

Hivatalos bírálói vélemény.

Hivatkozással a Magyar Tudományos Akadémia Doktori Tanácsának 2011. október 11. - én kelt felkérésére (Ikt. sz. : DT. 50.127/10/05) elkészítettem a hivatalos bírálatot Sági Zoltán :

„ A csont és lágyrész daganatok genetikai és molekuláris szerveződésének feltérképezése és alkalmazása a patológiai diagnosztikájában ” című doktori munkájáról (I.) valamint a mű összefoglalójáról, a tézisekről. (II.) - Véleményemet, a megadott szempontok figyelembe vételével, az alábbiakban terjesztem elő.

I. A doktori mű összefoglaló jellemzése.

Témaválasztás és annak időszerűsége.

A címben szereplő tumorok a daganatok ~ 3-4 % - át jelentik, de az irodalom több mint 250 entitást ismer. Jelentőségüket többek között az adja, hogy gyakran fiatal korban jelentkeznek és a rosszindulatú formák sem ritkák. Létrejöttükben molekuláris szintű cytogenetikai történések is állhatnak. Modern diagnosztikus eljárásokkal már korai szakban felismerhetők. A patológus, a gyógyító klinikus szakember oldalán, egyrészt a preoperatív aspirációs cytológiai vizsgálati minta értékelésével, másrészt a műtéti anyagról alkotott korrekt mikroszkópos diagnózissal járul hozzá az eredményes terápiához.

Általános adatok.

Terjedelem. - A 144 számozott oldalú, kemény kötésben készült értekezésben 127 oldalon olvasható az érdemi szöveg. Ehhez csatlakozik a 20 oldal terjedelmű teljes irodalom jegyzék. A géppel írott citátumok (összesen 247) egy része mellett Szerző kézzel írott kék tintával jelöli azoknak a folyóiratoknak impakt faktorát, amelyekben ő társszerző volt. Ezt egy oldalas „Köszönetnyilvánítás” követi. Ebben korábbi hivatali előjáróinak, vezető tanárainak - az Országos Onkológiai Intézetből - (+ Sugár János, Bodó Miklós, Eckhardt Sándor, Besznyák István), a Szent János Kórházból, Bodó Miklós) majd későbbi, illetve jelenlegi feletteseinek (Simmelweis Egyetem, I. sz. Patológiai és Kísérleti Rákkutató Intézetéből - Kopper László, Matolcsy György professzorok) fejezi ki köszönetét munkájának támogatásáért és módszertani háttérének megteremtéséért. Külön említi Szendrői Miklós professzort, akivel nemcsak mint a SE Ortopédiai Klinikájának vezetőjével, hanem az általa létrehozott Országos Lágyrész Munkacsoportban végzett közös munkásság is szerepet játszott értekezésének elkészítésében.

Igen informatív az ezt követő, 16 oldal terjedelmű, összesen 133 saját, a Magyar Tudományos Művek Tára (MTMT) szerint jóváhagyott publikációs listája. Ez, visszamenőleges évszámokkal ellátva, Sági dr. 2010 - 1986 közötti tudományos tevékenységét foglalja össze. Ez is munkája hitelességét alapozza meg.

Az utolsó oldalon, táblázatban olvashatók tudományos közleményeinek áttekintő adatai az MTMT által jóváhagyott és minősített adatokat bemutató számszerű összegzéssel (összes, magyar, első szerző, utolsó szerző, egyetlen szerző), az összegzett impakt faktorról (98.362) beleértve teljes cikkek (88.522), hiányos cikkek (5.434), várható (4.406) IF adatokat is. A táblázat Szerző idézett tudományos közleményeinek (összes: 453), független (423), illetve a Hirsch-indexre vonatkozó adatokkal (klasszikus, függő idézeteket beszámolva/csak független idézetekből számolva) – 10/10 – zárul.

Néhány, az értekezés egészét érintő, általános, tájékoztató megjegyzés.

(a) Fogalmazás, nyelvezet. – Lényegre törő mondszerkesztés, logikus stílus, nyelvtani hibáktól szinte mentes.

1. Kritikai megjegyzés. Csak egy-egy helyen olvasható az ábráknál az „inzer” szó, a „betét”, vagy a „target” a cél/célszemély helyett.

(b) Ábrázolás. – A 67 ábra szinte mindegyike jórészt színes, példáan didaktikus, szinte nyomdai minőségű. Ezeken különböző módszerekkel készült kombinációk meggyőző, színes és széles skáláját mutatja be, nem egyszer 10 képpel egyetlen ábrán belül. (pl. 12. ábra) Avatott és értő kézzel nyúlt a H.E. metszetektől az aspirációs mintavétellel nyert sejtes elemek különböző immun - hisztokémiai reakciókkal történt diagnosztikus célzatú ábrázoláson keresztül a DNS hisztogrammon át egészen a CT-vezérelt mintavétel radiomorfológiai megjelenítéséig (pl. 5. ábra). Gyakran, de nem látványos célzattal alkalmaz egyazon felvételen belül különböző technikákkal készült betéteket, köztük a ma már lassan feledésbe merülő EM - os képeket is, ha annak szükségét érzi (pl. 25. ábra).

(c) Táblázatok. – A számszerűen mindössze 13 táblázat kimondhatatlanul sok adatot tartalmaz. Ebben Szerzőt segíti az igen fejlett formában használt informatikai eszköztár, pl. az átlagosnál kisebb betűk, számok, görbék révén.

(d) Kollaborációs tevékenység. – Az óriássejtes csont tumor genetikai eltéréseit vizsgálva együttműködött a Semmelweis Egyetem Ortopédiai Klinikájával, valamint egy olasz (Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna), illetve egy brit (Nuffield Orthopaedic Centre, Oxford) intézménnyel.

Részletes adatok.

Bevezetés. – Rövid, logikus probléma felvetés, a megközelítés stratégiája, a válaszra váró kérdések beteg-centrikus, kliniko - patológiai és terápiás szemlélete. Ezt az igen korszerű módszertani bázis teszi lehetővé.

Célkitűzések. – Lásd: alább.

Módszertan. A műtét közben fagyasztott, illetve paraffinos metszettől a tumor bankban tárolt fagyasztott mintákon át a „klasszikus”, rutin diagnosztikai festéseken túl a legmodernebb molekuláris, immuncitokémiai, DNS tartalom meghatározás, FISH-technika, a gépesített értékelő rendszerekig terjed, alátámasztva a korszerű és hiteles statisztikai elemzésekkel.

Célkitűzések – Részletezés a fenti témakörökben – röviden.

1 Molekuláris módszerek alkalmazhatósága és haszna a preoperatív (aspirációs cytológiai) diagnosztikában. (22 - 33. oldal)

94 lágyszűrű tumor aspirációs cytológiai vizsgálata, komplex, a már említett kiegészítő módszerekkel történő bővítéssel, négy fő csoportot különít el.

Ezek közül (a) csoport) 16 -ban szövettani értékű definitív diagnózis volt adható még a műtét előtt. Az oldal alján olvasható a „Javasolt terápia: bármilyen sebészeti beavatkozás és bármilyen preoperatív terápia megengedett”.

1. kérdés. A tisztánlátás érdekében - mit jelent a „bármilyen” szó ebben a mondatban? Az 1. táblázat szerint valamennyi, különböző lokalizációjú malignus tumor volt. 25. oldal. Magas malignitású csoport: (22 eset, (b) csoport). A Javasolt terápia: „ugyanaz, mint az a) csoportban. Kivéve, hogy preoperatív génterápia nem megengedett”.

2. kérdés. Nem lehetne itt egy rövid, információt közlő mondat, hogy mi a génterápia ilyenkor és az miért nem végezhető el?

27. oldal. Benignus csoport (29 eset), 3. táblázat. Javasolt terápia: „egyszerű kimetszés, a lokalizációt figyelembe véve néha csak a tumor „kigördítése” is megengedett.

29. oldal. Kérdéses biológiai viselkedésű csoport (d), 20 beteg, 4. táblázat. - Javasolt terápia: „széles, éppen történő kimetszés az első lépés és várni kell a végső hisztológiai diagnózisra. Nem ajánlott az excizionális biopszia, a preopetratív kezelés, vagy amputáció! Ha a széles, éppen történő kimetszés nem lehetséges, intraoperatív fagyasztás javasolt”. - Összegezve: Szerző fontos terápiás javaslatokat is tesz!

2. A molekuláris diagnosztika szükségessége, prognosztikai és prediktív értéke a mindennapi rutin szövettani diagnosztikájában. (33 - 49. oldal)

A fejezetben a Gastrointestinális StromaTumorok (GIST-ek) differenciáldiagnosztikája és prediktív faktorai állnak előtérben. Okok: - A GIST a traktus leggyakoribb tumora, a legnagyobb differenciál diagnosztikus probléma részben a kórszövettani megjelenés, részben az immunreakciók átfedése miatt. Az utóbbiak közül a CD117 (c-kit) nem elég szenzitív, a CD34 pozitivitás nem elég specifikus. Emiatt korábban a GIST entitást más (benignus, illetve malignus) daganatként diagnosztizálták. Ezért hozták létre az országos az GIST - munkacsoportot.

Saját, új eredmények.

(a) A kérdés helyes megválaszolására részben a mutáció analízis rutinszerű vizsgálatát végzik, melyet az adatbázisban tárolnak így a klinikusoknak ez bármikor elérhető. Az értekezés benyújtásáig 195 esetben készült mutációs analízis - szekvenálással.

(b) Új mutációt is találtak, ezt publikálták, így az a nemzetközi adatbázis részévé vált.

3. Az óriássejtes csont tumor genetikai eltéréseinek vizsgálata. (50 - 67. oldal)

A potenciálisan agresszív osteoclastoma csak az esetek ~ 80%-ában benignus lefolyású. Ezekben az osteoclast típusú óriássejtek szerepe a malignus átalakulásban nem vetődött fel. Ezzel szemben az alapszövet kétféle sejtjei - mononucleáris és orsó alakú sejtek - közül az utóbbiak fontossága került előtérbe. Szerző prognosztikai faktor keresését tűzte ki célul. Relokalizációs technikát használva lehetővé vált a genetikai instabilitás tanulmányozását a neoplasztikus sejtekben. A SE Ortopédiai Klinikájával és az említett olasz és brit partnerekkel (fagyasztott szövet tumor-bankból, illetve archív anyagból) együttműködve volt képes ilyen daganatok biológiai viselkedésének kromoszomális és centroszomális szintű előrejelzésére, feltárva ezek genetikai instabilitását.

4. A synoviális sarcoma genetikai eltéréseinek és jelút-rendszereinek vizsgálata. (68 - 80. oldal).

Ez a daganatféleség főleg a végtagok paraarticularis régiójában fordul elő. A harmadik leggyakoribb malignus lágyrész tumor. Leggyakoribb fiatal felnőtt korban (15-40 év között). Egyértelmű immunfenotípust nem mutat. Molekuláris szinten viszont igen jellemző a specifikus translocatio, leggyakrabban a kiegyensúlyozott reciprok translocatio, amely a synovialis sarcomák több mint 90%-ában jelentkezik.

5. Perifériás idegdaganatok (PNST) genetikai instabilitásának vizsgálata. (80 - 94. oldal)

Amíg e csoport tagjai közül egyesek (Schwannomák, neurofibromák) nem okoznak differenciáldiagnosztikai problémát, addig számos altípus igen. - Ennek keretében 44 PNST ploiditás vizsgálatát végezték (FISH analízissel kiegészítve) a pontos diagnózis felállítására. A másik cél: betekintés nyerése a PNST csoport tagjainak malignus átalakulásának folyamatába. Eredményeik alapján elsők között számoltak be arról, hogy a benignus Schwannomák kis százaléka mutat kiegyensúlyozott aneusomiát. Ezzel

szemben az atípusos ideghüvely daganatokban ez jóval gyakrabban fordul elő. Ennek alapján tekintik a daganatot „dyplastikus – precursor” léziónak.

6. A Gastrointestinális Stroma Tumor (GIST) mTOR jelút rendszerének vizsgálata a molekuláris eltérések függvényében. (95 - 105. oldal)

E tumorok másodszor kerülnek Szerző vizsgálatainak előterébe. Most ezen daganatok biológiai viselkedésének alapját képező, egyes molekuláris történések tanulmányozása volt a cél. Ezek pontosabb ismerete érinti a terápiás lehetőségek kérdését is. Manapság a standard kezelés az imatinib mesylate terápia a betegség előrehaladott szakában. Erre a betegek 75-90%-a jól reagál, de vannak olyan tumorok, amelyek a kezelésre un. „primer rezisztenciát” mutatnak. Ennek okát ez ideig a vizsgálatok még nem tisztázták. A munka 108 GIST-es beteg paraffinos blokkjaiból készült metszeteken történt olyanoknál, akik 2006-2009 között álltak kezelés alatt és klinikai adataik ismertek voltak.

Megfelelő molekuláris technikákat használva elsőként mutatott rá arra, hogy az aktív mTOR jelút rendszer kevésbé jellemző a GIST-ek egyik formájára, míg a jellegzetesek egy másikra (ún. „vad-típus”). Ez a megállapítás bővítheti ennek kezelési lehetőségét.

II. A mű összefoglalójának (tézisek) jellemzése.

A 49 oldalas, A/4-es formátumú, mindkét oldalon kis betűtípussal írt szöveg példás tömörséggel mutatja be mindazon adatokat, tényeket, amelyek a mű legfontosabb mondanivalóját jelentik. Az érdeklődő számára elégséges támpontot nyújt ahhoz, hogy a doktori mű legjelentősebb mondanivalójáról tájékozódjon.

Kritikai megjegyzés. Szemben a műben szereplő tematikus sorrenddel, itt a 4. és 6. pont felcserélődött. - Referens véleményében a műben szereplő sorrendet tartotta meg.

A bírálói vélemény összefoglalása.

A doktori műnek és annak összefoglalójának (téziseknek) alapos tanulmányozása után, a vonatkozó előírásokat figyelembe véve, véleményemet az alábbiakban foglalom össze.

„A”

1. A témaválasztás: fontos, időszerű. A mű: részben alap - részben alkalmazott kutatás. Szerző kutatói jellemzői: betegközpontúság, klinikai - patológiai szemlélet és gyakorlat, ebből eredően terápiás útmutatások, prediktív megfontolások.

2. A kutatói szakmai elismertség: magas fokú, széleskörű. Hitelességének garanciája az MTMT (Magyar Tudományos Művek Tára) által kontrollálva: példás.

3. Módszertan: modern, sokszínű, reálisan mértéktartó.

4. Eredményeinek bemutatása: objektív, statisztikai módszerekkel is alátámasztott.

5. Sági dr. MTA Doktori Pályázata több, új, eredeti, nemzetközi és hazai visszhangot is kiváltó megállapítást tartalmaz.

6. Igen fontos, kutatói, szemléleti magatartása. Modern orvoslásunk, főleg a molekuláris biológia, genomika felgyorsult fejlődése nyomán, számos kutatási területen a személyre adaptált diagnosztikus és főleg terápiás kutatásra irányul. Ez vonatkozik a patológiára is. Szerző értekezésében számos helyen erre is fordítja figyelmét és így kihat kortársai ilyen irányú szemléletének kialakítására is. - Ezt a patológus bíráló nagyra értékeli.

„B”

Vélemény:

Sápi dr.-nak a korábbi tudományos fokozat megszerzését követő jelentős, eredeti, a műben foglalt és a tudományszakot gyarapító eredményeiről a „Célkitűzések”-ben olvasható témák sorrendjében.

Új megállapítások.

1. A lágyrész tumorok preoperatív kórismézésében molekuláris módszerek segítségével diagnosztikai algoritmust dolgozott ki, amely alapul szolgál a neoadjuváns kezeléshez és nagy segítség a végtagmegtartó műtétek tervezésében.
2. A GIST tumorok mutáció analizisének rutinszerű hazai bevezetése, ami nélkülözhetetlen ezek eredményes kezelésében. A molekuláris alapú technikák széleskörű használatával megteremtették azt a diagnosztikus biztonságot, amely nélkülözhetetlen mind a korrekt diagnózisban, mind az eredményes kezelésben. Emellett új mutációt is leírtak.
3. Az óriássejtes csontdaganatok biológiai viselkedésének előrejelzési lehetőségét elsők között dolgozta ki. Ezen tumorok genetikai instabilitásának kromoszómális és centroszómális hátterét tárva fel. Ismeretük lehetőséget adhat egyedi esetekben is mind a kiújulási hajlam, mind az esetleges malignus átalakulás megítélésére.
4. Synoviális sarcomákban kimutatta, hogy a specifikus transzlokáció csak iniciális történés, számos más jelút rendszer ettől függetlenül működik. Felhívta a figyelmet a Her-2 amplifikáció jelentőségére is, így mindezekkel jelzi e daganatok kezelési lehetőségeinek problematikáját.
5. Perifériás ideg daganatok. A jó - illetve rosszindulatú Schwannomák genetikai instabilitásának mechanizmusát elsőként tárta fel.
6. Az aktív mTOR jelút rendszer közötti különbségekre elsőként mutatott rá bizonyos GIST - tumorokban.

Összegző értékelés és javaslat.

1. Jelölt a korábbi tudományos fokozat elnyerését követően bizonyíthatóan jelentős és eredeti tudományos eredményekkel gyarapította tudományszakát és hozzájárult annak továbbfejlődéséhez.
2. Fentiek alapján a patológus bíráló javasolja a mű nyilvános vitára kitűzését.

Budapest, 2011. december 05.

Dr. Kendrey Gábor
Professor Emeritus
az orvostudomány (az MTA) doktora (1978)

