Válasz Prof. Dr. Iványi Béla opponensi véleményére, kérdéseire.

Szeretném megköszönni Iványi Béla professzor úrnak az igen alapos, apró részletekre is kiterjedő bírálatát, kritikai megjegyzéseit és az elismerő szavakat is.

Válaszaimat a kérdésekre és a megjegyzésre az alábbiakban adom meg:

Kérdés: Szükséges-e a DNS index és a proliferációs index vizsgálata, ha a FISH vizsgálat diagnosztikus transzlokációt igazol? A 4 csoport esetszáma (16+22+29+20) összesítve 87. A fennmaradó 7 esetre nem találtam utalást. Ezeket valamilyen okból ki kellett venni az osztályozásból?

Valójában többnyire nem szükséges, hiszen a karakterisztikus és specifikus transzlokáció esetén, mint pl. synoviális sarcománál, nincs jelentősége a DNS és proliferációs indexnek diagnoszticus szempontból. Viszont FISH vizsgálat során, pl. a Ewing gén érintettsége esetén, nem tudjuk, hogy mi a transzlokációs partnergén és ezért szükség lehet kiegészítő immuncytokémiai vizsgálatra és/vagy DNS meghatározásra (pl. Ewing sarcoma és angiomatoid fibrosus histiocytoma elkülönítése).

A fennmaradó 7 eset mibenléte sajnos csak a hivatkozott cikkből derül ki (195-ös hivatkozás, II. táblázat), konkrétan 6 metasztatikus carcinomáról és egy primer bőr lymphomáról volt szó, melyet immuncytokémiai módszerekkel igazoltunk és ilyen módon bár klinikailag primer lágyrész tumorként jelentek meg, de értelemszerűen a lágyrész tumorok értékeléséből kikerültek.

Kérdés: Jelölt anyagában a KIT - gén 11 - es exonjának a mutációja 42%- ban, a PDGFRA gén 10 - es exonjának a mutációja 2.5%- ban, a vad tipusú GIST pedig 39% - ban fordult elő. Mi lehet az irodalmi adatoktól eltérő mintázateloszlás oka?

Az ok abban keresendő, hogy a vizsgált esetek döntő többsége konzíliumi anyag, ami eleve a problémásabb, nehezebben diagnosztizálható eseteket jelenti, és ebbe beletartoznak a vad típusú GIST-ek is (a bíráló által felvetett rövid statisztikai elemzés valóban szignifikáns különbséget mutatott a konzíliumi és nem konzíliumi estek között). Másrészt viszont, legtöbbször a nagy méretű GIST-ekből is csupán egy reprezentatív blockot kapunk vizsgálatra, ami ugyan nem mutat mutációt, de figyelembe véve a tumor heterogenitást elképzelhető, sőt valószínűsíthető, hogy több területet vizsgálva találhatnánk mutációt, mint ahogy erre már volt is példa.

Kérdés: A gyomor epitheloidsejtes GIST – jeire jellemző a PDGFRA gén mutációja. Jelölt anyagában érvényesült-e ez az összefüggés?

Igen, gyakrabban találjuk, hogy a tisztán epithelioid típusú gyomor GIST-ek PDGFRA mutáltak, mint az órsósejtes, vagy kevert típusú GIST-ek, az arány mintegy 70%.

Kérdés: A KIT - gén 9- es exonjának a mutációs gyakorisága egyezett az irodalomban közöltekkel. Ez a mutáció a vékonybél GIST - jeire a jellemző . Így van ez a jelölt anyagában is?

Igen, anyagunkban a 9-es exon mutációt illetően mintegy 70%-ban a vékonybél szerepel.

Megjegyzés a 36. oldal, 5. sorhoz: „Új mutációt találtunk, melyeket publikáltunk, így egyben a nemzetközi adatbázis részévé vált" mondat nyelvtanilag helytelen , hivatkozást nem ad meg.

A helyes mondat: Új mutációt találtunk, melyet publikáltunk, így egyben a nemzetközi adatbázis részévé vált. A hivatkozás valóban lemaradt, későbbiekben hivatkozom erre a cikkre (203) amiben az új mutációt találtuk. A megjelent cikk eredményeként kaptam is egy megkeresést, melyben mutációs eredményeinket teszik közzé a COSMIC adatbázisban (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer http://www.sanger.ac.uk/genetics/CGP/cosmic).

Budapest, 2012. március 20.

Prof. Dr. Sápi Zoltán
egyetemi tanár