

OPPONENSI VÉLEMÉNY

Dr. Kulka Janina MTA doktori értekezéséről

Az értekezés **témaválasztása** korszerű és megfelel a XXI. századi emlő onkológia elvárásainak. A patológusok szerepe az emlőrák kórismézésében és az egyénre szabott legmegfelelőbb kezelés megválasztásában ártértékelődött és felértékelődött. Kezdetben a patológustól elsősorban az alapdiagnózis és a környéki nyirokcsomók érintettségének a megállapítását várták el, majd ez bővült a daganat szövettani típusával és biológiai jellemzőivel, különös tekintettel a receptor státuszra, a grade-re és a proliferációs rátára. A molekuláris patológiai paraméterek jelentősége a Her2 státusz szerepének a felismerése óta került előtérbe, és legújabban a gén expressziós vizsgálatok és az emlőrák genetikai aláírásának a klinikumban történő értékelése vált a mindennapi diagnosztikus kritériumok részévé.

A precíziós orvoslás, a daganatok egyénre szabott célzott kezelése ma már egyre inkább lehetővé teszi az adott betegnek legmegfelelőbb kezelési mód kiválasztását, és egyúttal arra is lehetőséget nyújt, hogy a nem kellően hatásos terápiák kiküszöbölésével elkerülhetővé válhassanak az ezekkel összefüggésbe hozható káros mellékhatások. A prediktív és prognosztikai tényezők kutatása éppen az előbbiek miatt kiemelkedő fontosságú, amennyiben elősegíti a betegek hatékony és egyben kíméletes gyógyítását/kezelését, és egyúttal

az onkológiai terápia gazdaságosságát is fokozza. Mindezek alapján az emlőrák prediktív és prognosztikai tényezőknek a vizsgálata aktuális és szerencsés témaválasztásnak tartható.

Az értekezés szerkezete jól tagolt és arányos, **felépítése** világos. A 23 oldalas „**Bevezetés**” az elmúlt két évtizedre kiterjedő történeti áttekintés után a hormon- és Her2 receptorok szerepével és a proliferáció mérésének a fontosságával foglalkozik, majd az értekezés új eredményei szempontjából különösen jelentős claudinok és a génexpressziós vizsgálati módszerek témáját tekinti át. Ezt követően foglalkozik a fiatalkori emlőrák és az őrszem nyirokcsomók kérdéskörével, majd az elsődleges daganatok és áttétek összehasonlításával. Végül a neoadjuváns szisztémás gyógyszeres kezelés prediktív patológiai vonatkozásai ismertetésével zárul a fejezet.

A **2. fejezet**ben megfogalmazott **célkitűzések** közül különösen értékes a claudinok prognosztikus szerepének a vizsgálata, a grade II-es emlőrákok kedvező és kedvezőtlen csoportba történő újszerű besorolása, valamint a primer tumorok és áttétek molekuláris tulajdonságainak az összehasonlítása.

A **3. fejezet (Anyag és módszer)** részletesen ismerteti a vizsgált betegek klinikai adatait, és leírja az alkalmazott

patológiai vizsgálati módszereket, valamint a statisztikai elemzés szempontjait.

A **beteganyag** imponálóan nagyszámú emlőrákos páciens klinikai adatait ismerteti, és a jelölt több évtizedes patológiai munkássága klinikai háttérébe enged betekintést.

Az alkalmazott **módszerek** ismertetése kielégítően részletes.

Jelölt a **statisztikai elemzés**re szolgáló teszteket jól választotta meg és megfelelően alkalmazta, értékelései megbízhatóak.

A **4. fejezet**ben a jelölt kutatási eredményeit ismerteti 64 oldal terjedelemben. Közülük csak a legfontosabbakat emelem ki:

A Luminális A típusú emlő daganatokban megerősítette az alacsony progesteron receptor expresszió kedvezőtlen prognosztikai jelentőségét.

A Luminális B típusú daganatok csoportjában a gyorsan proliferáló, nem Her2 pozitív alcsoport prognózisát találta a legkedvezőtlenebbnek, és itt a 40 év alatti életkor független prognosztikai tényező voltát is kimutatta.

A Her2 pozitív emlőrákokban a Her2 poliszómiás esetek köztes prognózisára hívta fel a figyelmet.

A Ki67 proliferációs marker vizsgálatával kapcsolatban rámutatott a különböző Ki67 antitestek használatával kapott

eredmények eltérő voltára, és multicentrikus tanulmányai eredményeként javaslatot tett a módszer mindennapi gyakorlati alkalmazásának a tökéletesítésére.

Megállapította, hogy a CLDN4-E-cadherin expresszió mértékéből létrehozott score prognosztikai információt hordoz.

Nyilvános adatbázisok adatainak a felhasználásával egy egyszerűsített génexpressziós mintázat (TOPFOX) prognosztikai szerepét igazolta. Ennek különös jelentősége, hogy általa a hisztológiai grade2-es emlőrákokat egy jobb és egy rosszabb prognózisú csoportba lehet szétválasztani, melynek a kezelés megválasztásában is jelentősége lehet.

Terhességi emlőrákban felhívta a figyelmet az extenzív high grade DCIS szignifikánsan gyakoribb előfordulására.

Rámutatott a 6mm-nél nagyobb őrszem nyirokcsomó áttétek további hónalji áttéteket jelző szerepére.

Bemutatta a primer emlőrákok és távoli áttétek immunhisztokémiai fenotípus változásának a lehetőségét, és ezáltal alátámasztotta a szervi áttétek immunhisztokémiai tipizálásának a szükségességét.

Agyi áttétes emlőrákos betegek esetében felvetette az aurora kináz (AURKA) lehetséges célpont voltát a célzott terápia vonatkozásában.

Megállapította, hogy a neoadjuváns gyógyszeres kezelésre nem reagáló daganatok strómájában magasabb a Tenascin-C fehérje expressziója.

A következőkben az értekezésben foglaltakkal kapcsolatos néhány megjegyzésemet és kérdésemet ismertetem az értekezésben való megjelenésük sorrendjében:

- A 4. oldalon a rövidítések jegyzékében a CDC2 helyett a CDK1 lenne a megfelelőbb jelölés a ciklin- dependens kináz-1 rövidítésére.
- A 9. oldal elején szerepel egy megállapítás, miszerint „.....(az emlőrák) a fejlett országokban, köztük Magyarországon is gyakoribb, mint Ázsiában vagy Afrikában.” Ez úgyis értelmezhető, hogy az ázsiai és afrikai országok fejletlenek, pedig pl. Japán, Dél-Korea vagy Szingapúr Ázsiában, vagy a Dél-Afrikai Köztársaság Afrikában a fejlett országok közé sorolható. Érdemes külön választani a civilizációs fejlettségi eltérések és a földrajzi különbségek szerepét az emlőrák epidemiológiájában.
- A 30. oldalon hivatkozás történik Székely és munkatársai 2016-ban benyújtott kéziratára. Mi lett a kézirat sorsa?

- A 33. oldalon a Luminális A csoportba történő besorolás vonatkozásában a $< 15\%$ Ki67 jelölődési index szerepel, ezzel szemben a 61. oldalon az olvasható, hogy „.....a Luminális A és Luminális B altípust 20% Ki67 pozitivitási aránynál választották szét”. Mi az oka ennek az eltérésnek?
- A 45. oldalon az első bekezdésben az Affimetrix génexpressziós adatbázissal kapcsolatosan a következő megállapítás szerepel: „csak a megbízható adatokat használtuk fel”. Hogyan definiálták az adatok megbízhatóságát? Ugyanezen az oldalon a 2. bekezdésben említésre kerül 38 triple negatív emlőrákos eset. Kérdésem, hogy a hormonreceptor negativitás meghatározásakor a 10% -os vagy az 1% -os határértéket alkalmazták –e?
- A 79. oldalon a 14. ábrán miért éppen a $< 20\%$ -os progeszteron receptor expressziót választották az alacsony progeszteron receptor expresszió határértékének?
- A 99. oldalon a 4.4.3 alfejezet első mondata hiányos.
- A 126. oldalon a 4.7 alfejezetben ismertetett, őrszem nyirokcsomó vizsgálatokkal kapcsolatos eredmények vonatkozásában jó lett volna ismerni, hogy a jelölések festékkel, izotóppal vagy mindkettővel történtek –e?

Az ismertetett megjegyzéseken túlmenően két kérdést is szeretnék még feltenni a jelöltnek:

1. Hogyan értékeli a daganatos őssejtek szerepét az emlőrákos áttétek képződésében?
2. Milyennek ítéli a progeszteron receptor expresszió jelentőségét az endokrin szenzitív emlőrákok prognózisában?

Az értekezésben ismertetett eredmények közül **jelentős új tudományos eredmény**nek a következőket fogadom el:

- Jelölt megállapította, hogy a kevésbé differenciált emlőrákokra a Claudin 4 fehérje fokozott expressziója jellemző.
- A Claudin 4 és E-cadherin fehérjék expressziója alapján a jelölt által kidolgozott CURIO/CC prognosztikai marker magasabb értéke rövidebb relapszusmentes túléléssel, azaz rosszabb prognózissal jár, és ez a score a grade2 ösztrogén receptor pozitív daganatok esetében is prognosztikai értékű.
- Jelölt ösztrogén receptor pozitív, grade2-es emlőrákok értékelésére egyszerűsített génexpressziós mintázatot dolgozott ki, mely az MKI67 gén expressziójával kiegészítve a Genomikai Grade Index prognosztikus képességével azonos értékű információt ad.
- Jelölt kimutatta, hogy az őrszem nyirokcsomókban észlelt áttét 6mm-t meghaladó mérete további pozitív hónalji nyirokcsomók jelenlétére utal.

- Jelölt megállapította, hogy az emlőrákok agyi áttéteiben az Auróra kináz A fokozott expressziója észlelhető, így ez a jövőben ígéretes terápiás célpontot jelenthet.
- Neoadjuváns kemoterápia során a nem reagáló daganatok strómájában a tenascin C fehérje túlsúlya jellemző, teljes patológiai remissziót mutató esetekben viszont a kollagén IV. felszaporodása figyelhető meg.

Mindezek alapján összefoglalóan megállapítható, hogy a jelölt értekezése megfelel a Magyar Tudományos Akadémia doktora cím elnyeréséhez szükséges tartalmi és formai feltételeknek, és hiteles adatokat tartalmaz. Ezért az értekezés nyilvános vitára bocsájtását, javaslom.

Budapest, 2017. május 4.

Prof. Dr. Láng István
c. egyetemi tanár, onkológus főorvos
a Magyar Tudományos Akadémia (orvostudomány) doktora