

Válasz Prof.Dr.Kulka Janina bírálataira

Hálásan köszönöm Kulka Janina Professzor Asszonynak a doktori dolgozatom bírálatait.

Külön köszönöm a dolgozat tudományos érdemeinek részletes elemzését és elismerését.

1. Kulka Professzor Asszony kritikai megjegyzései között kifogásolja, hogy az ábrák és táblázatok egy része angol nyelvű, a megjelent közleményekből átvett anyag és vannak köztük olyanok, amelyek igen kis felbontásúak, nem minden részletük olvasható.

A disszertáció alaki gyengeségeit illető kritikai megjegyzésekkel egyetértek. Mentségem szolgál az, hogy az ábrák és a táblázatok egységessé tétele bizonyos esetekben az eredeti publikációk kiadói jogait is sértette volna. Ennek elkerülésére azt a megoldást választottam, hogy publikált megjelenésük eredeti formátumában illesztettem be az ábrák és a táblázatok többségét. Az olykor kritikusan alacsony felbontású elemek értékelését azzal próbáltam segíteni, hogy a disszertáció alapját képező publikációk internetes eléréséhez szükséges linket is minden egyes közleményhez hozzárendeltem. Belátom, hogy ezt még inkább segíthette volna az ábrák mellett egy-egy sorszám, ami a közleményjegyzékben való azonosítást megkönnyítette volna. Talán még hasznosabb lett volna a közleményt közvetlenül elérhetővé tevő internetes link feltüntetése az ábrák mellett.

2. A bíráló észrevételezi, hogy a vizsgálati populáció pontos elemszáma több fejezetben nem a Betegek és Módszerek alfejezetben, hanem az Eredmények között szerepel.

Az észrevétellel egyetértek. Az elemszám elhelyezését döntően az befolyásolta, hogy a vizsgálati célkitűzések rögzítése idején már ismert volt-e a vizsgálati alanyok száma. Amennyiben igen, akkor a módszerek leírásában került rögzítésre az elemszám, ha nem, akkor pedig az eredmények alfejezetben. Az utóbbi eset jellemzően az epidemiológiai felmérést célzó vizsgálatok esetében fordult elő, ahol a tudományos szempontból megbízható nagyságú mintaméret elérésének sikeressége előre nem volt becsülhető (pl. APC-rezisztencia szűrés; fibrinogén-szintek felmérése várandós populációban).

3. Bírálataiban Kulka Professzor Asszony kifogásolta, hogy az értekezésnek a méhnyak rákmegelőző állapotaival foglalkozó fejezetben a CIN kategóriák szerinti felosztás szerepel.

A méhnyak rákmegelőző állapotainak nomenklatúrájában a CIN nevezéktant valóban felváltotta a Bethesda nevezéktan, azonban az érintett fejezetben részletezett vizsgálatok 1996 és 2001 közötti eseteket dolgozták fel. A citológiai minták Bethesda klasszifikációja 1988-ban született meg, majd 1991-ben és 2001-ben is módosították. Bár tudományos rendezvényeinken és publikációinkban sokszor ösztönöztük a Bethesda rendszer bevezetését, az ezredfordulón a hazai patológiai leletezésben még nem volt általános az alkalmazása. Sajnos, sporadikusan még manapság is előfordulnak Magyarországon Papanicolaou szerint osztályozott citológiai leletek. A

nem éppen kimetszett rákmegelőző állapot miatt végzett ismételt hurok- vagy kúpkimetszések elemzésénél nem állt rendelkezésünkre adat arra vonatkozóan, hogy a metszévonal alacsony vagy magas kockázatú laphám-lézió haladt-e át. Tekintettel az alacsony esetszámokra (hurokkimetszéses második műtét esetén 16-ból 10 eset, kúpkimetszéses második műtét esetén 12-ből 5 eset) az adatok HSIL/LSIL szerinti további dichotomizálása nem eredményezte volna a nem-szignifikáns esélyhányados szignifikánssá válását.

4. Kulka Professor Asszony bírálata észrevételezi, hogy az 55. és 64. sorszámmal jelzett közlemények az értekezés benyújtásakor még „under review” jelöléssel szerepeltek.

Az észrevétellel egyetérték. Az 55. sorszámmal feltüntetett, Annals of Oncology-hoz beküldött kézirat nem került elfogadásra. Az MTA doktori szabályzata lehetővé teszi benyújtott kéziratok tartalmának disszertációban való szerepeltetését, de a scientometriai mutatókban az ilyen eredmények természetesen nem jelennek meg. A konkrét kézirat tudományos tartalma szerencsére nem veszett el. A vezető szerzők egy metaanalízisbe olvastották be a közreműködésünkkel végzett SUCCOR vizsgálatban észlelt recidívák elemzését (Gynecol Oncol Volume 164, Issue 2, February 2022, Pages 455-460), azonban a vizsgálat számos résztvevője így kimaradt a szerzői listából. Érdemben kárpótolta a résztvevőket -köztük engem is- az a közelmúltban megjelent közlemény (Chacon E,...Póka R... et al. Int J Gynecol Cancer 2022;32:117–124.) amely a SUCCOR vizsgálat alanyai között igazolta, hogy a radikális műtétet megelőző conisatio csökkenti a recidívák előfordulását és javítja a korai méhnyakrákos betegek túlélését. A 64. számú közlemény (Gynecol Oncol 2021 Mar;160(3):729-734.) a habitusvizsgálat idején jelent meg, így a bírálat elkészítése idején már elérhető volt.

Professor Asszony konkrét kérdéseire az alábbi válaszokat adom:

1. **A preeclamsiás terhesek véréből izolált granulociták fagocitózis indexének csökkent értéke ennek az állapotnak a következménye, vagy az állapot kialakulásában szerepet játszó tényező?** A preeclamsiás várandósok véréből izolált granulociták fagocitózis indexének csökkent értéke inkább az állapot következménye, mintsem oki tényező. Erre indirekt bizonyítékot szolgáltatnak azok a vizsgálataink, amelyek nőgyógyászati rosszindulatú daganatos betegekben is igazolták a granulocita funkció stádiumfüggő csökkenését és az immunológiai manipuláció nélküli sikeres műtéti/sugaras/kemoterápiás kezeléseket követő normalizálódását. Másrészt, a granulociták szuperoxid-termelése normál várandósságban észlelhető csökkenésének elmaradása preeclamsiában megalapozottan teszi feltételezhetővé, hogy antioxidánsok profilaktikus alkalmazásával csökkenthető a preeclamsia előfordulása. Sajnos, az eddig végzett randomizált placebokontrollos vizsgálatok ezt nem igazolták.
2. **Mi lehet az élettani magyarázata annak, hogy a szilikongumi-haranggal történő extrakcióval született újszülöttekben ritkábban alakul ki icterus, mint fémharangos extrakció után?** A gumiharanggal végzett vacuum extractióból született újszülöttekben ritkábban kialakuló icterus élettani magyarázata nem tisztázott. Vélhetően arról van szó, hogy a fémharanggal végzett műtét esetén több percre van szükség ahhoz, hogy a fejbőr

szöveiből kialakuló chignon kitöltse az eszköz merev vájulatát, s ezzel biztosítsa a húzó erő megfelelő hatékony átvitelét a fejbőrre. Ezzel szemben, a rugalmas szilikongumi sapka néhány másodpercen belül képes szorosan magába fogadni a fejbőr kiskutacs körüli területét chignon képződése nélkül. Az összehasonlító vizsgálatok során észlelt különbség az icterus előfordulásában minden bizonnyal a fejbőr szöveti traumájának mértékével és a suffusió méretével függ össze.

3. **Hasznosnak tartana-e Magyarországon egy olyan multicentrikus vizsgálatot, ahol a korai méhnyakrák miatt végzett műtétek típusait és azok eredményességét fel lehetne mérni?** Igen, hasznosnak tartanám egy olyan vizsgálat végzését Magyarországon, ahol a korai méhnyakrák miatt végzett műtétek típusait és eredményességét lehetne felmérni. A Debreceni Egyetem Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikája az 1970-es évek óta részt vett a FIGO Annual Reportjának adatgyűjtésében és számos más publikációban is rendszeresen közzé tettük eredményeinket. Az elmúlt 8 évben az északkelet-magyarországi régióra is kiterjesztettük adatgyűjtésünket a nőgyógyászati daganatok előfordulásáról és műtéti kezeléséről. Felülmúlva a hazai rákregiszter adatainak frissességét, ezekből a felmérésekből már év elején képünk van az egyes daganattípusok előző évi incidenciájáról. Magyarország kis ország és a méhnyakrák műtéti kezelése részben olyan intézményekben történik, ahol az ellátás nem párosul az adatok tudományos feldolgozásának igényével. Remélhetjük, hogy az egészségügyi ellátórendszer informatikai háttérének fejlesztésével országos szinten is lehetővé válik a különböző műtéti típusok specifikus kódolása és a gyógyulási eredmények automatizált központi lekérdezése.
4. **Az endometrium karcinómák integrált hisztomolekuláris osztályozása nagy változást hozott a klinikai és patológiai szemléletben. Érdemesnek tartaná-e egy olyan további elemzés elvégzését, ahol pl. a műtét előtt alkalmazott brachyterápia hatását az újabb felosztás tükrében lehetne vizsgálni?** Igen, az endometriumcarcinoma molekuláris osztályozása az elmúlt évtized egyik legjelentősebb vívmánya volt a nőgyógyászati onkológiában. A mindennapi gyakorlatban már nem okoz gondot a p53 mutáns, az MSI és a dMMR esetek azonosítása, de a POLE típusok rutinszerű azonosítása még nehézségekbe ütközik. A preoperatív brachyterápia hazai alkalmazása háttérbe szorult, de nemzetközi vonatkozásban továbbra is a terápiás paletta részét képezi, így a javasolt vizsgálatot nemzetközi összefogással tartom kivitelezhetőnek. Több száz preoperatív brachyterápiában részesült beteg archivált FFPE mintájának és kórtörténetének birtokában egy ilyen vizsgálat helyileg is kivitelezhető lenne. A projekt szűk keresztmetszetét a molekuláris vizsgálatok finanszírozása jelenti.
5. **Eredményei alapján szükségesnek tartaná-e a PARP expresszió rutin vizsgálatát ovarium karcinómák esetében? Véleménye szerint lehetséges-e, hogy a PARP expresszió prediktív markerként a közeljövőben bevezetésre kerül?** A PARP-expresszió rutin vizsgálatát mindenképpen fontosnak tartom differenciálatlan szerozus petefészekrákban és ezt Debrecenben sikerült is bevezetni. Annak feltétele, hogy a PARP-expresszió prediktív markerként szélesebb körben bevezetésre kerüljön az lehet, hogy egy klinikai vizsgálatban tudjuk bizonyítani, hogy az alacsony expressziójú esetekben hatékonyabb az

első vonalbeli platinamentes kemoterápia, mint az első vonalbeli platinabázisú kezelés. A jelenleg érvényben lévő irányelvek mindegyikében első vonalban alkalmazandó kemoterápiaként platinabázisú kombinációk szerepelnek. Ennek módosításához prospektív vizsgálatokból származó terápiás evidenciára van szükség. A petefészekrák gyógyításában alkalmazható platinamentes szerek és kombinációik alkalmazási előíratában alkalmazási feltételként szerepel az, hogy a betegség platinabázisú szerre nem reagált vagy túlérzékenység miatt nem alkalmazhatóak a platinaszármazékok.

6. **A PARP inhibitorok hatékonysága és a tumorszövetben észlelt PARP expresszió mutathat-e összefüggést?** Igen, a PARP-expresszió és a PARP-inhibitorok hatásossága között lehet összefüggés. Más kérdés, hogy az összefüggés pozitív vagy negatív irányú. Jelenlegi tudásunk szerint az alacsony PARP-expresszió platinaérzékenységre utal és az első generációs PARP-inhibitorok platinaérzékeny tumorokban bizonyultak a leghatásosabbnak. Ebből azt a kevésbé logikus következtetést vonhatnánk le, hogy alacsony PARP-expresszió esetén hatásosabb lesz a PARP-inhibitor alkalmazása. Magyarországon csak néhány éve érhetőek el a PARP-inhibitorok egyedi méltányossági kérelemre. Sajnos, az adminisztratív nehézségek mellett, első vonalbeli alkalmazásuk tumorgenetikai vizsgálat pozitív eredményéhez is kötött. A PARP-expresszió és a később PARP-inhibitor kezelés összefüggéseinek vizsgálata folyamatban van klinikánkon, de várhatóan éveknek kell eltelnie ahhoz, hogy megfelelő esetszámú és értékelhető követési tartamú anyagból vonjunk le következtetéseket.
7. **Ismert, hogy Lynch szindrómában a második leggyakoribb tumoros szervi manifesztáció az endometrium karcinóma. Van-e a hazai nőgyógyászati gyakorlatban törekvés arra, hogy ezeket a betegeket/családokat azonosítsák?** Igen, a hazai nőgyógyászati gyakorlatban van törekvés arra, hogy a Lynch-szindrómás betegeket/családokat azonosítsuk. A Debreceni Sebészeti Klinikán jelentős eredményeket értek el a Lynch-szindrómás családok felderítésében a colorectalis daganatok ellátása kapcsán végzett MLH1, MSH2, MSH6 és PMS2 germinális génmutációk kimutatásával. A vizsgálatok kiterjesztése más daganattípusokra mindig anyagi akadályokba ütközött. Jelenlegi körülményeink alapján az MMR gének folyadékbiopsziás vizsgálata látszik legkorábban elérhetőnek, egyelőre kutatási keretek között.

Még egyszer köszönöm Kulka Janina Professzor Asszony alapos bírálatát, a disszertáció nyilvános vitára bocsátását és az MTA doktori cím odaítélésére tett javaslatát.

Dr.Póka Róbert