

Válasz Prof. Dr. Oláh Attila bírálataira

Tisztelt Professzor Úr!

Tisztelettel köszönöm Oláh Attila Professzor Úrnak, hogy MTA doktori értekezésemről alapos, részletes opponensi véleményt készített. A gondolatébresztő, jövőbeli munkámat is segítő kérdésekre és megjegyzésekre a következőkben válaszolok.

1. kérdés: Jelölt szerint vajon mi lehet a magyarázata annak, hogy – bár a kontroll csoporthoz képest szignifikánsan magasabb volt VEGF-C szint a kissejtes tüdőrák mintáiban – sem a klinikopathológiai jellemzők, sem a nyirokcsomó stádium, sem a túlélés tekintetében nem igazolódott összefüggés?

Válasz: Köszönöm a kérdést. A vaszkuláris endoteliális növekedési faktor C (VEGF-C) szintje, az érképződésben betöltött szerepe mellett több daganattípus esetén is összefügg a nyirokcsomó metasztázisok időbeli megjelenésével és a betegek túlélésével. Bár a kissejtes tüdőrákkal (SCLC) diagnosztizált betegeknél valóban emelkedett VEGF-C koncentrációt észleltünk a kontroll csoporthoz képest, – mint, ahogy a Bíráló is említette – nem találtunk jelentős összefüggést a VEGF-C szint és a nyirokcsomó érintettség, a klinikopatológia jellemzők, valamint a betegek túlélése között. Ezen megállapításunk összhangban van *Naumnik és mtsai.* eredményeivel, akik szintén nem találtak kapcsolatot a nyirokcsomó státusz és a VEGF-C szint között SCLC-ben [1]. A nyirokcsomó érintettségre vonatkozó, statisztikailag nem szignifikáns eredményeink egyik lehetséges magyarázata, hogy az SCLC, mint az egyik legagresszívabb és legösszetettebb malignus megbetegedés számos más útvonalon keresztül is képes az áttétek gyors kialakítására [2]. Továbbá, az SCLC újonnan leírt molekuláris alcsoportjai szintén befolyásolhatják mind az áttétképzési képességet, mind a túlélést VEGF-C szinttől függetlenül [2]. Ugyanakkor, a relatív kis esetszám és a módszertani nehézségek nem tették lehetővé számunkra további érképző mechanizmusok vizsgálatát tanulmányunk során (akár altípusok függvényében). Végezetül pedig kiemelnénk a mikrometasztázisok jelentőségét, melyek azon túl, hogy rendkívül gyakoriak SCLC-ben, felvetik az alul-diagnosztizálás lehetőségét is, mintegy torzító tényezőként hatva statisztikai számításainkra.

2. kérdés: A tanulmány (*Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén*) egyik gyenge pontja, hogy eleve egybemossa a jó és rosszindulatú daganatokat, majd az adatok analízisét követően demonstrálja, hogy ezek jelentősen különböznek, például a túlélésben is. A hasi onkológiában ez közhely, feltételezhetően a mellkassebészetben is. Ugyancsak összehasonlítja a VATS és a nyílt műtéttel operált betegcsoportokat is, noha ezek számos paraméter (ld. méret, dignitás...) tekintetében teljesen különböznek.

Válasz: Mint ahogy a disszertációban is említettem a szoliter fibrózus tumorok kimenetelének megítélése továbbra is nagy kihívást jelent. Habár a daganatok 80%-a szövettanilag jóindulatúnak igazolódik, idővel ezek a jóindulatú daganatok is kiújulhatnak, illetve átalakulhatnak rosszindulatú malignómákká. Ennek fényében, – bár utólag evidensnek tűnhet – célunk volt a már leírt malignitási kritériumok (England kritériumok, illetve de Perrot stádium) megbízhatóságának vizsgálata is, ezért nem osztottuk a daganatokat már a

kezdetektől külön alcsoportokba, csak az említett kritériumok alkalmazása után. Egyetértek a bírálóval, hogy az esetleges szelekciós hibák miatt valóban nem ideális a VATS, valamint nyílt műtéten átesett betegek szövődmenyráta szerinti – korrekció nélküli – összehasonlítása. Ezt kiküszöbölendő, nagyobb esetszámon történő vizsgálataink során rendszerint becsült részvételi valószínűség (*propensity score matching*, PSM) szerinti párosítást alkalmazunk, mely a betegeket előre jól meghatározott paraméterek alapján osztja homogén vizsgálati csoportokba. Jelen vizsgálat során azonban a relatív kis esetszám nem tette lehetővé az ezirányú korrekciók elvégzését.

3. kérdés: A vizsgálat multicentrikus jellegéből adódóan sajnos számos adatsor hiányos. Az immunhisztokémiai vizsgálatok közül a BCL2 közel az esetek felében, a CD99 több mint 70%-ban hiányzik. A CRP műtét előtti értéke az esetek felében nem állt rendelkezésre. Kérdésem, hogy ennek tükrében megkockáztatható-e biztos és egyértelmű következtetéseket levonni (főleg ez utóbbi) prognosztikai szerepével kapcsolatban?

Válasz: Jogos a Bíráló felvetése, azonban sajnos az adatok hiányossága – a különböző diagnosztikai rutin miatt – a multicentrikus (és kiváltképpen a nemzetközi együttműködésen alapuló) vizsgálatok egyik hátrányos velejárója. Tekintettel arra, hogy a vizsgált adatok döntő többsége szinte hiánytalanul rendelkezésünkre állt mind az öt centrumból, az esetszám magasan tartása érdekében, a hiányos adatokkal rendelkező betegeket is bevontuk tanulmányunkba. Ugyanakkor, egyetértek a Bírálóval, hogy az általa is említett paraméterek esetén kellő óvatosság szükséges az adatok elemzése és értelmezése során. CRP esetén mi is úgy gondoljuk, hogy annak nem szignifikáns mivolta a túlélésre kifejtett hatását illetően valóban a hiányos adatoknak tulajdonítható. Erre a disszertációban is felhívom az olvasó figyelmét, és ajánlást teszek további vizsgálatok elvégzésére nagyobb esetszám mellett. Szeretném továbbá hangsúlyozni, hogy nagymértékű adatvesztés csak a Bíráló által is említett paraméterek esetén állt fenn, és a többi változót illetően az adatok szinte az összes esetben rendelkezésünkre álltak.

4. kérdés: A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan A multicentrikus vizsgálatban 5 magyar intézet vett részt. Szokatlan, és nehezen érthető, hogy miért nem kerültek megnevezésre ezek az intézetek? Miért szerepelnek a disszertációban anonym módon?

Válasz: Köszönöm az észrevételt. Az Intézmények megnevezésének mellőzése kizárólag a tömörségre való törekvés miatt történt. Ezt pótolandó, az alábbiakban nevesítem a vizsgálatban résztvevő Intézeteket, és az előadásban is felsorolom azok megnevezését: Országos Korányi Pulmonológiai Intézet (Budapest), Pulmonológiai Klinika - Semmelweis Egyetem (Budapest), Tüdőgyógyintézet Törökbálint (Törökbálint), Debreceni Egyetem Klinikai Központ (Debrecen), Fejér Megyei Szent György Kórház (Székesfehérvár).

5. kérdés: Jelölt a primer daganat diagnosztizálását követő 1 hónapon belül kialakult áttéteket korai, az 1 hónapon túliakat késői metastasisnak tekinti. Számomra ez rendkívül meglepő. A hasi sebészetben késői metastasisnak a minimum 6, de inkább 12 hónapon túl detektált áttéteket nevezzük. Mi az oka ennek a szokatlan terminológiának?

Válasz: Egyetértek a Bírálóval, hogy a választott terminológia némiképp valóban szokatlan, esetleg félrevezető lehet az olvasó számára. Pontosítás végett hangsúlyoznám, hogy a betegeket az alapján csoportosítottuk, hogy az áttétek már a diagnóziskor jelen voltak (*korai*

áttéttel rendelkező betegek), vagy csak a későbbi utánkövetés alkalmával jelentkeztek. Tehát a *korai* megnevezés gyakorlatilag a *primer tumor diagnózisakor jelenlétére* utal. Az egy hónapos „türelmi időt” az esetleges alul-diagnosztizálás kiküszöbölése, valamint a kiegészítő, áttét-specifikus vizsgálatok időigényessége (pl. csontszcintigráfia, koponya MR, PET-CT) miatt határoztuk meg. Az erre vonatkozó pontosításokat az előadásban próbálok/tam meg megfelelő részletességgel pótolni.

6. kérdés: Jelölt megállapításai szerint centrális lokalizáció esetén gyakoribbak a csont-, perifériás tumor esetén gyakoribbak a tüdőmetastasisok (34 vs 49%, ill. 66 vs 51%). Mindezt azonban nem támasztja alá statisztikai számításokkal, azaz nem lehet tudni, hogy ezek az eltérések valóban szignifikáns különbségek-e?

Válasz: A disszertációban a távoli szervi áttétek előfordulásának gyakorisága a primer tumor lokalizációjának függvényében – a 8. táblázat mellett – a III. 3/3 fejezetben és a 9C-D ábrákon kerül részletezésre, valamint bemutatásra. Ennek megfelelően, a csontáttétek gyakoribbak voltak centrális lokalizáció esetén (OR 1,86, 95% CI 1,39-2,50, $p=0,017$), míg a perifériás daganatok tüdő metastázisokkal társultak (OR 1,35, 95% CI 1,04-1,74, $p=0,015$). A kapott eredmények alapján megállapítható, hogy mindkét összefüggés statisztikailag szignifikánsnak bizonyult.

7. kérdés: A metastatikus mintázat feltérképezésének van-e bármilyen konzekvenciája? Mennyiben befolyásolják a találtak a preoperatív metastasis kutatás stratégiáját?

Válasz: Tanulmányunk során arra a megállapításra jutottunk, hogy az adenocarcinomával diagnosztizált betegek sajátos metastatikus mintázattal rendelkezhetnek. Amennyiben a leírtak további prospektív vizsgálatok során megerősítésre kerülnek, eredményeink hozzájárulhatnak új diagnosztikus és kezelési stratégiák kidolgozásához. A szerv-specifikus metastázis mintázat kiegészítő információval szolgálhat az esetleges metastázis párok jelenlétére vonatkozóan. Ennek ismeretében a kezelőorvos a primer tumor lokalizációja (vagy egy már korábban diagnosztizált szervi áttét) függvényében egyéb specifikus vizsgálatokat rendelhet el a további lehetséges áttétek mihamarabbi felkutatása és az áttét-specifikus kezelés időben történő megkezdése érdekében. A metastázis mintázat időrendi vonatkozása pedig lehetővé teszi a diagnosztikus képalkotó vizsgálatok megfelelőbb ütemezését.

8. kérdés: További kérdésem, hogy milyen lehetséges hipotézissel magyarázza a jelölt azt a (számomra meglepő) tényt, miszerint a többi keringő markerrel ellentétben MPM-ben a C4d szintek nem különböztek szignifikánsan a betegek és az egészséges kontroll csoport között?

Válasz: Egyetérték a Bírálóval, hogy valóban meglepő a C4d szintek nem szignifikáns mivolta az MPM betegek és az egészséges önkéntesek plazmaszintjét illetően, kiváltképpen annak fényében, hogy a komplement rendszer egy másik komponense (C3a) esetében jelentős különbségeket mértünk. Hangsúlyozandó ugyanakkor, hogy eredményeink összhangban vannak egy korábbi tanulmány megállapításaival [3], ahol az MPM betegekben mért emelkedett C3 szintek ellenére (vs. egészséges önkéntesek), szintén nem mutatkozott lényeges különbség C4 vonatkozásában (a C4d a C4 aktiválódás terméke). Erre vonatkozó megállapításaink egyik lehetséges magyarázata, hogy a magas C4d szintek főként a betegség késői stádiumában jelentkeznek ($1,43 \pm 0,22 \mu\text{g/ml}$), míg a korai stádium esetén a C4d szint ($0,92 \pm 0,17 \mu\text{g/ml}$) főként az egészséges önkéntesekben észleltekhez ($1,17 \pm 0,34 \mu\text{g/ml}$) hasonlít. Feltételezhető tehát, hogy nagyobb esetszám esetén, egy esetleges késői stádiumú

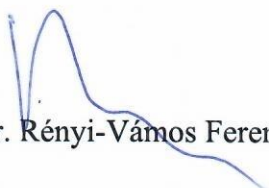
MPM vs. egészséges önkéntesek összehasonlítás során szignifikáns eredményeket kapnánk C4d vonatkozásában is.

9. kérdés: Vajon mivel magyarázható, hogy az apelin expresszió csupán a nagy érdenzitással mutat szignifikáns összefüggést, sem a szövettan típusa, sem a T, sem az N stádium nem befolyásolja azt?

Válasz: Köszönöm a kérdést. Statisztikai szempontból az, hogy a humán NSCLC mintákban az apelin expresszió mértéke nem mutatott szignifikáns összefüggést sem a korrallal, sem a nemmel, sem a tumor-, illetve nyirokcsomó státusszal, csupán az érdenzítés mértékével, arra utal, hogy az apelin a többi klinikopatológiai változótól függetlenül angiogén faktorként hat a tumorok beereződésére. E tulajdonsága következtében fokozza az NSCLC agresszív viselkedését. Ezt támasztja alá az is, hogyha elvégezzük a standard prognosztikus paraméterek (életkor, tumor kiterjedés, nyirokcsomó státusz) multivariációs analízisét, akkor az apelin expresszió túlélésre kifejtett hatása független a többi változótól és mint független prognosztikai tényező szerepel az eredményekben. Biológiai szempontból azt feltételezzük, hogy bár az apelin expresszió jelentősen befolyásolja az érdenzítést és ezáltal indirekt módon valóban kihat a daganat növekedésére (illetve, áttétképzési hajlamára), ezen hatás nem olyan jelentős a T és N státuszok vonatkozásában, hogy ez statisztikai szinten is megnyilvánuljon, hiszen az apelin expresszió mellett más faktorok is hozzájárulnak az érképződéshez.

Végezetül ismételten szeretném megköszönni a disszertációm alapos és gondos bírálatát, az érdekes, gondolatébresztő kérdéseket és az előremutató tanácsokat, melyeket a jövőbeli munkám során mindenképpen szeretnék hasznosítani. Tisztelettel kérem válaszaim elfogadására.

Tisztelettel:



Prof. Dr. Rényi-Vámos Ferenc

Budapest, 2021. október. 13

Felhasznált irodalom

1. Naumnik W, Izycki T, Swidzińska E, Ossolińska M, Chyczewska E. Serum levels of VEGF-C, VEGF-D, and sVEGF-R2 in patients with lung cancer during chemotherapy. *Oncol Res.* 2007;16(9):445-451.

2. Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. *EMBO Mol Med.* 2021;13(1):e13122. doi:10.15252/emmm.202013122
3. Zerva LV, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Humoral immunity alterations after environmental asbestos exposure. *Respiration.* 1989;55(4):237-241. doi:10.1159/000195740