

## Opponensi bírálat Dr. Rényi-Vámos Ferenc MTA doktori értekezéséről

Megtisztelő számomra, hogy a hazai tüdőtranszplantáció egyik megteremtőjének MTA doktori értekezését bírálhatom.

A disszertáció öt fejezetre tagolódik, amelyeket az értekezés célkitűzése: új, lehetséges biomarkerek és prognosztikai tényezők azonosítása mellkasi daganatokban kapcsol össze. Ezeket a Szerző tüdőcarcinomákban, intrathoracalis soliter fibrosus tumorokban és malignus mesotheliomában, eltérő módszereket alkalmazva vizsgálta. A fejezetek a Szerző tudományos munkásságának egyes állomásait tükrözik.

A munka részben translációs kutatás eredményeit, részben klinikai retrospektív elemzések eredményeit ismerteti. Nyomtatott formában az értekezés teljes terjedelme 120 oldal, az irodalmi hivatkozások száma 195.

Az irodalmi hivatkozásokkal a szövegben is kiegészített változatot megkaptam.

Mindegyik fejezetben részletezett kutatásai új eredményeket hoztak, amelyeket itt röviden összefoglalok:

„A lymphangiogenesis mechanizmusainak és a nyirokerek szerepének vizsgálata kissejtes és nem-kissejtes tüdőrákban” című első fejezetben részletezett kutatás eredményeként elsőként bizonyították, hogy *lymphangiogenesis kizárólag az angiogén növekedési típusú tüdődaganatokban jelenik meg és ez összefügg a klinikai viselkedéssel, valamint, hogy SCLC betegek perifériás vérében szignifikánsan emelkedett a csontvelő eredetű LVEPC sejtek szintje egészséges kontrollokhoz viszonyítva. A LVEPC száma SCLC-ben szenvedő betegekben összefüggést mutat a nyirokcsomó metasztázissal és a prognózissal.* Ez a felismerés terápiás lehetőségeket nyithat meg SCLC esetekben.

A „Prognosztikai faktorok mellkasi szoliter fibrózus tumorok esetén” címmel ismertetett kutatásban elsőként igazolta, hogy *a gyulladós markereknek prognosztikai szerepe van intrathoracalis soliter fibrosus tumorok esetében: az aktivált szisztémás gyulladós válasz egy jóval agresszívabb daganat fenotípushoz társul.* Mellkassebészeti szempontból megállapították, hogy a tumor egészben történő eltávolítása magas betegségkontroll arányt eredményez, valamint, hogy a VATS technika ígéretes posztoperatív eredményeket mutat a kisméretű és főként jóindulatú daganatokban.

„A primer tüdőadenocarcinoma lokalizációjának hatása az áttétek elhelyezkedésére és mintázatára vonatkozóan” című harmadik fejezetben leírt eredmények is elsőként jelentek meg a nemzetközi irodalomban tüdő adenocarcinomákkal kapcsolatban. Eszerint *a centrális elhelyezkedés esetén gyakoribb a korai áttétek megjelenése, valamint jelentősen rosszabb a prognózis.*

„A keringő komplement komponens 4d (C4d) összefüggése a tumor térfogattal, a kemoterápiás válasszal és a túléléssel malignus pleurális mezoteliómás betegekben” című negyedik fejezetben részletezett kutatás a keringő Cd4 terápiára adott válaszban betöltött szerepével kapcsolatban megállapította, hogy azon esetekben, ahol kemoterápiát követően progresszió volt megfigyelhető, a keringő C4d szint szignifikánsan magasabb volt azon betegekhez képest, akik jól reagáltak a kemoterápiára. A C4d szint mérése kemoterápiát követően segítheti a betegek újbóli stádiumbeosztását és értékelését. *Elsőként írtak le összefüggést a keringő C4d szintek és a tumor méret, valamint a kemoterápiás válasz között.*

„Az apelin expresszió szerepe nem kissejtes tüdődaganatok angiogenezisében és prognózisában” című 5. fejezetben az apelin, mint egy új angiogén faktor jelentőségét hangsúlyozzák humán NSCLC-ben. Tanulmányuk során *elsőként mutattak ki kapcsolatot az apelin expresszió és humán malignus daganat klinikai viselkedése között.*

Általános kritikai megjegyzések:

A disszertáció írásakor logikusabbnak tartottam volna a fejezeteket más sorrendben összefűzni: a tüdőrákkal kapcsolatos vizsgálatok (lymphangiogenesis, apelin, lokalizáció) sorrendben következhetek volna egymás után, és ezt követően kerülhetett volna sor a jóval ritkábban előforduló mesothelioma és a soliter fibrosus tumor témájú fejezetek ismertetésére. Továbbá, mivel a vizsgálatok közül két vizsgálat foglalkozik angiogenezissel, érdekes lett volna ennek a két kutatásnak az eredményeit összevetni a bevont betegek egyes alcsoportjaiban. A disszertáció minden fejezetében találhatóak gépelési hibák, ezek részletezésétől eltekintek.

Az alábbiakban fejezetenként ismertetem az észrevételeimet:

I. fejezet

A lymphangiogenesis kérdéseinek mélyreható vizsgálatát végezte NSCLC esetekben, amelyben az angiogén és nem angiogén tumorok nyirokér hálózatának különbségeire derült fény. Emellett a keringő LVEPC számának meghatározásával sikerült SCLC-ben szenvedő betegek prognosztikai csoportjait elkülöníteni.

Ebben a fejezetben megjelenik egy sajtóhiba, nevezetesen, a podoplanin két helyen „podopaplin” néven szerepel. A Szerző szóhasználatában (szövettani) metszet helyett „szelet” szerepel, ezt a patológiai gyakorlatban csak makroszkópos preparátumok esetében használjuk.

A bevezetésben a nitrogén oxidot a növekedési faktorok között sorolja fel, ami semmiképpen sem tekinthető általánosan elfogadott besorolásnak ezen molekula esetében.

A szövegben nincs hivatkozás a következőkre: 1. ábra, 1. táblázat, 2. ábra, 2. táblázat, 3. ábra, 4. ábra, 5. ábra, 6. ábra.

Az 1. ábra magyarázó szövege nem teljesen egyértelmű.

A 3. ábrából úgy tűnik, hogy a nyirokérdenzitás szignifikáns különbségét a tumorok perifériáján a teljes betegpopulációban az angiogén tumorokban észlelt szignifikáns különbség okozza.

## II. fejezet

A mellkasi soliter fibrosus tumorok ritkán fordulnak elő. Szerző egy multicentrikus vizsgálat kiemelkedően magas betegszámú (125 beteg) vizsgálat eredményeit foglalja össze, amelyben saját intézményének 35 betege szerepel. A nagy betegszámú vizsgálatban elsőként mutatták ki, hogy a szérum fibrinogén szint prognosztikai jelentőségű, így ajánlható a betegek utánkötésében és a kezelési stratégia meghatározásában. Retrospektív vizsgálatukban a VATS műtét jelentős előnyeit is igazolták, kisméretű, benignus SFT esetekben.

A 7. ábrán a Ki67 pozitivitást az osztódó sejtekre jellemző tulajdonságként írja le. Azonban a Ki67 a nem G0 fázisban lévő sejteket jelöli, a pozitív aránya nem azonos a mitotikus rátával.

Ebben a fejezetben hiányoznak a szövegben a hivatkozások a 4., 5. és 6. táblázatra, valamint a 8. ábrára.

## III. fejezet

Nagyon érdekes a tüdő adenocarcinoma lokalizációja és a metasztázálás mintázata közötti összefüggés feltárására irányuló multicentrikus vizsgálat. Ebben a vizsgálatban is kiemelkedően magas betegszám (1126 beteg) szerepel, ami érvényes következtetések levonását biztosítja az eredményekből. A vizsgálatban fény derült bizonyos áttétek együttes előfordulásának statisztikailag is szignifikáns megjelenésére. Ebben a vizsgálatban világítottak rá arra, hogy a centrális lokalizáció korai áttétek kialakulását, rosszabb prognózist jelez.

Ebből a fejezetből hiányolom a kezelésre vonatkozó adatokat, mert véleményem szerint ez jelentősen befolyásolhatja a metastasis megjelenéséig eltelt időt, a metastasisok számát, és elképzelhetőnek tartom, hogy a lokalizációját is. Kár, hogy ebben az egyedülállóan magas betegszámú vizsgálatban nem volt lehetőség az adenocarcinomák prognosztikai szempontból is különböző szövettani altípusainak külön csoportokként történő figyelembe vételére, ahogy ezt a Szerző is említi.

Az eredmények leírásakor használt „Nij” és „dij” rövidítések értelmezése a Rövidítések jegyzékében nem szerepel. A 10. ábrához érdemes lett volna bővebb ábramagyarázatot adni, mivel ez lényegében ennek a fejezetnek a grafikus összefoglalása.

## IV. fejezet

A malignus pleurális mesothelioma vizsgálata a keringő komplement komponens 4d (C4d) szöveti és

serum szintjének szerepére irányult a prognózis meghatározása tekintetében. Ilyen vizsgálatokról korábbi közlések nincsenek, ezt az összefüggést elsőként vizsgálta. A betegek a Bécsi Orvostudományi Egyetemen kezelt betegek közül kerültek ki. A vizsgálatokba egészséges kontrollokat is bevontak. A C4d serum szintje a tumormérettel, a magasabb serum fibrinogén és CRP értékkel mutatott összefüggést. Megállapítást nyert, hogy a neoadjuváns terápiára adott jelentős válasz esetén a C4d serum szintje szignifikánsan alacsonyabb, mint a stabil vagy progrediáló esetekben, ugyanakkor a serum fibrinogén szint és a CRP nem mutatott összefüggést a kezelésre adott válasszal. Megállapította, hogy a magas serum Cd4 szinttel rendelkező betegek esetében a prognózis szignifikánsan rosszabb, és ez független a tumor szövettani típusától, a stádiumtól és a kezelés típusától is. További vizsgálataiban a komplement aktiválódás szerepét vizsgálta: megállapította, hogy malignus pleurális mesothelioma késői stádiumában az emelkedett Cd4 szint a komplement rendszer aktiválódásával mutat összefüggést.

## V. fejezet

Az apelin expresszió szerepét vizsgálta nem kissejtes tüdőcarcinomák angiogenezisében és prognózisában betöltött szerepe szempontjából. Az apelin részben a folyadékháztartás szabályozásában, részben az anyagcsere-folyamatok szabályozásában vesz részt, de szerepe lehet a gyulladásos folyamatokban is. Fokozott expresszióját több daganatos betegség esetében is megfigyelték.

A vizsgálatokat humán mintákban, xenograft modellben és sejttenyészetekben végezte, immunhisztokémiai, ELISA és RT-PCR módszerek alkalmazásával. Az apelin mind fehérje, mind RNS szinten fokozott expressziót mutatott a tumoros mintákban. Megfigyelte, hogy az apelin in vivo a NSCLC sejtek növekedését serkenti, valamint a xenograft kísérletekben igazolták, hogy az apelin túltermelő tumorokban az angiogenezis szignifikánsan nagyobb mértékű. A humán minták vizsgálatával igazolta, hogy az alacsony apelin expresszió jelentősen jobb prognózisú betegekben volt jellemző, valamint, hogy az apelin expresszió prognosztikus értéke független a hagyományos prognosztikai faktoroktól. A humán mintákat elemző tanulmány az első a szakirodalomban, amely az apelin prognosztikai szerepét igazolta NSCLC-ban.

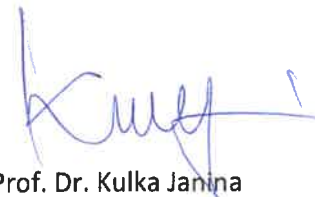
A fejezetben gépelési hibák mellett egy téves hivatkozás szerepel a 88. oldalon: a 2. táblázatra hivatkozik, holott ez a disszertációban a 13. táblázat. A 85. oldalon „patológiás” T és N szerepel, ez helyesen „patológiai”. A következtetések alfejezetben egy pontatlanság tűnt fel: a fejezetben az erek területének meghatározásáról volt szó, a következtetésben pedig átmérőről ír.

A fenti, kritikai megjegyzések nem érintik a disszertáció tartalmi lényegét. Ahogy a fentiekből kiderül, minden bemutatott kutatás korábban nem ismert új eredményekre vezetett, amelyek részben akár új terápiás eljárások alapját is képezhetik, vagy a betegek követésében adnak új, lényeges

támpontokat. Külön érdeme a disszertációnak, hogy ritkán előforduló mellkasi daganatos betegségekben is eddig nem ismert összefüggéseket tárt fel.

A magam részéről meg vagyok győződve arról, hogy Dr. Rényi-Vámos Ferenc értekezésében bemutatott munkássága méltó bizonyítéka az MTA Doktora cím elnyerésére való alkalmasságának, ezért annak odaítélését messzemenően támogatom.

Budapest, 2021. szeptember 22.



Prof. Dr. Kulka Jánina  
egyetemi tanár

Kérdések:

1. Volt-e átfedés az egyes vizsgálatokban elemzett tüdőcarcinomás betegcsoportok között?
2. Az NSCLC-k angiogén és nem-angiogén típusokra történő felosztása klinikai szempontból igen jelentősnek tűnik az értekezésben leírtak alapján. Van-e arra irányuló törekvés, hogy ez a felosztás a rutin szövettani diagnosztikában helyet kapjon mint kiegészítő prognosztikai faktor?
3. A két NSCLC tanulmányban, amelyekben adenocarcinomás betegek mintáit is vizsgálták, történt-e bármilyen szempontból (pl. lymphangiogenesis, angiogenezis, angiogén-nem angiogén típus) kísérlet olyan elemzésre, amelyben az adenocarcinómák szövettani altípusait és/vagy grade szerinti felosztását is figyelembe vették?
4. Mi az oka annak, hogy az adenocarcinómák metasztatizálási mintázatának vizsgálatával foglalkozó tanulmányban a kezelési adatokat figyelmen kívül hagyták? Vajon az adenocarcinómák esetében alkalmazott kezelések (neoadjuváns/adjuváns/first line onkológiai terápia, sebészi kezelés igen-nem,

ha igen akkor pulmonectomy vagy lobectomy, stb. ) nem befolyásolhatják alapvetően pl. a túlélési adatokat és különösen a metasztázisok kialakulásának idejét, vagy akár számát és lokalizációját?

5. Mi lehet a magyarázata annak, hogy az értekezésben idézett, Ito és munkatársai (Lung Cancer 76 (2012) 93–97) által közölt adatok szerint a centrális, N2 NSCLC-k bizonyultak kedvezőbb prognózisúnak, szemben az értekezésben bemutatott eredménnyel, mely szerint a centrális tumorokat szignifikánsan rövidebb 5 éves túlélés jellemezte?

6. A mesotheliomás betegek esetében voltak-e adataik esetleges azbeszt expozícióról? Esetleg vizsgálták-e (vagy érdemesnek tartaná-e vizsgálni) ennek az anamnesztikus adatnak és a Cd4, gyulladási paraméterek és a komplement aktiválódás szintjének összefüggését?

7. Az apelinrel kapcsolatos vizsgálatokban történt-e a tumorok angiogén és nem-angiogén fenotípus szerinti felosztása az I. fejezetben leírtakhoz hasonlóan? Ha igen, észleltek-e különbségeket? Ha nem, milyen eredményeket várna az összehasonlításban?

8. Van-e arra vonatkozóan bármilyen adat, hogy a napjainkban a tüdődaganatok kezelésében alkalmazott angiogenezis gátlók az apelin és receptora által aktivált molekuláris mechanizmusokat is gátolják-e?