Opponensi vélemény

Dr Rényi-Vámos Ferenc

Új lehetséges biomarkerek és prognosztikai tényezők vizsgálata mellkasi daganatokban

című MTA doktori értekezésről

I. Általános megjegyzések

Sebésztől szokatlan tudományos témát választott a jelölt, amikor a műtéti therápia hatékonyságának adott kérdésben való vizsgálata, új módszerek helyett szélesebb kontextusba helyezi a neoplazmák, és különösen a mellkasi malignomák diagnózisának, kezelésének kérdését. A modern medicina és vélhetően az eljövendő még inkább a nanotechnológiával köt szövetséget: legyen ez diagnosztikus marker vagy éppen molekulára, génhibára célzott therápia. A sebészet léptéke, a látható, vagy a minimálisan invazív módszerek használatával felnagyított, a virtuális térbe átemelt valósága ehhez képest csak látszólag más: és a jelölt témaválasztása, munkája ennek bizonyítéka.

A szövet - a sebészi, a manuális tevékenység elsődleges közege – magában rejti azokat a jeleket, amelyek megszabják a sorsát, és magát a testét is, amelyet sokadmagával alkot és működtet. A mellkasi szervek elfajult sejtjeinek üzenetét dekódolni – akár azzal a szándékkal is, hogy jó irányba fordítsuk, azaz célzott terápia alapja legyen – ez alkotja a jelölt munkájának gerincét.

Bár két mellkasi betegségcsoport alkotja a disszertáció alapjául szolgáló tanulmányok tárgyát (a primer tüdőrák és a mellhártya kóros szövetszaporulata), a kutatás tárgya szélesebb, maga a jelátvitel és ennek adó-fogadó oldala, a sejtek elfajulásának kérdése.

A modern tudomány sem a szakmai sem az országhatárokat nem ismeri, ennek megfelelően az alább tárgyalandó vizsgálatok több centrumot, számos esetben nemzetközi kooperációt képviselnek. Halványodik az egyes kutató fontossága, az együttműködés, a folyamatellenőrzés és az irányítás lényegesen meghatározóbb. Ugyanakkor ez a kooperáció a magyar orvostudomány nemzetközi reputációjának növekedését is jelenti. Ha úgy tetszik, jelátvitel a tudomány internacionális mezőjében.

II. Formai szempontok

A dolgozat összesen 120 oldalas munka, amelynek vázát hat, magas impakt faktorú nemzetközi közlemény alkotja, amelyek közül kettőt megosztott első, egyet pedig megosztott utolsó szerzőként jegyez a jelölt. Maga az értekezés 87 oldalt foglal el, fejezetenként a szokásos Bevezetés - Következtetések tagolásban. 13 táblázat és 32 ábra illusztrálja a dolgozatot. Az ábrák szerkesztése sajnos nem egységes, legalább öt különböző grafikai, szerkesztési megoldást alkalmaz, feltehetően az eredeti cikkeknek megfelelően. Az illusztrációk nyelve dominánsan magyar, sok helyen azonban vegyesen angol és magyar, néhol kizárólag angol. Számos táblázat esetében rendkívül zavaró a tördelés, ahol az adatok feltüntetése a másik oldalon folytatódik (7, 8, 10, 12. táblázat). Ez állandó oda-vissza lapozgatást tesz szükségessé, amely megnehezíti a táblázat áttekinthetőségét.

Az irodalmi hivatkozások, némileg szokatlan módon, fejezetenkénti felsorolásban szerepelnek, ugyanakkor a szövegben nem található a citációk feltüntetése.

Formai szempontból a munka megjelenése egyenletes, rendszerint áttekinthető. Stílusa gördülékeny, jól érthető, elütés, gépelési hiba csak elvétve található.

A rövidítésjegyzék logikája helyenként zavarba ejtő. Az „EFS” jelentése például valóban esemény nélküli túlélés, de a rövidítés feloldása nem ez. Helyenként teljesen plauzibilis rövidítések is bekerültek a jegyzékbe (ld.: CT, annak erőltetett és soha nem használt magyarázatával, mint „számítógépes tomográfia”); ugyanakkor hiányzik pl. a PR/MR vagy az MVD (12. táblázat) magyarázata.

III. Tartalmi megjegyzések, kritikai észrevételek

1.) **A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata a kissejtes és a nem-kissejtes tüdőrákban.**

A nyirokkeringés és a vérszállító érrendszer viszonya a daganat terjedésével kapcsolatban a tüdőrák esetén éppúgy centrális kérdés, mint a GI traktus daganataiban. A localis/systemás oppositio onkológiai megfeleltetése ez.

A megállapítások nem csak az adott beteg prognózisára vonatkoznak, de utat nyithatnak therapiás megoldásra is. Reflektálnak indirekt módon arra a központi kérdésre is, amit a tumor és a beteg interakciójának nevezünk, és amelynek fontossága nem hangsúlyozható túl, hiszen várhatóan a jövőbeli terápiákban egyre nagyobb hangsúlyt fog kapni. Ez az a kérdés, amely a munka zárótanulmányában, az apelin kapcsán majd újra elő fog kerülni.

Az, hogy a fokozott lymphangiogenezis a tumor periferián rossz túléléssel jár, legalább annyit mond a betegről, mint a daganatról. A kimenetel tehát ebben az esetben is az interakció függvénye.

Jelölt szerint vajon mi lehet a magyarázata annak, hogy – bár a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt VEGF-C szint a kissejtes tüdőrák mintáiban – sem a klinikopathológiai jellemzők, sem a nyirokcsomó stádium, sem a túlélés tekintetében nem igazolódott összefüggés.

2.) **Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén**

A vizsgálat rendkívül fontos kiindulópontja, hogy a kórkép kapcsán a mai napig nem létezik megbízható, non-invazív prognosztikus biomarker. A tanulmány nagyon jelentős érdeme annak nemzetközisége, a négy ország centrumát is involváló multicentricitás.

A tanulmány egyik gyenge pontja, hogy eleve egybemossa a jó és rosszindulatú daganatokat, majd az adatok analízisét követően demonstrálja, hogy ezek jelentősen

különböznek, például a túlélésben is. A hasi onkológiában ez közhely, feltételezhetően a mellkassebészetben is.

Ugyancsak összehasonlítja a VATS és a nyílt műtéttel operált betegcsoportokat is, noha ezek számos paraméter (ld. méret, dignitás…) tekintetében teljesen különböznek. Ennek alapján nincs értelme demonstrálni a szövődmények arányának szignifikáns különbségét.

A vizsgálat multicentrikus jellegéből adódóan sajnos számos adatsor hiányos. Az immunhisztokémiai vizsgálatok közül a BCL2 közel az esetek felében, a CD99 több mint 70%-ban hiányzik. A CRP műtét előtti értéke az esetek felében nem állt rendelkezésre. Kérdésem, hogy ennek tükrében megkockáztatható-e biztos és egyértelmű következtetéseket levonni (főleg ez utóbbi) prognosztikai szerepével kapcsolatban?

3) **A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan**

A multicentrikus vizsgálatban 5 magyar intézet vett részt. Szokatlan, és nehezen érthető, hogy miért nem kerültek megnevezésre ezek az intézetek? Miért szerepelnek a disszertációban anonym módon?

Jelölt a primer daganat diagnosztizálását követő 1 hónapon belül kialakult áttéteket korai, az 1 hónapon túliakat késői metastasisnak tekinti. Számomra ez rendkívül meglepő. A hasi sebészetben késői metastasisnak a minimum 6, de inkább 12 hónapon túl detektált áttéteket nevezzük. Mi az oka ennek a szokatlan terminológiának?

Jelölt megállapításai szerint centrális lokalizáció esetén gyakoribbak a csont-, perifériás tumor esetén gyakoribbak a tüdőmetastasisok (34 vs 49%, ill. 66 vs 51%). Mindezt azonban nem támasztja alá statisztikai számításokkal, azaz nem lehet tudni, hogy ezek az eltérések valóban szignifikáns különbségek-e?

További kérdésem: a metastatikus mintázat feltérképezésének van-e bármilyen konzekvenciája? Mennyiben befolyásolják a találtak a preoperatív metastasis kutatás stratégiáját?

Az a megállapítás, hogy a 3, vagy annál több metastasissal rendelkező betegek túlélése szignifikánsan rövidebb, mint a kétszervi áttéttel bíró betegeké, meglehetősen kézenfekvő gondolat. Hiányolható viszont az oligometastasiok (különösen a tüdő-máj) kezelésének korszerű szemlélete, a sebészi resectiok esetleges helye, taktikája...

A tüdőcarcinomák specifikus szövettani altípusainak a metastasisképzéssel kapcsolatos összefüggései, ezek vizsgálata valóban fontos kutatási téma lehet a jövőben.

4.) A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben.

A mellkasi és hasi, peritonealis mesothelioma csak részben és későn teljesíti a malignomák egyik fontos feltételét, a távoli áttétképzést. Ezért is fontos, hogy minél többet tudjunk meg a terápiás választ jósló, predictiv tulajdonságairól. A tanulmány óta a terápiás eszköztárban megjelentek a target terápiák, illetve az immunmoduláns szerek is. Kétségtelen, hogy a multimodalis therapia a jövő útja, miközben nyitott maradt a sebészi agresszivitás, azaz az exstirpatio radikalitásának optimális szintjének kérdése. Ez a kiterjesztett pleuropneumonectomia – vs parenchymaspóroló decorticatio vita, ahol még várunk a végső válaszra. Vélhetően az adott tumorra optimalizált döntés lesz a megoldás, de mindenképpen csak komplex onkológiai kezelés, azaz neoadjuvans chemoirradiatio keretein belül.

Az ötvenöt beteg közül csak az esetek 36%-ában (20 fő) volt lehetőség a tumor térfogat mérésére. Ez önmagában is megkérdőjelezheti a határozott következtetések levonását. Ráadásul – vélhetően pont a kis esetszám miatt – a keringő C4d plazmaszintek és a tumor térfogat között nem sikerült statisztikailag szignifikáns összefüggést igazolni ($p=0,099$). A lineáris korreláció lehet ígéretes és bíztató eredmény, de ennek alapján talán korai úgy fogalmazni, hogy „bizonyítást nyert” a keringő C4d szint és a tumor térfogata közti összefüggés.

További kérdésem, hogy milyen lehetséges hipotézissel magyarázza a jelölt azt a (számomra meglepő) tényt, miszerint a többi keringő markerrel ellentétben MPM-ben a C4d szintek nem különböztek szignifikánsan a betegek és az egészséges kontroll csoport között?

5.) Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában

A zárótanulmány visszakanyarodik az angiogenezis kérdéséhez, ez alkalommal az apelin expressziót vizsgálja az NSCLC prognózisában. A marker által jelölt reakciónak fontos szerepe van a várható therapiás válaszra.

Vajon mivel magyarázható, hogy az apelin expresszió csupán a nagy érdenzitással mutat szignifikáns összefüggést, sem a szövettan típusa, sem a T, sem az N stádium nem befolyásolja azt?

IV. A doktori értekezés új megállapításainak tartom

1. Bizonyította, hogy lymphangiogenezis kizárólag az angiogén növekedési típusú tüdődaganatokban jelenik meg, és a nyirokér denzitás összefügg a klinikai viselkedéssel. Igazolta, hogy az angiogén tumorok folyamatos lymphangiogenezis kíséretében növekednek, valamint bizonyította, hogy SCLC esetén a csontvelő eredetű LVEPC sejtek emelkedett szintje korrelál a nyirokcsomó metastasissal és a rosszabb prognózissal.
2. Igazolta, hogy a gyulladásos paraméterek prognosztikai értékkel bírnak soliter fibrózus tumorok esetén, amelyek közül a fibrinogén önálló prognosztikai faktornak bizonyult.
3. Igazolta, hogy a tüdő adenocarcinoma centrális lokalzációja hajlamosít a korai áttét kialakulására, míg a perifériás elhelyezkedés esetén jelentősen hosszabb a betegek túlélése. Megállapításokat tett a lokalizáció és az áttétek megjelenésének összefüggéseivel kapcsolatban.
4. Bizonyította, hogy a keringő C4d szint korrelál az MPM betegség stádiumával, továbbá igazolta az összefüggést a kemoterápiás válasz és a keringő C4d szintje között.
5. Igazolta, hogy a fokozott apelin expresszió megnövekedett érdenzitással és rosszabb prognózissal jár NSCLC-ben.

V. Összegzés

A disszertáció témaválasztása komoly klinikai jelentőséggel bír, az alapjául szolgáló tudományos munka és kutatás magas színvonalú, kellően integrált. Az ezekből származó, hiteles, értékes eredmények, illetve az ezek alapján levont és irodalmi adatokkal összevetett következtetések jelentős klinikai relevanciával rendelkeznek, a vizsgált kutatási terület előrelépéséhez jelentősen hozzájárulnak. A jelölt által is vezetett vizsgálatok tervezése, az eredmények analízise az elvárhatóan magas tudományos igénnyel történt, a következtetések zöme meggyőző bizonyítékot szolgáltat megállapításaihoz.

Fentiek alapján javaslom a Doktori Bizottságnak dr Rényi-Vámos Ferenc doktori értekezésének nyilvános vitára bocsátását, sikeres védés esetén pedig az MTA doktora cím odaítélését.

Győr, 2021. 10. 01.

Prof. Dr. Oláh Attila
az MTA doktora