



Válaszok Prof. Dr. Matolcsy András opponensi véleményére

Mindenek előtt nagy megtiszteltetésnek tartom és köszönöm, hogy a Professzor Úr elvállalta munkám bírálatát és nagyon lényegre törően valamint pozitívan értékelte. Külön köszönöm, hogy kiemelte szakmavezető és szakmaszervező munkásságomat, és támogatta a jelöltségemet.

Kérdéseire, megjegyzéseire a következő válaszokat adom.

1, Van-e arra vonatkozó adat, hogy az ALC megoszlása, az az B-, T- vagy NK-sejtes eredete, vagy másként fogalmazva a humorális vagy celluláris immunitás státuszával hozható-e összefüggésbe a prognózis? Kimutatható-e valamilyen dinamika a kezelés során és azt követően a lymphocyta populációk megoszlása tekintetében? Van-e lehetőség a kezelés intenzitásának csökkentésére azon betegeknél, akik MRD negatívak, de $ALC < 350/\mu l$?

Válasz:

Nincsenek egyértelmű adatok arra vonatkozólag, hogy a humorális vagy a celluláris immunitás játszik-e szerepet az ALC prognózisra kifejtett hatásában. Elméletileg természetesen inkább a celluláris citotoxicitás játszhat szerepet a daganatellenes (leukémia ellenes) hatásban. Mi a saját vizsgálatainkban tovább szeretnénk elemezni éppen a lymphocyta populációk alakulását a leukémia kezelés során. Tekintettel arra, hogy ezen betegek különösen intenzív kemoterápiás kezelést kapnak, és szinte végig a kemoterápiás kezeléseket alatt erősen immunszupprimált állapotban vannak, erősen gátolt csontvelő működéssel, így a kérdésre elég nehéz válaszolni, vagy akár csak vizsgálatot tervezni. Az biztos, hogy a csökkent antitest termelés kompenzációjára többen próbálkoznak nagy-dózisú immunglobulin adásával, de ez első sorban az életveszélyes infekciók megelőzését célozza. Másrészről az immunterápiás próbálkozások egyre nagyobb szerepet kapnak a leukémia ellenes kezelésben (CAR-T-sejtek), vagyis a celluláris immunitás erősítése, vagy gyorsabb, jobb regenerációja a prognózis szempontjából meghatározó lehet. Egy nemrég megjelent (kis esetszámú)

tanulmány az első, mely a folyamat háttérében álló patomechanizmust próbálja tisztázni (Rolf N et al: Absolute lymphocyte counts at end of induction correlate with distinct immune cell compartments in pediatric B cell precursor acute lymphoblastic leukemia. Cancer Immunol Immunother, 2018) Ebben a studyban a CD+ T-sejteknek és a dendritikus sejteknek tulajdonítanak első sorban jelentőséget (ALC és prognózis szempontjából)

További lehetséges elméleti magyarázat lehet, hogy a csontvelői regeneráció gyorsasága, a normál vérképzés mielőbbi visszaállása mutatója lehet a kezelés hatékonyságának, a citosztatikumok daganatellenes hatékonyságának, a csontvelőnek a leukémiás sejtek gátló hatásától való megszabadulásának és egy hamarabb feltisztuló, jobb állapotú csontvelőben nagyobb a gyógyulás esélye.

Újabb irodalmi adatok a csontvelő átültetés után is jobb prognózisról számolnak be jobb csontvelő regenerálódás, gyorsabb normál lymphocytaszám emelkedés mellett (Kobulniczky DL et al :The influence of lymphoid reconstitution kinetics on clinical outcomes in allogeneic stem cell transplantation. Leuk Lymphoma 2018)

Azon betegek esetében, akik MRD negatívak és jó a csontvelői regenerációjuk (ALC ≥ 350 umol/l) valóban felvetődik a kezelés intenzitásának csökkentése, de ehhez biztos, hogy további vizsgálatok szükségesek. A korábbi prognosztikai markerek több évtizedes tapasztalatok alapján kerültek be a klinikai gyakorlatba. Szerintem inkább fordítva kell elgondolkodni, hogy azon betegek esetén, akik ugyan MRD negatívak vagy más prognosztikai faktorokkal kedvező prognózisúak, de egyértelműen rossz a 33. napi ALC válaszuk, azoknak szóba jön a kezelés intenzifikálása.

2/A Miért csak két napos követés van feltüntetve? Az ábráról az olvasható le, hogy a 2. nap nem szűnik meg a vesetoxicitás, sőt az első naphoz képest még növekszik is. A proteinuriát tubuláris károsodásként értelmezi a dolgozat. A proteinuria okaként kizárható a glomeruláris károsodás?

Válasz:

A vizsgálatban a betegek által a kórházban eltöltött idő alatt történtek a vesefunkciós vizsgálatok 24 órás vizeletgyűjtés segítségével. Jó MTX szérumkoncentrációk esetén a betegek az infúzió után 48 órával otthonukba távozhattak. Természetesen jó lett volna legalább egy hétig folyamatosan követni a betegek részletes vesefunkcióit, de etikailg megkérdőjelezhető lett volna, ha betegeket pusztán a vizsgálatok végett tovább a kórházban kell tartani. Mi ebben a vizsgálatban, első sorban a MTX kezeléseket alatt jelentkező akut hatásokat kívántuk vizsgálni, pontosan azért, hogy a kezeléseket alatti hidráltat optimalizáljuk. És megjegyzendő tovább, hogy az észlelt vesetoxicitási eltérések csekélyek voltak, a betegek mindennapi életét nem befolyásolták. Az egy hét

elteltével végzett kontroll vizsgálatok alkalmával történt vesefunkció ellenőrzés, de technikai okok miatt sajnos, ekkor már a betegek nagy részétől nem volt 24 órás vizeletgyűjtés. A szórványosan meglévő adatokból meg nem lehetett messze menő következtetéseket levonni, így ezeket az értekezésből kihagytam. A vizsgálat legnagyobb haszna az lett, hogy azóta a betegeket intenzív hidrálással és alkalizálással kezeljük.

A proteinuria hátterében természetesen nem lehet egyértelműen megmondani, hogy tubularis vagy glomeruláris eredetű-e. Az észlelt eltérések csekély volta, és az irodalmi adatok alapján (a MTX a tubulusokban kicsapódhat, és első sorban így okoz vesekárosodást), feltételezni lehet csak, hogy a proteinuria hátterében elsősorban tubuláris háttér áll. A vizelet fehérje ürítést további elektroforezisnek kellett volna alávetni, hogy pontosabb képet kapjunk a vesekárosodás patomechanizmusáról. Erre azonban, sajnos nem volt lehetőségünk.

2/B A túlélési görbék alapján a betegek közel 1/3-át a kezelés első 2 évében elvesztették az alkalmazott MTX dózisától függetlenül. Ezen elhalálozott betegek a korai áttétes betegek vagy reszekcióval nem tumormentesíthetőek voltak? Ha leválasztjuk az eleve rossz prognózisú betegeket az analízisről, akkor is van különbség a túlélésben a különböző koncentrációjú MTX kezeléseknek?

Válasz:

A kezelés kezdeti szakaszában leginkább a radikálisan nem megoperálható, elsősorban törzsi lokalizációjú betegeket veszítettük el, ill. azon betegeket, akik nem egyeztek bele a radikális műtétbe vagy a kezelésbe. Ezt követte általában a kezdetben már metastazissal bíró vagy a kezelésre nem jól reagáló betegek elvesztése. A legkésőbbi halálesetek a lokálrecidivák vagy késői (tüdő)metasztázisok esetén fordultak elő.

Arra vonatkozólag nem tudok egyértelmű választ adni, hogy ha csak a „jó” prognózisú betegeket nézzük, akkor milyen lett volna a MTX szintek és a túlélés kapcsolata. Vizsgálatainkban pont a már létező rizikócsoportok és a MTX szintek összefüggéseit kívántuk elemezni. Az esetszám nem elég nagy ahhoz, hogy nagyon sok alcsoportot vizsgáljunk, mert akkor szignifikáns következtetések nagy valószínűséggel nem vonhatók le. A túlélési elemzésből egyébként a legrosszabb prognózisú betegeket (csak biopszia, kezdeti progresszió, nem egyezett bele a kezelésbe) eleve kizártuk, így egy kissé kedvezőbb prognózisú betegcsoportra vonatkoztak az adatok. További adatgyűjtés után, érdemes lehet megvizsgálni nagyobb betegpopulációban a

Professzor úr által felvetett kérdést részletesebben. Köszönjük az ötletet!

3, Felállítható-e olyan SNP konfiguráció, ahol az ALL-ben és OS-ben alkalmazott MTX és szteroid kezelés kontraindikált vagy egyértelműen csökkentett dózis alkalmazása indokolt.

Válasz:

Vizsgálataink pontosan a Professzor Úr által feltett kérdésre adható válaszok miatt történtek. Jelenleg genetikai háttér alapján még terápiás változtatások alig történnek. Egyedül talán, bizonyos munkacsoportok a 6-merkaptopurin metabolizmusában szerepet játszó TPMT enzim polimorfizmusai alapján változtatnak a gyógyszer adagon (de a fehérvérsejtszám változás, amit mi követünk, szintén jó alapot ad a gyógyszeradagok beállítására) (MV Relling et al: Clinical Pharmacogenetics implementation consortium Guidelines for thiopurine methyltransferase genotype and thiopurine dosing, 2010).

A különböző CYP enzimek széles genetikai variánsai Magyarországon is vizsgálhatók és számos gyógyszer metabolizmusában játszhatnak szerepet. Jelenleg a súlyosan toxikus tüneteket mutató betegekben törekszünk arra, hogy genetikai információkat kapjunk (pl. CYP rendszerek) és ezen információkat felhasználjuk a kezelés folytatásában.

Ugyanakkor a klinikai kép és a laboratóriumi paraméterek az alapvető jelentőségűek, életveszélyes toxicitás után, genetikai eredménytől függetlenül csökkentünk a kezeléseken, vagy elhagyunk gyógyszereket.

Az még a távolabbi jövő, hogy a kezelések megkezdése előtt, pusztán genetikai panel alapján módosítsunk a kezeléseken. A nemzetközi tudományos közélet rengeteg adatot szolgáltat, a mi vizsgálataink is talán kicsit hozzájárultak az információkhoz. Egyre több guideline jelenik meg a legkülönbözőbb gyógyszer csoportokban (antivirális szerek, antikoagulánsok, koleszterin csökkentők, antiaritmiás szerek stb., CPIC Guidelines).

A szteroid kezelések vonatkozásában nagyon nehéz lesz egyértelmű panelt összeállítani, itt inkább a klinikai hatékonyság és a mellékhatások határozzák meg a dózist. Egyértelmű szteroid kontraindikációt nehezen tudok elképzelni, mert a glukokortikoidok a limfoid leukémia kezelésének alap gyógyszerei és természetesen a mellékhatásokat vállalni kell a halálos betegségből való gyógyulás érdekében. Dózis csökkentés is ritkán fordul elő, inkább gyógyszerelváltás jön szóba (dexamethasonról pl. prednisolonra vagy methylprednisolonra). A szteroidok mellékhatásainak egyik fontos klinikai lehetősége, ha a gyógyszeradagokat naponta többször adjuk (4-6x), illetve ha intermittálóan alkalmazzuk (pl. egy hétig igen, egy hét szünet, majd megint 1 hét kezelés).

A MTX esetében már lehetnek olyan genetikai adatok, amelyek már az első nagy-adagú MTX kezelések előtt befolyásolhatnák a gyógyszeradagot. A legpotensebb jelölt erre az MTHFR, melynek a C677T polimorfizmusa, ill. a homozigóta (TT) formája életveszélyes toxicitással járhat (Müller et al, Anticancer Res 2008). Kidolgozott panel még nincs MTX

esetében, ami azért sem meglepő, mert a metabolizmusában nagyon sok enzim és jelátviteli mechanizmus szerepel.

A további SNP-k bevonása, panellek összeállítása még a jövő feladata, de az egyértelműen látszik, hogy számtalan genetikai variáns együttes eredménye hozhat változást. A probléma az, hogy még ha meg is határozunk olyan genetikai alcsoportokat, akiknél a toxicitás különösen veszélyes, ezek a panellek sem adnak 100 %-os biztos információt 1-1 betegre vonatkozólag. Jelenleg olyan alcsoportok meghatározására van lehetőség, ahol bizonyos mellékhatások veszélye különösen nagy. De ezen betegcsoportokon belül is vannak olyan betegek, akiknél nem fordulnak elő kifejezetten súlyos mellékhatások, vagyis előfordulhat, hogy egyes betegeknek feleslegesen csökkentünk vagy emelünk a kezelésén.

Tisztelettel kérem Professzor Urat válaszaim elfogadására!

Dr. Kovács Gábor
egyetemi docens

Budapest, 2018.05.22.