

Opponensi vélemény Dr Oláh Judit Magdolna „Kockázati tényezők értékelése és új kezelési eljárás alkalmazása bőrdaganatokban” című MTA doktori értekezéséről

A bírálatomat azzal a megjegyzéssel kell kezdenem, hogy az opponens nem egy megszokott elméleti, vagy többé-kevésbé experimentális munka eredményeit összefoglaló doktori értekezést kapott kézhez. A bíráló feladata nehezebb, mivel most a melanomával hosszú éveken át folytatott, gondosan megtervezett, részben kollaborációs klinikai kutatásról és egy új daganatellenes terápiáról kell véleményt mondani.

A tézisek 15 közleményen és egy könyvfejezeten alapulnak, amelyeket jól kiegészítenek a korábban megjelent munkák is. A cikkekben a szerző két helyen az első, kilencben pedig az utolsó szerzőként szerepel. A publikációk impakt faktora 5,473 és 1,561 között változik. A tézisek alapját képező közlemények összesített impakt faktora 38,304, a független hivatkozások száma 127.

Az értekezés formailag megfelel az MTA doktori értekezéssel kapcsolatos követelményeinek. Teljes terjedelme 152 oldal, 43 ábrával és 24 táblázattal és az alábbi felépítést követi:

1. Részletes tartalomjegyzék: 3 oldal.

2. Bevezetés: 26 oldal. Ebben a részben főleg irodalmi adatok alapján bemutatja a melanoma epidemiológiáját, részletezve a hazai adatokat is. Tárgyalja a melanoma patogenezisében szerepet játszó fenotípusos és környezeti tényezőket, különös tekintettel az UV sugárzásra, rámutatva, hogy annak nem csak a bőr, hanem a szem is célpontja lehet. Felveti, az újszülöttek kezelésére használt kék fény - eddig nem vizsgált - esetleges bőrgyógyászati és szemészeti következményeit. Bemutatja a melanoma különböző típusait, és részletesen foglalkozik a daganat genetikai hátterével, különös tekintettel a familiáris melanomára és annak genetikai vonatkozásaira, valamint a kezelésével.

3. Célkitűzések, amelyeket nyolc pontban határozott meg, 2 oldal. A részletes ismertetésüktől most eltekintek. A célok nemcsak tudományos, hanem a gyakorlat szempontjából is fontosak és aktuálisak. Fő gondolata hazai epidemiológiai viszonyok felmérése, a melanomára hajlamosító tényezők alaposabb megismerése, újabb rizikó faktorok feltárása, a prevenció és új daganat ellenes kezelés keresése.

4. Betegek és módszerek fejezete: 10 oldal. Vizsgálati módszerei komplexek, változatosak és adekvátak a kitűzött célok tanulmányozására. Ezek magukba foglalják a fenotípusos márkerek standardizált szűrővizsgálatát tizenéves és felnőtt populációban, kérdőíves felmérésekkel kiegészítve. Kollaborációban a pigment naevusos betegeket és az újszülött kori kékfény kezelésen átesett gyermekeket részletes szemészeti vizsgálati protokoll szerint mérték fel. Ez utóbbi esetekben ikervizsgálatok is történtek genetikai elemzéssel kiegészítve (CDKN2A és egyéb gének mutációja, valamint polimorfizmusa). A szövettani prognosztikus

adatok 30 éves változása korrekt statisztikai módszerrel került kiértékelésre. Új, elektrokemoterápiás módszer ismertetése a problémás bőrdaganatok kezelésére.

5. Az eredményeket 50 oldalban foglalja össze. Ez a rész tartalmazza célkitűzéseknek megfelelő vizsgálatok részletes bemutatását és kiértékelését. Nagyban segíti az olvasót, hogy az egyes vizsgálati megállapításokat tömören kiértékelve megfogalmazza, majd azokat adatainak részletes elemzésével támasztja alá. Segíti a megértést a számos jól szerkesztett táblázat és ábra is.

6. Megbeszélés: 28 oldal. Ebben a vizsgálati eredmények részletes kiértékelése történik nagyszámú irodalmi adat tükrében, következtetések levonásával. A diszkusszió igen alapos és kritikus jellegű a saját munkát illetően is. A megbeszélés témái a következők: A bőrön lévő festékes anyajegyek előfordulása és a konstitucionális tényezők összefüggése; napozási szokások, fényvédelem és az anyajegyek közötti összefüggés; az atípusos naevusok és a szemészeti pigmentációk kapcsolata; a kékfény kezelés szerepe a bőr és a szem festékes anyajegyeinek kialakulásában; a másodlagos prevenció hatása a melanomás betegek prognosztikai faktorainak alakulására; a melanoma és a genetikai kockázati tényezők; az esztétikai tatu és a melanoma rizikó; az elektrokemoterápia szerepe.

7. Az értekezés új megállapításai 3, az eredmények gyakorlati jelentősége 2 oldalban kerül ismertetésre. A disszertációt 20 oldalban bőséges irodalmi hivatkozás tesz teljessé.

A dolgozatban ismertetett eredmények közül a következőket kívánom kiemelni:

1. Megállapította, hogy hazánkban a tizenévesek között a melanoma kockázati tényezőjének számító közönséges festékes és az atípusos festékes naevusok száma magas.
2. Kimutatta, hogy atípusos naevus szindrómásokon a szemben szignifikánsan nagyobb számú, különböző típusú pigment elváltozás található. Az ilyen esetekben kiemeli a rendszeres szemészeti vizsgálat szükségességét.
3. Felhívta a figyelmet, hogy az újszülött kori kékfény kezelésén átesett gimnazisták bőrén több atípusos naevus található, mint a kék fénnel nem kezeltéken. Ezt elsőként ikervizsgálatokkal is megerősítette nemcsak a bőr, hanem a szem vonatkozásában is. Kiemeli, hogy ez az eltérés független a genetikai faktoroktól. Ezen személyek szorosabb szemészeti és bőrgyógyászati követését ajánlja. Javasolja országos irányelv kidolgozását a kékfény kezelést illetően.
4. Multiplex melanomás betegeknél, ill. azok családtagjainál CDKN2A gén ivar-sejtvonalbeli mutáció vizsgálata során két ritka (P48T CDKN2A és intronális mutáció), valamint egy gyakoribbnak tekinthető (R24P CDKN2A) mutációt írtak le. Ez utóbbi betegnél és családtagjainál más daganatok előfordulására is felhívja a figyelmet. Javasolja az ilyen családok genetikai szűrővizsgálatát a melanoma és más daganat rizikójának időbeni felismerésére.

5. Epidemiológiai vizsgálatai és lakosság szűrései alapján megállapította, hogy a napfénykárosodások már a tizenévesek legnagyobb hányadában kimutathatóak és a lakosság nem tartja be a fényvédelemmel kapcsolatos alapvető szabályokat. Kiemelendő a jelölt ez irányú edukációs és prevenciók tevékenysége.
6. Elsőként alkalmazta hazánkban az elektrokemoterápiát multiplex, in-tranzit melanomás metasztázisokban és problémás bazilisejtes carcinomás betegekben. Szorgalmazza az új kezelés elterjesztését.

A disszertációval kapcsolatban a következő kérdéseket teszem fel:

1. A bőr vizsgálati módszereinél nem szerepel a soláris lentigó felmérése. Az eredményeknél is csak a szeplő, a kongenitális naevus, közönséges szerzett és az atípusos naevusokról van szó. Az új megállapításoknál viszont a solaris lentigóra történik hivatkozás (125. o). Elírásról lehet szó?
2. Szintén a módszereknél hiányolom a kékfény kezelés legalább rövid leírását: indikáció, készülékek és kivitelezés. Ez eltért-e esetleg a máshol, ill. az újabban alkalmazott eljárásoktól (LED fényterápiás rendszer)?
3. A kékfény kezeléssel kapcsolatban továbbá hogyan lehet magyarázni, hogy a vizsgált gimnazisták igen magas arányban, 44,6%-ban kaptak újszülött korban kékfény kezelést? Akiknél nagyobb számban észlelt atípusos naevust, azok korábbi kékfény kezelési dokumentációjában talált-e erre valamilyen magyarázatot, vagy családi hajlamot? Felnőtt szűréseknél a kékfény kezelés bevezetése utáni időszak (1968) után születetteknél gyakrabban észlelt az atípusos szerzett naevusokat, amelyeket a kék fény kezelések következményeinek feltételez. Van erre elég bizonyíték, hogy ezt oki tényezőnek fogadjuk el?
4. Iker vizsgálatokkal is igazolta, hogy a kékfény kezelést kapott gyermekeken nagyobb számban alakulnak ki pigmentált naevusok. Van hipotézise arra nézve, hogy a kékfény hogyan befolyásolhatja a naevogenezist? Továbbá, hogyan lehetne magyarázni a kék-fény szemészeti hatásait, hiszen a gyermekek szemét gondosan takarják?
5. Az elektrokemoterápiás kezeléseken 2007 és 2009 között 7 beteg, 2009 és 2011 között 3 Gorlin-Golz szindrómás beteg vett részt. Több beteget később már nem kezeltek?
6. A szerzett közönséges naevusok számszerinti csoportosításában szerepel harmadik csoportként 10 és 100 naevus szám közötti kategória. Ez túl tág csoport, mivel 50 felett már emelkedhet a melanoma rizikó. Helyesebb lett volna a 10-50 naevus számú csoportot is közbeiktatni. A fiatalok 5,3%-ban fordult elő több mint száz közönséges naevus, amely igen nagy rizikót jelent. Ezeknek a családjában a kérdőíves felmérés szerint volt-e valamilyen eltérés?
7. Melanóma szűrésekkel kapcsolatban nem egyértelműen igazolt és elfogadott a nagy lakossági szűrések haszna a rizikó csoportokon kívül. (Sokszor mások jönnek, mint, akik valóban rizikó tényezőkkel rendelkeznek.) Sajnos még nincsenek randomizált vizsgálatok a melanoma szűrések hatékonyságáról. Újabban az edukáció és az

individuális szűrések szerepet hangsúlyozzák. Az országos vagy a regionális melanoma szűréseknél milyen eredmények születtek? Hány melanómára gyanús esetet szűrtek ki, volt-e visszajelzés, hogy mennyit igazolt a szövettan? Mi a véleménye arról az egyszerű szűrésről, amikor a melanoma rizikóra csak az egyik karon megszámlolt naevus számból következtetnek?

Néhány kisebb észrevétel, javaslat:

- melanoma malignum helyett elegendő a melanoma használata,
- dermatoszkóp helyett a dermoszkóp elnevezés,
- rövidítések jegyzékét jobb előre tenni, néhány rövidítés hiányzik a listából,
- hiányolom a tizenévesek vizsgálatainál és a melanóma napon, az önkéntes szűrésen megjelenteknél alkalmazott kérdőívek mellékelését,

Összefoglalva az értekezés számos új epidemiológiai, klinikai és genetikai megfigyelést tartalmaz, amelyre a nemzetközi tudományos élet is felfigyelt és melyeknek gyakorlati hasznai is vannak. Külön értékes része a munkának a prevenció és az edukáció jelentőségének hosszú távon mért dokumentálása és egy új daganat ellenes kezelés bevezetése.

A fentiek alapján a disszertációt alkalmasnak tartom az MTA doktori cím megszerzéséhez és javaslom a nyilvános vitára.

Kecskemét, 2016, február 29.

Dr Török László

egyetemi magántanár, az MTA doktora