküli összes hivatkozással számolva. A Hirsch és a g index definíciója

7 közreműködés esetén a csoportos szerzőségű közlemények hivatkozottsága külön értékelendő, és nem számítható be az összesített hivatkozások közé

n.a. = nincs adat