

# KERINGÓ ÉS SZÖVETI PREDIKTÍV BIOMARKEREK VIZSGÁLATA TÜDŐRÁKBAN

**Doktori tézisek**  
**Dr. Rojkó Livia**

Semmelweis Egyetem  
Rácz Károly Klinikai Orvostudományi Doktori Iskola



Témavezető:

Dr. Moldvay Judit, DSc, egyetemi magántanár

Hivatalos bírálók:

Dr. Czebe Krisztina, PhD, főorvos

Dr. Bilecz Ágnes, PhD, klinikai szakorvos

Komplex Vizsgabizottság elnöke:

Dr. Losonczy György, DSc, egyetemi tanár

Komplex Vizsgabizottság tagjai:

Dr. Szász Marcell, PhD, tudományos főmunkatárs

Dr. Bittner Nóra, PhD, egyetemi docens

Budapest

2022

## BEVEZETÉS

A tüdőrák hazánkban és világviszonylatban is a vezető daganatos halálok. A betegség kialakulása szoros összefüggést mutat a dohányzással, a diagnózis felállításakor pedig a betegek közel kétharmada inoperabilis. A kiterjedt stádiumú betegségben a kezelések bázisát jelenleg is a kombinált kemoterápia jelenti. Sajnálatos módon, jelenleg nem rendelkezünk olyan tumormarkerrel vagy szöveti faktoral, amely a klinikai gyakorlatban alkalmas lenne a betegség monitorozására, segítene a gyors progresszió előrejelzésében, vagy prediktív értékkel bírna az egyes kemoterápiás szerek alkalmazását illetően. Molekuláris célzott terápiára a betegeknek csak egy szelektált csoportja alkalmas, és indikálásának alapfeltétele pozitív prediktív értékkel bíró driver mutáció azonosítása.

Az immunterápia bevezetése paradigmaváltást hozott a tüdődaganatos betegek ellátásában, de ez a kezelési mód sem alkalmazható minden betegnél, és nem minden esetben élvez prioritást az egyéb onkoterápiákkal szemben. Az immunterápiás készítmények alkalmazásának sorrendje és kemoterápiával való kombinálása még nem minden részletében evidencia szintű. Mivel nagy a költségvonzata, a terápiás hatékonyságot előre jelző markerek nagy jelentőséggel bírnak. A klinikai gyakorlatban az immunterápia prediktív markereként a PD-L1 (programmed death ligand-1) protein expressziót használják, amelyről azonban ismert, hogy nem tökéletes biomarker. A magas PD-L1 expressziót mutató daganatban szenvedők csaknem a fele reagál a kezelésre, ugyanakkor a negatív PD-L1 státusz sem zárja ki az

immunterápia hatásosságát. Az immunterápiák prediktív markereinek további vizsgálata tehát rendkívül nagy jelentőséggel bír mind terápiás hatékonyság, mind pedig költséghatékonyság szempontjából.

Összefoglalva, a jelen PhD disszertációban – a fentieknek megfelelően – az alábbi tudományos kérdésekre kerestük a választ.

## CÉLKITŰZÉSEK

Munkánk során célkitűzéseink két vizsgálat köré csoportosultak.

Az **I. számú vizsgálat** során a platinabázisú citotoxikus kemoterápia hatását kívántuk elemezni tüdőrákok főbb szövettani altípusaiban. Ennek kapcsán az alábbi kérdésekre kerestük a választ:

1. A platinabázisú kemoterápia befolyásolja-e a PD-L1/PD-1 expressziót tüdőrákban?
2. Változik-e a daganatos stroma immunsejt denzitása a kemoterápia alkalmazását követően?
3. Van-e jelentősége az alkalmazott kemoterápia összetételének a vizsgált paraméterek változásában?

A **II. számú vizsgálat** során a perifériás vér főbb összetevőit, így az abszolút lymphocyta számot (ALC), az abszolút neutrophil leukocyta számot (ANC) és a thrombocyta számot (PLT) kívántuk vizsgálni a daganatos progresszió során tüdőrákok főbb szöveti altípusaiban, különös tekintettel az agyi áttétek és a csontáttétek megjelenésekor mérhető értékekre. Ezen vizsgálat kapcsán kérdéseink az alábbiak voltak:

1. A tüdődaganatos betegben a rutin klinikai gyakorlatban vizsgált vérkép paraméterek hogyan változnak a betegség progressziója során?
2. A vizsgált vérkép paraméterek hány %-a esik a kóros tartományba a daganat diagnosztizálásakor, az agyi- és/vagy csontáttét megjelenésekor, valamint a betegség utolsó fázisában?
3. Van-e jelentősége a vizsgált vérkép paraméterek változásának a tüdőrákos betegek immunterápiájára vonatkozóan?

# BETEGEK ÉS MÓDSZEREK

## Betegcsoportok

### I. vizsgálat

Vizsgálatunk során 41 tüdő tumoros beteg archivált bronchoscopos és sebészeti szövettani mintapárját tanulmányoztuk. Mind a bronchoscopos, mind pedig a sebészi FFPE (formalin fixált, paraffinba ágyazott) blokkok az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetből származtak. A bronchoscopos mintavétellel nyert szövetmintákat helyi érzéstelenítésben, fiberoscopia, vagy pedig altatásban, merevcsöves bronchoscopia során vettük excisórral. A tumorokat a nemzetközileg elfogadott guideline-ok alapján osztályoztuk (IASLC/ATS/ERS). A tumorok hisztológiai besorolása alapján 20 adenocarcinoma (ADC), 15 laphámcarcinoma (SCC), 1 mucoepidermoid carcinoma (MEC), 1 adenosquamosus carcinoma (ADSQ) és 4 kissejtes tüdőrák (SCLC) került elemzésre. A betegek onkológiai kezelése a helyi onkológiai bizottság által jóváhagyott terápiai javaslat alapján történt. A betegek a daganat sebészi reszekciója előtt 2-4 ciklus neoadjuváns kemoterápiát kaptak. Az alkalmazott kemoterápiákat három csoportra osztottuk: 1. gemcitabin-cisplatin, 2. paclitaxel-carboplatin, 3. egyéb összetételű kemoterápia.

## II. vizsgálat

A vizsgálatban 986 tüdőrákos beteg laborparamétereit elemeztük retrospektív módon. Valamennyiük betegségét az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben diagnosztizálták, onkológiai ellátásukra pedig 2000-2016 között került sor. Közülük 818-an szenvedtek agyi- és/vagy csontáttétben. A fennmaradó 168 esetben, vagy csak egyéb szervet érintő távoli áttét volt kimutatható (n=78), vagy pedig a betegnél a betegség lefolyása során nem alakult ki távoli áttét (n=90).

A bevonási kritériumok alapján a vizsgálatba olyan betegek kerülhettek be, akiknek citológiai vagy hisztológiai igazolt adenocarcinoma (ADC), laphámcarcinoma (SCC), kissejtes tüdőrák (SCLC), nagysejtes neuroendokrin carcinoma (LCNEC) vagy nagysejtes tüdőrák (LCC) daganata volt, és akiknek az alábbi klinikai adatai is rendelkezésre álltak: életkor, nem, dohányzási előzmény, társbetegségek, a tumor lokalizációja, a tumor felfedezésének ideje, valamint vérkép leletek a betegség lefolyásának meghatározott időpillanataiban. A kezdetben agyi metasztázisos betegek közül 38-nál alakult ki a későbbiekben csontáttét, míg a csontáttétes betegek közül 85-nél fejlődött ki később agyi áttét. Az utánkövetés során a betegek 96%-a elhunyt.

A betegek kezelése az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet onkológiai bizottságának döntése alapján történt, amelyet az aktuálisan érvényben lévő nemzetközi és hazai onkológiai irányelvek és a magyar finanszírozási protokoll határoztak meg. A reszekciós tüdőműtéten átesett betegeknél a műtétek fajtája lehetett segmentectomia, lobectomy vagy pneumonectomy. A

sebészeti beavatkozáson átesett operált tüdőtümoros betegek pTNM stádiuma rögzítésre került, a postoperatív onkoterápiát a daganat patológiai stádiuma és szövettani altípusa határozta meg.

Inoperabilitás esetén az ADC-s és SCC-s betegek platinabázisú, kombinált kemoterápiás kezelésben részesültek, az EGFR mutáns vagy ALK transzlokált daganatban szenvedők pedig EGFR-TKI vagy ALK-TKI kezelést kaptak. Az SCLC-s betegek döntő többsége platinum-etoposid, vagy cyclophosphamide-epirubicin-vincristin terápiában részesült elsővonalis kezelésként. A csontáttétes betegek biszfoszfonát kezelést kaptak, az agyi áttétben szenvedőknél pedig metastasectomiára, stereotaxiás irradiációra vagy teljes agyi besugárzásra (WBRT, *Whole Brain RadioTherapy*) került sor.

Az adatbázis zárása 2019. január 10-én történt.

## **Módszerek**

### ***Szövettani minták***

Az I. vizsgálatban a szövettani minták elemzése az alábbi szempontok alapján történt: vizsgáltuk a tumorsejtek PD-L1 expresszióját, a stromális immunsejtek PD-L1 és PD-1 expresszióját, valamint a daganatos stroma immunsejt denzitását. A stromális immunsejtek denzitásának meghatározása hematoxilin-eozinnal festett kenetek elemzése alapján történt, amelyet két egymástól független patológus végzett. Attól függően, hogy a tumor infiltráló immunsejtek a stroma  $\geq 20\%$ -át vagy  $< 20\%$ -át foglalták el, két csoportra osztottuk a daganatokat.



### ***Tissue microarray (TMA)***

A bronchoscopos FFPE szövettani mintákból 3 µm-es metszetek, a sebészeti reszekátum FFPE blokkjaiból TMA készült. A TMA-kat TMA Master (3D HISTECH Ltd, Budapest, Magyarország) berendezéssel készítettük. A reprezentatív tumorterületeket HE festett metszeteken jelöltük ki, melynek segítségével ezen területek re-lokalizálhatóvá váltak az FFPE donor blokk mintákon. A mintákból 3, egyenként 2 milliméter átmérőjű reprezentatív szövethengert (core) helyeztünk át a befogadó (recipiens) blokkba. Rendszerint 70 core-t tartalmazó recipiens blokkot használtunk. Az orientáció megkönnyítése céljából, továbbá az immunhisztokémiai vizsgálatokhoz kontroll szövethként normál tonsilla mintából helyeztünk el 1-1 core-t minden TMA blokkban. Az elkészült TMA blokkokból 3 µm vastagságú metszetek készültek.

### ***PD-L1/PD-1 immunhisztokémia***

A deparaffinálást és a szövetek fixálását követően antigén feltárás és a peroxidáz blokkolás történt. A primer antitestekkel 30 perces inkubálást végeztünk szobahőn, majd a secunder antitest került a metszetekre. A PD-L1 festéshez SP142-es klónt (hígítás 1:100; Spring Bioscience, Ventana; Oro Valley, AZ, USA), kontroll szövethként placentát használtunk. A PD-1 festéshez ab52587 antitestet alkalmaztunk (hígítás 1:100; Abcam, Cambridge, UK), kontroll szövethként tonsilla szolgált. Az immunreakciókat a Bond polymer Refine Detection kittel

(DS9800, Leica Biosystems, Wetzlar, Germany) hívtuk elő, a sejtmagokat hematoxilinnel festettük.

A tumorsejtekben (TC) a PD-L1, valamint az immunsejtekben (IC) a PD-L1 és a PD-1 immunpozitivitást szemikvantitatív módszerrel határoztuk meg. A tumorsejtek esetében 1%, 5%, 10%, 50%, az immunsejtek esetében 1%, 5%, 10% határértékeket alkalmaztunk. A tumorsejtek PD-L1 expressziójának elemzésére alkalmaztunk egy második pontozási rendszert is annak érdekében, hogy a magasabb PD-L1 expressziójú tartományban is észleljük a szignifikáns változásokat. Ennek megfelelően az alábbi kategóriákat hoztuk létre: <1%, 1-5%, 6-10%, 11-20%, 21-30%, 31-40%, 41-50%, 51-60%, 61-70%, 71-80%, 81-90%, 91-100%.

## ***Statisztikai módszerek***

### **I. vizsgálat**

Vizsgálatunk legfontosabb célja a különböző paraméterek abszolútértékének kemoterápiára bekövetkező irányváltozásának meghatározása volt, növekedésük esetében +1, csökkenésük esetében -1, míg változatlanság esetén 0 értéket adtunk. Mivel a vizsgált paraméterek meghatározása szemikvantitatív módon történt, ezért csak elég nagy változás esetén módosult az adott kategória besorolása. A változások középértékét T-teszttel vizsgáltuk, null hipotézisünk az volt, hogy a kemoterápia nem befolyásolja a vizsgált változókat. A változási irányok közötti korrelációt a Spearman R-érték kiszámításával határoztuk meg a

megfelelő adathalmazokra. Az elemzés során a szignifikancia szintet  $\alpha=0,05$  értékre állítottuk be. A viszonylag alacsony esetszám miatt Bonferroni korrekciók nem kerültek alkalmazásra, így minden bemutatott eredményt inkább erős tendenciának kell tekinteni, mint szignifikáns összefüggésnek.

Valamennyi statisztikai analízist a Python rendszerben végeztük a SciPy szoftvercsomagjával.

## **II. vizsgálat**

A vizsgálat statisztikai analízisét a PASW Statistics 23.0 package (SPSS INC., Chicago, IL, USA) programmal végeztük. Az adatok megoszlásának ellenőrzése a Kolgomorov-Smirnov normalitás teszttel történt. A vérkép értékek hosszmetzeti analízisét a nonparametrikus Friedmann és Wilcoxon-rank teszttel végeztük. A Khi-négyzet próbát a nominális változók közötti összefüggésekre használtuk. Az egyváltozós túlélési analízisre a Kaplan-Meier diagrammot és a két változós log-rank tesztet használtuk. A számszerű adatok medián vagy középértéket mutatnak, a teljes túlélés esetében a medián érték fiducia intervalluma (CI) 95%. A kétváltozós p értékek esetében a kevesebb, mint 0,05 értéket tartottuk statisztikailag szignifikánsnak.

## EREDMÉNYEK

### I. vizsgálat

A teljes betegpopulációt tekintve a 41 betegből 9 beteg esetében (22%) észleltünk csökkenést, 3 beteg esetében (7,3%) növekedést és 29 beteg esetében (70,7%) nem találtunk változást a tumorsejtek PD-L1 expressziója tekintetében a neoadjuváns kemoterápia hatására ( $p=0,083$ ).

A tumorsejtek PD-L1 expressziójának csökkenése csak azon betegek csoportjában volt szignifikáns, akik gemcitabin-cisplatin kombinációjú kemoterápiát kaptak ( $p=0,02$ ), és ez az összefüggés a klasszikus és a részletes score rendszer alkalmazásakor is megfigyelhető volt. A paclitaxel-carboplatin kombinációjú kemoterápiát kapó betegek csoportjában ilyen összefüggés nem volt megfigyelhető.

A szövettani alcsoportok (adenocarcinoma/laphámrák) és a nemek (férfi/nő) vonatkozásában nem észleltünk szignifikáns változást a tumorsejtek PD-L1 expressziójában neoadjuváns kemoterápiát követően.

A teljes betegpopulációt tekintve 10 beteg esetében (24,4%) észleltünk növekedést, 8 beteg esetében (19,5%) csökkenést, 23 beteg esetében (56,1%) pedig változatlan immunsejt PD-L1 expressziót találtunk, ami összességében azt jelenti, hogy a kemoterápiának nem volt szignifikáns hatása az immunsejtek PD-L1 expressziójára ( $p=0,643$ ). A főbb szövettani alcsoportok

(adenocarcinoma/laphámrák) esetében sem láttunk különbséget a PD-L1 szintek változásában. Sem a kemoterápiák összetételét, sem pedig egyéb klinikopatológiai jellemzőket illetően nem figyeltünk meg szignifikáns változást.

A teljes betegpopulációt tekintve 12 betegnél (29,3%) nőtt, 16 betegnél (39%) csökkent és 13 betegnél (31,7%) nem változott az immunsejtek PD-1 expressziója a neoadjuváns kemoterápiát követően, azonban ezek a változások nem voltak szignifikánsak ( $p=0,456$ ). Hasonlóképpen nem észleltünk szignifikáns összefüggést sem az adenocarcinomáknál ( $p=0,577$ ), sem pedig a laphámrákoknál ( $p=1,000$ ). A leggyakoribb kemoterápia altípusok sem mutattak szignifikáns összefüggést: gemcitabin-cisplatin ( $p=0,383$ ), paclitaxel-carboplatin ( $p=0,136$ ).

A 41 mintapárból 38 betegnek volt értékelhető szövettani mintája a stromális immunsejtek értékeléséhez. 4 beteg esetében (10,5%) növekedést, 6 beteg esetében (15,8%) csökkenést, 28 beteg esetében (73,7%) pedig változatlan státuszt észleltünk. Az eredmények alapján a neoadjuváns kemoterápia nem befolyásolja szignifikánsan a stromális immunsejtek denzitását ( $p=0,534$ ). Az adenocarcinomás ( $p=0,331$ ) és a laphámrákos ( $p=0,671$ ) alcsoportban sem volt szignifikáns összefüggés kimutatható, hasonlóképpen a kemoterápiás alcsoportokhoz (gemcitabin-cisplatin:  $p=0,67$ , paclitaxel-carboplatin:  $p=1,000$ ). Nem észleltünk összefüggést az egyéb klinikopatológiai alcsoportok elemzésekor sem.

## II. vizsgálat

A vizsgálati csoportban szereplő 818 betegből 352 betegnek (43%) volt agyi áttéte és 466 betegnek (57%) csontáttéte. Kiemelendő, hogy az agyi áttétes csoportban 38 betegnek később csontmetasztázisa lett, 85 betegnél a csontáttétes csoportban pedig a későbbiekben agyi metastázis alakult ki. A férfiakban a csontáttét volt a gyakoribb, míg a nőkben az agyi áttét ( $p=0,006$ ). A csontáttét a 65 év vagy a feletti korcsoportban, míg az agyi áttét a 65 év alatti korcsoportban bizonyult gyakoribbnak ( $p=0,006$ ).

A hosszmetszeti követés során a vizsgálandó vérkép paramétereit rögzítettük a tüdőrák diagnózisának felállításakor, az agyi- vagy a csontáttét kialakulásakor, továbbá a halál időpontja előtt, vagy az utolsó vizit során. A follow up periódus ideje alatt a betegek 96%-a elhunyt.

A teljes vérkép paraméterek – mint a leukocyták száma és az abszolút neutrophil szám – folyamatosan és szignifikánsan növekedtek a longitudinális analízis során, függetlenül a távoli áttét helyétől, ugyanakkor az abszolút lymphocyták száma folyamatosan és szignifikánsan csökkenő átlagértéket mutatott ( $p<0,001$ ).

Ami az átlag thrombocyták értékeit illeti, szignifikáns változást figyelhettünk meg a daganatos progresszió során a vizsgálati populáció mindkét alcsoportjában (agyai áttét:  $p<0,001$ ; csontáttét:  $p=0,043$ ), ezzel szemben a kontrollcsoportban a változás nem volt szignifikáns ( $p=0,084$ ). Az agyi áttétes betegeknél a thrombocyták

szint változása egy csökkenő-emelkedő tendenciát mutatott (320,71 G/L vs. 300,21 G/L vs. 307,47 G/L), míg a csontáttétes betegeknél ez a tendencia emelkedő-csökkenő volt (315,47 G/L vs. 332,92 G/L vs. 322,75 G/L). A neutrophil/lymphocytá arány és a thrombocytá/lymphocytá arány vizsgálatokor mindkét paraméter esetében szignifikáns növekedést figyelhattunk meg ( $p < 0,001$ ).

Az abszolút lymphocytá szám valamennyi szövettani altípusnál és metasztázis típusnál szignifikáns csökkenést mutatott. Ezzel szemben a thrombocytá szám longitudinális elemzésekor szignifikáns *csökkenő-emelkedő* értékeket észleltünk az agyi áttétben szenvedő ADC-s betegeknél ( $p = 0,041$ ) és nem-szignifikáns *csökkenő-emelkedő* értékeket a csontáttétes ADC-s betegeknél ( $p = 0,324$ ). Ezzel szemben az SCC-s betegeknél agyi áttét jelenlétekor nem-szignifikáns *csökkenő-kissé emelkedő* értékeket, míg csontáttét esetében szignifikáns *emelkedő-csökkenő* értékeket találtunk ( $p = 0,001$ ).

SCLC-ben mind agyi, mind pedig csontáttét esetében *csökkenő-kissé emelkedő* thrombocytá értékek voltak detektálhatók ( $p = 0,006$  és  $p = 0,177$ ).

## KÖVETKEZTETÉSEK

1. Megállapítottuk, hogy adenocarcinoma szövettani típusban platinabázisú citotoxikus kemoterápia hatására a betegek közel egynegyedében csökken a daganatszövet PD-L1 expressziója a tumorsejtek felszínén, aminek terápiás konzekvenciája lehet. Az immunsejtek PD-L1 és PD-1 expressziója egyik kemoterápiás csoportban sem változott szignifikánsan.

2. Vizsgálataink során a stromális immunsejt denzitás kemoterápiát követően nem mutatott szignifikáns változást.

3. Kijelenthetjük, hogy a tumorsejtek felszínén észlelt PD-L1 expresszió csökkenés csak a gemcitabin-cisplatin kemoterápiás csoportban volt szignifikáns, míg a paclitaxel-carboplatin kemoterápiás csoportban nem volt megfigyelhető. Mindez arra utal, hogy az onkológiai kezelések sorrendiségének és összetételének szerepe van a tumorsejtek PD-L1 expressziójának változásában.



4. A tüdőrákok főbb szövettani altípusaiban elemeztük a perifériás vér paramétereinek változását a daganatos progresszió során, különös tekintettel az agyi áttét és a csontáttét megjelenésekor megfigyelt paraméterekre. Megállapítottuk, hogy a daganatos progresszió során a thrombocyta szám és a neutrophil leukocyta szám nem mutat szignifikáns változást.

5. A vizsgált vérkép paraméterek tekintetében a kórosan alacsony lymphocyta számú csoportba tartozók aránya folyamatosan növekedett a betegség lefolyása során, függetlenül a daganat szövettani altípusától vagy a távoli áttét fajtájától. Ezzel szemben a kórosan magas thrombocyta számú csoportba tartozók aránya folyamatosan emelkedett az ADC-s betegeknél, azonban csökkent az SCLC-ben szenvedőknél.

6. Elemzésünk során a vizsgált populációban folyamatosan és szignifikánsan csökkent a perifériás lymphocyta szám, amely megfigyelés az immunterápiák minél korábbi stádiumban történő alkalmazását támogatja. Eredményeink arra utalnak, hogy egyes laboratóriumi és histopathologiai paramétereknek jelentősége lehet az immunterápia időbeliségének meghatározásában.

## KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

PhD munkám során több intézet munkájában és számos projektben aktívan vehettem részt. Szeretnék köszönetet mondani mindezért témavezetőmnek és mentoromnak, Prof. Dr. Moldvay Juditnak, aki az Országos Korányi Pulmonológiai Intézetben segítette munkámat. Köszönöm az Intézet korábbi vezetőjének, Dr. Kovács Gábornak, jelenlegi főigazgatójának Dr. Bogos Krisztinának és a Bronchologiai Osztály vezetőjének, Dr. Markóczy Zsoltnak a támogatását.

Köszönettel tartozom, hogy a Nemzeti Agykutatási Program munkájában részt vehettem, és így együtt dolgozhattam Dr. Szállási Zoltánnal, Dr. Reiniger Lillával, Dr. Téglási Vandával, Prof. Dr. Tímár Józseffel, Dr. Bagó Attilával és Dr. Pipek Orsolyával.

A tumorszövet mintákért, továbbá az immunhisztokémiai vizsgálatokban nyújtott segítségért köszönettel tartozom az Országos Korányi Pulmonológiai Intézet Mellkassebészeti Osztályán Prof. Dr. Vadász Pálnak és Munkatársainak, a Patológiai Osztályon Dr. Fillinger Jánosnak és Munkatársainak, valamint az Országos Klinikai Idegtudományi Intézetből Dr. Bagó Attilának, a Semmelweis Egyetem I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetéből pedig Dr. Reiniger Lillának.

Köszönöm megtisztelő együttműködését és segítségét Dr. Döme Baláznak és Dr. Harkó Tündének.

Végül, de nem utolsó sorban, köszönöm a férjem, Jáger Gyula és szüleim kitaró támogatását.

## SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

### A disszertáció alapját képező közlemények

1. **Rojkó L**, Reiniger L, Téglási V, Fábíán K, Pipek O, Vágvölgyi A, Agócs L, Fillinger J, Kajdácsi Z, Tímár J, Döme B, Szállási Z, Moldvay J.

Chemotherapy treatment is associated with altered PD-L1 expression in lung cancer patients.

JOURNAL OF CANCER RESEARCH AND CLINICAL ONCOLOGY. 2018 144(7) pp. 1219-1226.

IF: 3,332

2. **Rojkó L**, Megyesfalvi Z, Czibula E, Reiniger L, Teglas V, Szegedi Z, Szallasi Z, Dome B, Moldvay J.

Longitudinal analysis of complete blood count parameters in advanced-stage lung cancer patients.

THORAC CANCER. 2020 Nov;11(11):3193-3204.

IF: 3,50

### A disszertáció témájához kapcsolódó közlemények

1. Téglási V, Pipek O, Lózsa R, Berta K, Szüts D, Harkó T, Vadász P, **Rojkó L**, Döme B, Bagó AG, Tímár J, Moldvay J, Szállási Z, Reiniger L.

PD-L1 Expression of Lung Cancer Cells, Unlike Infiltrating Immune Cells, Is Stable and Unaffected by Therapy During Brain Metastasis.

CLIN LUNG CANCER. 2019 Sep;20(5):363-369.e2.

IF: 3,550

2. **Rojkó L**.

Onkoterápiák szöveti biomarkerekre és laborparaméterekre gyakorolt hatása tüdőrákban – Hazai vizsgálatok

MEDICINA THORACALIS 2019;72:2013-2019.

3. Reiniger L, Téglási V, Pipek O, **Rojkó L**, Glasz T, Vágvölgyi A, Kovalszky I, Gyulai M, Lohinai Z, Rásó E, Tímár J, Döme B, Szállási Z, Moldvay J.

Tumor necrosis correlates with PD-L1 and PD-1 expression in lung adenocarcinoma.

ACTA ONCOL. 2019 Aug;58(8):1087-1094.

IF: 4,089

4. Fabian K, Puskas R, Kakuk T, Pres L, Fejes D, Szegedi Z, **Rojko L**, Szallasi Z, Dome B, Pipek O, Moldvay J

Renal Impairment Hampers Bisphosphonate Treatment in a Quarter of Lung Cancer Patients with Bone Metastasis

BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY & TOXICOLOGY. 2018 Jan;122(1):126-132.

IF: 2,45

5. Teglas V, Reiniger L, **Fabian K**, Pipek O, Csala I, Bago AG, Varallyai P, Vizkeleti L, **Rojko L**, Timar J, Dome B, Szallasi Z, Swanton C, Moldvay J.

Evaluating the significance of density, localization, and PD-1/PD-L1 immunopositivity of mononuclear cells in the clinical course of lung adenocarcinoma patients with brain metastasis.

NEURO-ONCOLOGY. 2017 Aug 1;19(8):1058-1067.

IF: 9,384