

# Opponensi vélemény

**Dr Rényi Vámos Ferenc**

**Új lehetséges biomarkerek és prognosztikai tényezők vizsgálata mellkasi daganatokban**

című MTA doktori értekezésről

**Prof Dr Molnár F Tamás DSc, FETCS, MA(hist)**

## I.

### Bevezetés

#### Általános megjegyzések

A címben szereplő prognózis (prognosis), az elkövetkezendők tudása vagy vulgárisan fogalmazva a jövőmondás, a medicina sokaktól keresett Szent Grálja legalább annyira az orvoslás artisztikum, azaz művészet voltából eredő transzcendens kötelme, mint amennyire másik arca, nevezetesen technikai jellege diktálta feladat. A „techné” és az „ars” eme arisztotelészi kettősségből fakadó feszültségét a XXI. századi orvoslás a kirakós játékot idéző genomikai tudás birtokában, magas statisztikával felvértezve próbálja feloldani. A jelölt az oncopulmonologia és a mellkassebészet határfelületén ennek a feladatnak igyekszik eleget tenni.

A prognosis, ez a Hippokratesztől is használt fogalom a betegség, esetünkben a mellkasi neoplasma, rendszerint malignus tumor sajátlagos tulajdonságára alapozott jóslás, míg a predikció (predictio) a beavatkozás, azaz a therapia eredményét jeleznél előre<sup>1</sup>. A kettő úgy függ össze, hogy közben megőrzik egyedi tulajdonságaikat, különbözőségeiket is. A görög gnósis a tudás, a latin dictio a beszéd elé teszi a pro illetve pre előtagot: mutatva a prioritásbeli különbözőségeiket is. A therapia kapcsolt predictio persze függ a daganat virchowianus sejtfarmájától, a bennfoglalt genetikai tartalomtól is – nem beszélve az olyan epigenetikus tényezőkről, mint a tumor körüli beteg és lelke, és a társadalmi közeg. A doktori értekezésben

---

<sup>1</sup> Italiano, A: Prognostic or Predictive? It's Time to Get Back to Definitions! Journal of Clinical Oncology 2011;29 (35): 4718

főszereplő prognosis/predictio különbségtétel lazúros voltára még visszatérek. A címbeli harmadik kulcselemet, a markert, azaz jelzőt az angol nyelv, pontosabban a céllövészet és a golfmezők terminológiája kölcsönözte. A biológiai marker a prognosis és a predictio közös szolgálóleánya lenne.

Úgy tűnhet, túlságos hangsúlyt kapnak majd a terminológiai kérdések: de gondoljuk meg: az akadémiai munka útmutatás, etalon az eljövendő generációk számára, és a meghaladandó kiindulási szint ez lesz, amit 2021-ben bírálunk.

A munka két mellkasi betegségcsoportban végzett kutatáseggyüttesre épül: a primaer tüdőrákban és a mellhártyadaganatok terén végzett évtizedes teljesítményt összegez.

## II

### **Formai szempontok**

Szikár, az érdemi szöveget illetően 87 oldalas munka, 13 táblázattal, 32 ábrával. Az általános bevezető, majd a célkitűzések után öt számozott fejezet következik (I-V) majd „Az értekezés legfőbb megállapításai” következnek. A számozott fejezeteket egyenként 73, 24, 46, 37 és 53 azaz összesen 243 irodalmi hivatkozás támogatja. A citációk rendszerint „az első három szerző és munkatársai” megjelenési formájúak, számos kivétellel, ahol négy vagy több név is szerepel (A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem kissejtes tüdőrákban irodalomjegyzékének 5, 17, 67-számú elemei). Az V. fejezet 15 szerzős alapcikkének első tíz tagját ismerhetjük meg. (Judit Berta, Istvan Kenessey, Judit Dobos, Jozsef Tovari, Walter Klepetko, Hendrik Jan Ankersmit, Balazs Hegedus, Ferenc Renyi-Vamos, Janos Varga, Zsolt Lorincz, Sandor Paku, Gyula Ostoros. Anita Rozsas, Jozsef Timar, Balazs Dome.) A disszertáció alapjául hat igen rangos lap béli közlemény szolgál, melyből kettőben megosztott első, egyben pedig megosztott utolsó szerző a jelölt.

Formai szempontból a munka jól tagolt, bár szívesen láttam volna egy konkluzív (VI.) fejezetet, amelyben a Bevezetésben pályára indított ív földet ér, egyfajta záróköként fogná egybe a címben ígértek szerinti szempontból összekötött öt vizsgált témakört.

Stílusa a mai orvosi szaknyelvnek megfelelő, itt-ott infektálódva annak kétes értékű kifejezéseitől, pseudo-anglicizmusaitól, germanizmusaitól. Elütés, gépelési hiba elvértve fordul csak elő.

A rövidítésjegyzék logikájában keveredik az angol és a magyar, a betűszavak feloldása elegyes – így lesz az MRI-ből mágneses rezonancia-képalkotás (MRK?). Példám a BLA itt Bronchoalveolaris lavage-ként szerepel, ami, ha ragaszkodunk az angol eredetihez Bronchoalveolar Lavage lenne, magyarítva bronchoalveoláris lavázs, esetleg az MRI feloldásának mintájára alsó légúti mosás (ALM). A megjegyzés inkább a hazai gyakorlatnak szól, a konzekvens forma hiányának, de hol hangsúlyozzuk a terminológia fontosságát, ha nem az Akadémia falai között? A „not available” fordításának, miszerint nincs (elérhető/közölhető) adat n/a a nemzetközi rövidítése, nem pedig a nagybetűs NA.

### III.

#### Tartalmi kérdések, megjegyzések, kritikai észrevételek

Az öt vizsgált témakörből klinikai szempontból az első, a harmadik és az ötödik a primaer tüdőrákkal (ebből a harmadik és az ötödik a nem kissejtes tüdőrák: NSCLC) míg a második és a negyedik a mellhártya tumorokkal foglalkozik.

#### III/1.

*Lymphangiogenezis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban.*

A bevezetőben a szerző (p.7) részletesen tárgyalja a személyre szabott terápia (personalised treatment) fontosságát, a nemzetközi és a hazai terminológiának megfelelően. Nem a jelölt hibája, hiszen Barack Obama Precíziós Medicina Kezdeményezése óta (2015) ez a mantra, de a célzott kezelés (targeted therapy) a legkevésbé sem a személyre szabott, hanem a tumorra: ami nagy különbség. Politikai fogalomkód és egészség/betegségipari szómágia (catch phrase) elegyedik itt. A tudománytól elvárható hogy a vágyak helyett a tényekről szóljon. Ha már mindenképpen használni kell, a precíziós medicina<sup>2</sup> kifejezés közelebb van a valósághoz. A precíziósan célzott terapiában a cél, a target a genom beli kisiklás. Elődeink, bár az alternatív medicina hamis apostolai az ellenkezőjét hangoztatják – ugyanúgy a betegre fókuszáltak, sőt sokszor inkább, mint mi, többé-kevésbé méltó utódok.

A tumorgenetikán alapuló célzott terapia a tüdőrákos betegcsoport nagyobbik felében még nem jön szóba. Ha csak az NSCLC-t veszem, a driver oncogenek közül a következő százalékos gyakoriságok adódnak: *KRAS* (21%), *EGFR* (17%), *HER2* (2%), *RET* fusions

<sup>2</sup> Szeberényi József: Precíziós medicina Medicina Könyvkiadó Zrt. Budapest 2019.

(2%), *ROS1* fusions (2%), *ALK* fusions (2%), *BRAF*<sup>V600E</sup> (1%), és *MET* exon 14 alterations (2%). Következésképpen minden új, célozható mutáció számít.

Az együttes tárgyalás azon a feltételezésen alapszik, hogy a tüdőrák többé kevésbé egységes betegség – ami talán a kissejtes tüdőrákot kivéve hosszabb távon igaz is marad.

A fejezetet alkotó tanulmány alapfeltevése szerint a tumoralis lymphangiogenesis és a vascularis angiogenesis között hasonlóság van. Azonban az a szövegbeli megállapítás, hogy: „Az SCLC a tüdőrákok másik gyakori típusa” lenne (p12) erős túlzás- A kissejtes tüdőrákok aránya, bár a neuroendocrin tumorok száma növekszik, még mindig csak 15% körüli<sup>3</sup>, ami a mellérendelést aránytalanná teszi; a gyakoriság 5-6 szoros különbségű.

Az, hogy 103 NSCLC és 88 SCLC 32 kontrollal áll szemben, metodológiai és statisztikai kérdés, bár a kontrollcsoport nyilván az SCLC mintákra vonatkozott. Tudományos munkában nem talákoztam még a kifejezéssel: Perifériás vérminta gyűjtést „kezdemenyeztünk”. A bürokratikus szóhasználat „mobil hívást kezdeményez”, a kutató tanulmányba fog. A kezdeményezés főnévi igenév nyitva hagyja a lényegét, lógva marad a „teljesítés”. Érdemi kérdés viszont, hogy az 1-2 táblázatban miért éppen 63 éves kor volt a választott határérték (cut off)? A metszetek kapcsán (p.14) kérdés, hogy az mindig műtéti preparatum, vagy biopsiás anyag is került ide, és ha igen, milyen arányban?

Az SCLC esetében a keringő vért vizsgálták. A primaer tumor nyirokrendszere vizsgálatkor a daganaton kívül a locoregionális nyirokcsomót is vizsgálták?

A négy boxból álló 3. ábra csak nagyítóval olvasható. Miközben a minta forrását (centrum/periféria/peritumoralis parenchyma) magyarul adja meg, az egyes oszlopokra vonatkozó szöveg már angol.

A különböző csoportok túlélések összevetéséről szólva (p.18) azt írni, hogy az Kaplan-Meier módszer szerint történt, tévedés, mert az önmagában nem analízis, hanem a tanulmányokhoz szükséges esetszám növelésére szolgáló életkorbecslés. A két amerikai biztosítási matematikus 1958-as görbe generáló módszere<sup>4</sup> arra való, hogy ne kelljen kivárni a mágikus, arbitraer öt éves határt a várható túlélés számításához, hanem a még használható, de töredékes adatokkal is

<sup>3</sup> <https://emedicine.medscape.com/article/280104-overview> (Letöltés: 2021.08.15)

<sup>4</sup> Kaplan, E. L.; Meier, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. J. Amer. Statist. Assoc. 1958; 53 (282): 457–481.

alkalmas adatsorok képződjenek. A tényleges átlagos túlélés megállapítására biztosan nem alkalmas. A teljes túlélést Kaplan és Meier „módszerével” számolni oxymoron, lévén hogy a metódus kikerüli az abszolút túlélés (azaz a halál vagy legalább 5 év) regisztrációjának kötelmét (p.18).

Ami a túléléseket illeti (4. ábra. p.19) – a korrekt Kaplan-Meier görbén a cenzorált adatpontokat is látnunk kellene – azokét, akik időközben ilyen-olyan okból tűntek el a szem elől, de nem azért mert meghaltak. A négy box (A-D) egyébként magas információtartalmú, meggyőző; amit hiányoltam a 3. ábrából. Az 5. ábra megmaradt angolnak, a magyarázat ellenben magyar.

Mindazonáltal a megfigyelés, hogy a fokozott lymphangiogenesis a tumor periferián rossz túlélést jelent, megalapozott mivel a Kaplan-Meier görbékkel kapcsolatos előbbeni fenntartások a vizsgálat valamennyi karára egyformán érvényesek, igazak. A nyirokérképződés sui generis prognosticus faktor, hiszen nem a therapia eredménye; hanem a tumor sajátlagos tulajdonsága.

Nem találtak lymphangiogen hatást, amikor a VEGF-C szintet SCLC betegeknél vizsgálták, pontosabban azt igazolták, hogy nincs. A vizsgálati eredmény nagyon fontos, de nem meglepő, ha a SCLC klinikai tulajdonságait tekintjük: azaz hogy nem az NSCLC-ben többé kevésbé szabályos nyirokutas terjedés jellemzi. Erős indirect bizonyíték ez az SCLC önálló entitás voltára – Kultchitsky<sup>5</sup> professzor is örülne ennek a ténylegesen eredeti megfigyelésnek.

A Megbeszélésben különös súllyal tartom értékelendőnek a lymphangiogenesis VEGF-C kapcsolat kánonnal szembemenő cáfolatát.

Ami a 25 hónapos „utánkövetést” illeti a szöveg a hazai orvosi nyelv egyik szörnyszülöttjét, az eredeti német „nachvolgen”-t is előhívja. A porosz utánkövetés magyarul értelmetlen, mivel nyelvünkben a követés eleve valami után való haladást jelent. (retúrjegy oda-vissza) Az egykori németet, majd oroszra ma felváltó angol sem mond afterfollowing-ot.

Zárókérdés: A tanulmány megállapításaiból fakadóan SCLC és talán NSCLC-ben is a klinikai rutin részévé kellene tenni az LVEPC flow cytometriát, és ha igen, ezt megengedhetnének magunknak ?

---

<sup>5</sup> Drozdov I, Modlin IM, Kidd M, Goloubinov VV: From Leningrad to London: the saga of Kultchitsky and the legacy of the enterochromaffin cell. Neuroendocrinology; 2009;89(1):1-12.

### III/2.

#### *„Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén”*

A solitaer fibrosus tumorok közül a malignus mesothelioma az oncológia és a mellkassebészet egyik legszomorúbb fejezete,

A bevezetés diagnosztikus algoritmusában nem szerepel az UH vezérelt vastagtű biopsia, mely legalább egyenrangú a CT- vezérelt mintavétellel. Nyilván helyi kérdés, hogy kinek mi áll rendelkezésére, de az ultrahang mellőzését éppen a pleura tumorok diagnosztikájából nehezményezem.

Miközben a szerzővel egyet kell érteni, hogy a benignus tumorok eltávolításának taktikájában észlelhető variabilitás túlzott, hisz közös tapasztalat, hogy a beteg carcinophobiája és a sebészre nehezedő nyomás erős tényezők a műtéti indikációban, éppen a malignus mesothelioma (MM) esetében létezik nemzetközi irányelv. Más kérdés, hogy elfogadottsága csekély, lévén hogy az irányelv alacsony szintű evidenciákon alapszik. A választandó műtétet illetően pedig éppenséggel nincs egyetértés.

A szerző korábbi cikke a CRP-re utal – azaz a szervezet reakciója alapján és nem a tumor sajátlagos tulajdonsága alapján ítél. Prognózis mégis, mert a tét a beteg ellenállása, ez esetben malignus pleurális mesotheliomában. Kérdés a mintavétel időpontja és annak a műtéthez való viszonya: amennyiben azt követi, úgy predictiv értéknek tekintendő. Módszertani megoldást a műtét előtti és utáni, azaz a kettős szérumból mintavétel kínálna.

Négy központ 125 betegét vizsgálták. Az „utánkövetés” a magyar szövegben itt is kísért, az eredeti cikkben szerencsére csak follow-up szerepel. A VATS és a nyitott műtéteken átesett betegek két össze nem vethető csoportot alkotnak (tumornagyság, dignitás stb) - így a szövődményhányadra stb.. utaló szignifikáns különbségre vonatkozó megállapítást figyelmen kívül hagytam, elfogadhatatlan előválogatási torzítás (preselection bias) okán (pp. 31 és 33).

A 8. ábra 7 dobozában Kaplan-Meier görbéi – immár helyesen- tartalmazzák a korábbi illusztrációk hiányolt tüskéit (a cenzorált adatok „szőrei”), ami a követés tartamát és a tényleges betegszámot tükröző fontos adat.

A megbeszélésben a VATS és a nyitott műtét viszonyára tett sommás megállapításokat nem támogatja előzőleg vizsgált adat. Hasonlóan nem szerepel az anyag és módszer részben az itt tárgyalt kísérő tüdőparenchyma resectio sem. Végezetül pedig, és ezt tartom legfontosabbnak:

bármely műtét minőségét illetően az eredmény, azaz a mérhető életminőség és a túlélés illetve a kiújulási hányad kell, hogy szemünk előtt legyen és számítson. A bevezetőmben említett techné és ars fogalomkörében: fontos az ecset, a műteremben töltött idő és a festék ára, de a lényeg mégis a kép. Másképpen a sebészet közelebb lesz a vízvezetékszereléshez mint az aesculapiusi ideálhoz. Értem én, hogy a panasz kultúra árnyékában virágzik a rövid távú és piactarát minimális invazivitás tana, a fájdalommentesség mítosza<sup>6</sup> ám a cél mégiscsak a minél tovább élő, ideálisan csak egykori – beteg lenne. Röviden a maximális hatékonyság és az optimális agresszivitás.

Miközben az anamnesztikus adatok között a dohányzást vizsgálták, kimaradt olyan fontos elem, mint az azbeszt vagy más mikrokristály mint noxa. Az interdiszciplináris teamről szólva – mint döntési fórum fontossága kétségszöndéghatárátlan - nem szerepelt a módszertanban a vizsgálati körülmények között, és nem is tudjuk, hogy a különböző centrumokban ez miként zajlik. Kétséges az osztrák, a magyar és a török gyakorlat összehasonlíthatósága. A hazai elegyes praxis mindenesetre szkeptikussá tesz.

Összességében az általános megállapításokkal egyet kell érteni, de azok zöme nem a tanulmány adataiból fakad, és már eleve a mellkassebészeti kánon részei. Az, hogy a dignitás (malignitás/benignitás) önálló prognosztikai faktor, az eddigi tudásunk része, ennek újdonságértéke a nemzetközi viszonylatban is jelentős esetszám dacára csekély.

A nyitott és a video módszerek összevetése önkényes, nélkülözi a szükséges homogenitást és komparabilitást, konklúziója így tudományosan nem kellően megalapozott. A gyakorlat a kellően kis tumorok esetén nyilván a VATS műtétet támogatja. Az alkalmazott „eseménymentes túlélés” fogalmát nem lehet értelmezni. Eredetként szóba jöhető event-free survivalnak nem találtam nyomát, Leiter Jakab.

A fibrinogen prognosztikus szerepe kétségen felül bizonyított. Kérdésem, hogy a kései halálok közötti mekkora volt a thromboemboliás események szerepe. Ami a prognosis és a predictio közötti különbséget illeti, akkor volna értelmezhető, ha lenne egy nem operált kontroll csoportunk is, ami nyilván nem teljesíthető.

---

<sup>6</sup> Byung-Chul Han: Csillapító társadalom. A fájdalom ma. Typotex 2021 p.10

## III/3

*A primaer tüdő adenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan*

A localisatio kérdése a primaer adenocarcinoma (általában az NSCLC) helyi terjedése és a metastasis kutatása áll a gyakorló mellkassebészhez legközelebb. Az origo helye mint a kimenetel prognosticus tényezője, a tuberkulózis sebészete, a primaer affectio localisatiójának hatástana óta kutatott kérdés.

Az anyag és a módszer részben a többközpontú tanulmányban résztvevő másik három intézet anonimizálása annál is inkább kérdéses, mert a többi fejezetben tudjuk a társintézményeket. Az alapcikk ilyen irányú bővítése az értekezésben célszerű lett volna. Az értekezés más helyein követett gyakorlat a helyes megoldás, itt hiányérzete marad az olvasónak.

A Kaplan-Meier görbék (p44) itt „megközelítésként” szerepelnek, ami korábban módszer néven futott, mintha egy másik fordítás lenne. Becslés volna a helyes megnevezés, mely segédmódszerként szolgálja a tényleges elemzést, az összevetéses analízist szolgálja, nem pedig az maga. A két vagy több görbével reprezentált adatsor közötti kapcsolat bizonyítása vagy azok hiánya, azaz a szignifikáns különbség igazolása vagy kizárása az alkalmazott szignifikancia számítás feladata.

Egy összevetés eredménye szerint, mely egy adott pillanatra, adathalmazokra vonatkozik, a kapcsolat vagy szignifikáns vagy nem. Két lehetőség van: a viszony a véletlen műve, vagy nem, ekkor több-kevesebb joggal valamilyen szabályszerűséget gyanítunk. A szignifikancia nélküli trend ellenben időbeli jelenségre utal, rendszerint az előfeltevés megcsillantása, a bizonyítási vágy diadala a pusztá számokon. Vagy további adatokat kell gyűjteni, vagy a szignifikanciaszintet kell süllyeszteni, módszert kell váltani – de a kutató bízson a saját adataiban. A nemek ne álljanak össze igenné akkor se, ha bizonytalanok. A „még nem” formula sem fogadható el, hiszen azzal megelőlegez egy állítást, amit épp az imént nem sikerült bizonyítani.

Az Odds Ratio (OR), itt tévesen hatásnagyságnak fordítva, a szerencsejáték nyelvéből átvett kifejezés, a különböző kimenetek esélyének arányát jelzi, hagyjuk meg annak.

Ami a perifériás localisatiójú tumorok intraparenchymalis metastasis hajlamát illeti, felmerül a kérdés, hogy nem eleve multifocalis tumorokról van-e szó, melyek az észlelési küszöböt különböző időpontokban lépik át. Mivel cáfolná ezt a feltevést?

III/4

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

A komplement szerepe a veleszületett immunitásban (innate immunity) a múlt század derekától tér vissza újra és újra; a tumorokban való vizsgálata fontos, mert a betegről, annak védekező képességéről tudósít, ahol a daganat a „casus belli”. Ígéretes kutatási kérdés a keringő komplement komponens 4d/C4d/ összefüggése a tumortérfogattal, míg a chemoterápiás válasz inkább a predictio terepe. Érdekes lenne ismerni a műtét utáni C4d plazmaszintet.

A 15. ábra angol-magyar hibrid.

A 11. táblázatban a HR fordítási félreértés: a hazard ratio nem veszély hányados, hiszen a veszély főnév, aminek nincs hányadosa, hanem kockázati hányados.

A vizsgálat bizonyítja, hogy a chemoterapia során a tumorméret és a C4d kapcsolatban vannak egymással, a prognosis és predictio közé híd épül (Therápiás válasz: p.68).

III/5

*Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában*

Az apelin, ezen a millennium táján a vizsgálati fókuszba került endogen ligand prognosztikus értékéről szóló tanulmány jelentette az opponens számára a legnagyobb kihívást. Don Quijoteként, egyedül kell megküzdenie egy cikkel, melynek 15 szerzője van: ki-ki a maga területének a bajnoka. Egyedüli mentségem, hogy a közlő lap, a Journal of Thoracic Oncology szerkesztőbizottsági tagjaként felelős, hasonló döntésekre kényszerülök, bár ez értékítéletem korlátosságát nem menti.

Számos szervben, szövethez hasonlóan, mint a szív, a máj és a vese expresszáldódnak, az Apelin/ APJ rendszer elemeként a tüdőben is az endotheliális dysfunctio triggerelése adja a klinikai jelentőséget. A

2021-re összegyűlt kutatások<sup>7</sup> – melynek a jelen fejezet cikke is része – zavarbaejtően nagyszámú légzőszervi betegség létrejöttében vetik fel szerepét. A kisvérköri arteriás túlnyomás/pulmonary arterial hypertension (PAH), a tüdőembólia/ pulmonary embolism (PE), a heveny tüdő sérülés / acute lung injury (ALI) felnőttkori légzési elégtelenség/adult respiratory distress syndrome (ARDS), az alvási apnoe tünetegyüttes/ obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS), a nem-kissejtes tüdőrák/non-small cell lung cancer (NSCLC), a tüdővízenyő, az asztma és a tüdőrákot lassan pusztítóerőben elhagyó idült obstruktív tüdőbetegség/chronic obstructive pulmonary disease (COPD) tartoznak ide. Ilyen sokarcú tömegben, ahol diagnosztikus Jolly Joker szerepben látjuk a ligandot, óhatatlanul felmerül a tüdőrák beli specificitás iránti kétség. Tovább erősíti a kétségeket az átfedő kórképek gyakori jelensége: COPD és NSCLC, intrinsic asztma és az NSCLC és így tovább.

Az apelin szerepét vizsgálva az NSCLC-ben – a 13. táblázat adenocarcinomás eseteket vet egybe kissejtes tüdőrákkal (SCLC) ami teljesen más entitás, ráadásul ide számítva a nagysejtes tumorokat is, ami ellen Kultchitsky csak akkor nem tiltakozna, ha azok is mind neuroendocrin tumorok voltak.

A 13. táblázatban patológiai TNM-ről van szó (pTNM vagy pTpNpM) és nem patológiás T-ről és N-ről, hiszen minden kóros, ami nem 0. Felteszem, fordítási lapsusról van szó, ha nem, akkor magyarázatot igényel. Megjegyzendő, hogy a pM rendszerint bonclelet, ritkán a metastectomia pathologiai dígnóziisa.

Az eredmények szerint a statisztikai kapcsolat az apelin és a therapiás válasz között van, és csak közvetve vonatkozik a betegségre magára - ebben az értelemben a „prognosztikus jelleget” inkább predictivnek kell olvasni.

Az opponensi kérdés itt az, hogy – lévén a tanulmány 2010-es – hogy látja a jelölt az eltelt 11 év tükrében az akkori megállapítások relevanciáját, ma milyen konklúziót vonna le?

#### IV

#### **Összefoglaló értékelés**

Dr Rényi Vámos Ferenc több értelemben is összefoglaló munkája hiteles adatokat tartalmaz, témaválasztása fontos és aktuális.

---

<sup>7</sup> Yan J, Wang A, Cao J, Chen L. Apelin/APJ system: an emerging therapeutic target for respiratory diseases. Cell Mol Life Sci. 2020;77(15):2919-2930.

Az orvosi tudomány gyakorlásának két szélsőérték közötti modus skálája széles. Az egyik végponton a labor vagy a műtő relatív magányában alkotó kutató van, a másikban a kutatás érdemi részét a hasonlóan fontos irányítás, szervezés dominálja. Ideálisan a szerepek egymásnak komplementerei és nem kompetítorai. Az eredmény számít, az beszél. A kutató sorsa, helyzete, szerencséje és vérmérséklete szerint vagy lábmunkával, zömmel magányos harcosként, autodidaktaként, vagy csapat élén, irányító csatár szerepben gyarapíthatja a köztudást. A jelen értekezésben és forrásaiban ez utóbbi dominál, a munkásság a csapatmunka tartományába tartozik – egy országos intézmény egyik motorja szerepéből fakad. A lényeg azonban egy: a rábízott talentumokkal ki miként kufárkodik – és a doktori munka annak a jele, hogy az erőket, a forrásokat jó célra fordították.

Az itt egybefogott vizsgálatok tervezése, a az eredmények feldolgozása, közkinccsé tétele magas tudományos igényvel történt, a következtetések meggyőző bizonyítékokon alapulnak.

A disszertáció tézisei közül új tudományos eredményként fogadom el nemzetközi súlyuk alapján (megállapításait a szerző következtetéseknek nevezi) a következőket:

1.

Csak az angiogen növekedési mintázatú tüdődaganatokban jelenik meg a lymphangiogenesis és az így létrejövő nyirokér denzitás előre jelzi a klinikai viselkedést, melynek a nyirokcsomó status érzékeny indikátora.

A nem angiogen daganatok agresszívebbek, melynek egyik megkülönböztető sajátossága a gazdaszöveti nyirokerek bekebelezése.

2.

A primaer tüdő adenocarcinomák között a centralis helyzetűek prognózisa rosszabb, korábban adnak távoli áttétet. Az agyi metastasis megjelenése a többivel összevetve későbbre várható.

3

A malignus pleuropulmonalis mesothelioma (MPM) sejteiben nincs nyoma a gazdaszervezeti komplement rendszer aktivitásának. Ezzel szemben a keringő C4d szint tükrözi a tumor volument és az ezzel az MPM esetében szorosan összefüggő stadiumot. Predictiv markerként a C4d szint jól használható.

4

Az apelin angiogen factorként szerepel nem-kissejtes tüdőrákban is. A magas apelin expressio kedvezőtlen prognosticus jel. A megnövekedett érsűrűség ugyanakkor therapiás támadáspontot is kínál.

Nem fogadom el új tudományos eredményként methodologiai okokból, illetve mert a kanonizált tudást érdemben nem bővíti a „*Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén*” körében tett megállapításköteget:

A dignitás mint kimenet jelző nem újdonság, a „minimál invazív behatolás” vizsgálati módszere alkalmatlan a levont következtetések megtételére, a fibrinogén kérdése a panel heterogenitása miatt pedig változatlanul nyitott maradt.

### **Vélemény**

A benyújtott pályázat tartalmi szempontból megfelel az MTA doktora cím követelményeinek, a formai kifogások pedig a lényegét nem érintik.

Javaslom a Doktori Bizottságnak Dr Rényi Vámos Ferenc doktori értekezésének nyilvános vitára bocsájtását és sikeres védés esetén pedig a MTA doktora cím odaítélését

Prof Dr Molnár F Tamás

Pécs-Győr 2021 szeptember 24.