

Liszky Gabriella professzor asszony MTA doktori értekezésének bírálata

Az értekezés magyar nyelven íródott, 128 oldalon, melyben a következő fejezetek szerepelnek: 3 oldal a rövidítések jegyzéke, egy oldal a bevezetés, 13 oldalon taglalja a háttérrel, 17 oldalon foglalja össze a célkitűzéseket és a módszereket, majd 58 oldalon taglalja az eredményeket. Ezt 19 oldalon a megbeszélés követi, majd a köszönetnyilvánítás és a publikációk jegyzéke olvasható. Százhuszonhat irodalmi hivatkozást tartalmaz az irodalomjegyzék és a 9. fejezetben találunk 13 tudományos közleményt melyeket a dolgozatban foglalt össze. **Az értekezés témája fontos az előrelépéseket mutatja be melanomában.**

Néhány helyen a magyar latin írásmód keveredik, az elütések száma csekély, nem zavaró, így ezeket nem részletezem. Az értekezés több jó minőségű képet tartalmaz a kezelések okozta mellékhatások dokumentálására.

Az 1. táblázatban foglalja össze az FDA által törzskönyvezett készítményeket. Ebben nem utal az Európára, így hazánkra is érvényes EMEA törzskönyvekre, és a táblázatban nem tüntette fel, hogy milyen készítményekhez lehet hozzáférni Magyarországon.

A célkitűzések és módszerek fejezetben a hazai epidemiológiai adatok elemzését teszi meg melanomában.

A melanoma incidenciája az elmúlt néhány évtizedben Európa minden régiójában folyamatosan növekszik. A növekedés magasabb volt Dél- és Kelet-Európában, mint az északi országokban. A melanoma terhe Európában egyenőtlenül oszlik meg az országok/régiók között. A kontinensen jelentős különbségek vannak a pontos epidemiológiai adatok gyűjtése és elérhetősége, a korai diagnózis képessége és a megelőző erőfeszítések elterjedése tekintetében, ami az előfordulási, mortalitási és túlélési adatok és tendenciák közötti nagy különbségekre utal.

1., A mortalitási és incidencia adatok kapcsán kérdezném a jelölttől: ismert adat, hogy

az USA- ban évente négyszáz melanomás páciens 20 év alatti. Vannak e magyar adatok arról, hogy a 14 és 19 év közötti korosztályt mennyiben érinti ez a betegség?

2., Magyarországon a szoláriumok működése nem szabályozott. Hogyan látja a jelölt, van-e valamilyen összefüggés a szabályozatlanul működő szoláriumok és az utóbbi években is növekvő incidencia között? Mit gondol arról, tervezhető-e valamilyen szakmai fellépés hogy a 18 év alattiak szolárium használatát korlátozzák?

A következő alpont az őrszemnyirokcsomó státus és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának jelentősége a prognózisban.

Ezt követi a target terápia hatékonyságának és biztonságosságának vizsgálata OEP/NEAK finanszírozott betegeknél, végül a CTLA-4 ipilimumab terápia klinikai vizsgálatai következnek kitekintve a hatékonyságra és toxicitásra, az eltérő dózisok alkalmazására, és az ipilimumab terápia klinikai biomarkereinek elemzésére, valamint a TIL vizsgálatára. Végül az anti-PD1 terápiákról olvashatunk a klinikai gyakorlatban.

A hazai epidemiológiai adatok elemzése eredeti megállapításként fogadható el.

Jelölt részletezi a magyarországi esetszámokat valamint az incidencia és a mortalitás adatait. Az ábrák esetében harmonikusabb lett volna, ha azokat magyarul írják meg, annak ellenére hogy ezek angol nyelvű cikkekben jelentek meg.

2., mivel magyarázza a jelölt hogy az adatok elemzése során eltérést találtak Fairly és munkatársai GLOBBOCAN adataihoz képest? A szoláriumok működésével kapcsolatos szabályozás az EU-s szabályozás elmeit még nem vette át maradéktalanul. Hogyan ítéli meg, lehet-e ennek szerepe a magyarországi incidencia adatok alakulásában, különös tekintettel a 20-30 éves korosztály vonatkozásában?

A következő eredmények az őrszemnyirokcsomó státus és a primer tumor BRAF és NRAS mutációjának vizsgálatát mutatja be saját beteganyagon.

Az eredmények alapján eredeti közlésnek fogadható el, hogy nem talált összefüggést a BRAF mutáció és a szentinel nyirokcsomó pozitivitás között.

4., kérdésem a jelölthöz: Magyarországon a melanoma malignum műtéti ellátása során hány százalékban végzik el a szentinel nyirokcsomó eltávolítását? Az adatok terén lát-e esetleg regionális eltéréseket, és ha igen, akkor ennek mi lehet az oka?

A következőkben a target terápiákkal elért eredményeket mutatja be az értekezés.

5., Mivel lehet magyarázni, hogy az LDH szint csak a dabrafenib+trametinib csoportban mutatott szignifikáns összefüggést a teljes túléléssel, de a vemurafenib+cobimetinib csoportban ezt nem tudták kimutatni?

6., A vemurafenib+cobimetinib csoportban az agyi áttétes betegek milyen más ellátást kaptak még az agyi áttétre?

7., Következő kérdésem van-e adat arra, hogy a BRAF inhibitor terápia refrakter vagy erre a kezelésre primer rezisztens avagy progrediáló betegségben az immun-ellenőrző pont gátló terápia működött-e?

A további eredmények ismertetése az ipilimumab terápiával kapcsolatos.

A betegek esetében kiemelt fontosságot kapott az LDH értékének a vizsgálata.

8.,Mennyiben látja a hasznosnak a jelölt az LDH az ECOG státus és az érintett szervek alapján létrehozott jó közepes és rossz prognózisú csoportok alkalmazását a mindennapi gyakorlatban?

9.,mi a jelölt véleménye arról, hogy a bőr mikrobióta és az immunterápiára adott válasz között kapcsolatot lehet feltételezni ? lehetnek olyan genetikai markerek amelyek a mellékhatások súlyosságának prediktorai?

10.,Mi a véleménye, és hol látja a szerepét az immunterápiára nem reagáló betegek mikrobiótájának helyettesítését a kezelésre reagáló betegek mikrobiótájával?

11-. 1L magasabb LDH szinttel bíró tumoros folyamatban inkább a kombinációs terápiát, vagy a monoterápiát preferálná?

Összegezve: dr. Liskay Gabriella MTA doktori disszertációja komplex módon foglalta össze az előrelépéseket a melanoma területén, bemutatva jelentős számú hazai adatot.

A felvetett kérdések a klinikus bíráló által a megbeszélésre, további kitekintésre utalnak. Mindezek alapján javaslom az értekezés nyilvános vitára való bocsájtását, valamint sikeres védelem esetén az MTA doktori cím megítélését.