

Vélemény Prof. dr. Liskay Gabriella „**Előrelépések melanómában**” című MTA doktori értekezéséről

Prof. dr. Liskay Gabriella dolgozatában a melanóma különböző aspektusait járta körbe, a hazai epidemiológiai helyzet elemzésétől eljutva a korszerű kezelési módszerek hatékonyságának valós klinikai beteganyagon történő vizsgálatáig. A témaválasztás időszerű, hiszen egyrészt a melanóma incidenciája az elmúlt fél évszázadban ugrásszerűen megemelkedett. Másrészt, köszönhetően az újfajta támadáspontú szerek megjelenésének, hosszú stagnálást követően az utóbbi időben az előrehaladott stádiumú betegek várható kimenetele is javulást mutat.

Az értekezés alapjául 13 közlemény szolgált, ebből 12 munka lektorált folyóiratban jelent meg, egy pedig egy angol nyelvű szakdolgozat. 9 tudományos közlemény angol nyelven, 3 magyar nyelven látott napvilágot, ezek közül 6, illetve 1 munkánál a jelölt első, vagy utolsó szerzőként szerepel. A dolgozat benyújtásakor a fenti közlemények impakt faktora 79,147 volt, 479-es idézettséggel, ebből 407 volt független. Ezzel a szerző teljesítette az MTA Orvosi Tudományok Osztályának követelményeit.

A dolgozat teljes terjedelme 129 oldal, a jegyzékek nélkül 107 oldal. Egy-egy elírás ugyan fellelhető, de ezek az olvasási élményt nagymértékben nem zavarják. A szerkezeti felépítés arányos és logikus (*Bevezetés, Háttér, Célkitűzések és módszerek, Eredmények, Megbeszélés*, ez utóbbin belül a *Főbb megállapítások* alfejezetben foglalja össze munkájának jelentőségét). Az értekezés igen gazdagon, 40 ábrával és 27 táblázattal illusztrált, melyek az érthetőséget nagymértékben segítik. Mindazonáltal, helyenként az ábrák minőségén lehetett volna javítani (pl. 31. ábra), illetve elegánsabb lett volna, ha a szerző konzekvensen mindegyiket magyarra fordította volna. Az ábraalíráások kevés kivételtől eltekintve önmagukban is értelmezhetőek, a szerző a törzsszövegben mindegyik ábrára és táblázatra hivatkozik. A dolgozat összesen 126 irodalmi hivatkozást tartalmaz, viszonylag megfelelő arányban szerepelnek eredeti és összefoglaló közlemények, illetve a nyilvánosan elérhető webes adatbázisok. Ezek alapján megállapítható, hogy a jelölt egyaránt ismeri szűkebb témájában a mérföldköveket jelentő munkákat és a legfrissebb irodalmi adatokat is.

A *Célkitűzések és módszerek* alfejezetekben szedi össze a dolgozat alapvető kérdéseit, és az azokhoz tartozó eszköztárat. Talán kicsit szerencsésebb lett volna a két funkcionális egység külön tárgyalása, azonban ki kell emelni, hogy az alkalmazott módszerek alkalmasak a felvetett tudományos kérdések megválaszolására. A dolgozat erénye, hogy a melanóma számos aspektusát érinti, melyhez igen széles módszertant vonultat fel: az adatbázisok statisztikai elemzése mellett a szöveti szintű és molekuláris elváltozásokat is összeveti a beteganyag fontosabb klinikopatológiai paramétereivel.

Az *Eredmények* fejezet a leghosszabb része a dolgozatnak (58 oldal), ebben főként korábban már lektorált folyóiratokban megjelent adatokkal találkozunk. Ugyan egészében véve imponáló, azonban néhol sajnos pontatlanságokat lehet felfedezni. A külső adatforrások az ábráknál általában nincsenek megjelölve, ami az olvasó számára némileg megnehezíti az értelmezést. Például a 4. ábra a European Cancer Information System adatait keveri a saját elemzések alapján kapott

mérőszámokkal, ami az ábraaláírásból egyáltalán nem, és a törzsszövegből is csak részlegesen derül ki.

A szerző a 44. oldalon említést tesz az egyes országok egészségügyre fordított kiadásai és a melanóma MIR (mortalitás-incidencia arány) közötti összefüggésre, melyet a 6. ábra demonstrál, azonban ennek aláírása nem egyértelmű. Ugyanitt kiemeli, hogy mivel Magyarország és Csehország hasonló (melanómás) MIR érték mellett más országoknál kevesebbet fordít az egészségügyre, ezért ezekben az országokban az onkológiai ellátás finanszírozása arányaiban kiemelt fontosságú – ez eléggé elhamarkodott kijelentés, tekintve, hogy a szerző nemhogy nem prezentálta, de az értekezés szerint nem is vizsgálta sem a teljes onkológiára vonatkozó finanszírozási adatokat, sem a melanómán kívüli tumorokra vonatkozó MIR értékeket.

A 48. oldaltól, a Dermatoonkológiai Osztály 1998-as és 2008-as melanómás beteganyaga kerül összevetésre. A sorozatos ábrák helyett némiképp szerencsésebb lett volna egy, a fontosabb klinikopatológiai paramétereket összefoglaló táblázat közlése. A 49. oldalon utalás történik a különböző altípusok nemi eloszlásbeli különbségére, azonban erre vonatkozó adatok nem kerültek bemutatásra.

Az őrszem nyirokcsomókat célzó, 850 esetet felvonultató vizsgálat során a szentinel pozitív és negatív betegek fontosabb prognosztikus paramétereit elemezték, azonban a 6. táblázatból fájóan hiányoznak a statisztikai eredmények. Ugyanakkor nem világos, hogy a multivariációs analízisek során mikor milyen paramétereket vontak be, illetve zártak ki (7-9. táblázat). A 7. táblázat leírásában, de legalább a törzsszövegben érdemes lett volna feltüntetni, hogy az eredmények alapjait a logisztikus regresszió jelentette.

A 62. oldalon egyváltozós és többváltozós elemzések eredményei láthatóak, a többváltozós esetén érdemes lett volna jobban szelektálni a vizsgálatba bevont változók között.

Az Irodalomlista 27. hivatkozása egy PhD-dolgozat, ehelyett jobb lett volna inkább a 24. közleményt szerepeltetni, mely az előző alapjául szolgáló, lektorált folyóiratban megjelent munka. A 64-67. oldalon medián túlélések olvashatóak, hónapban megadva, azonban nem világos, hogy hogyan jöttek ki pl. az 5,29 hónap, vagy 11,46 hónap értékek – ha nem alkalmazták a kerekítés szabályait, akkor talán hétben, vagy napban kellett volna megadni a túlélési időket, ha viszont igen, akkor a medián tizedesértéke csak 0, vagy 5 lehet.

A 17. táblázatban az átlagéletkor és a Breslow-érték mellett a minimum és maximum értékek láthatóak. Mivel az életkor (és valószínűleg Breslow is) nem normális eloszlást követ, jobb lett volna a mediánt mutatni. Átlag mellett általában a szórás szerepel (már, ha a kérdéses változó normális eloszlást követ). Érdemes lett volna kielemezni, hogy a bemutatott két kar (vemurafenib+cobimetinib, illetve a dabrafenib+trametinib) klinikopatológiai paramétereik között volt-e statisztikailag szignifikáns különbség. A szerző nem definiálta, hogy az LDH-nál milyen küszöbértéktől kezdve számított emelkedettnek a mért szint. A 26-30. ábra aláírásában a két kar nincs egyértelműen jelölve, a V+C, illetve a D+T összetételek nem teljesítik maradéktalanul azt a feltételt, hogy az ábráknak és aláírásuknak önmagukban, a törzsszöveg nélkül is értelmezhetőeknek kell lennie. A szerző súlyosságuk szerint osztályozta a kezeléseket okozta mellékhatásokat, viszont nem határozta meg, hogy ez pontosan mi alapján történt.

A magas és alacsony dózisu ipilimumabbal kezelt csoportok betegkarakterisztikájának és mellékhatásának összehasonlításánál hiányzik a statisztikai kiértékelés. A betegek életminőséget felmérő kérdőív először az *Eredmények* fejezetben kerül elő, vagyis teljes mértékben elmaradt az alkalmazott módszertan leírása. A 85. oldalon olvasható többváltozós elemzésről ugyan értekezik

a szerző, az eredményeket bemutató táblázat viszont hiányzik – holott az egyváltozós vizsgálatnál sikeresen abszolválta a feladatot. Az ipilimumabbal végzett vizsgálat alapján a magas LDH a teljes túlélés negatív prediktorának bizonyult. Megjegyzendő, hogy a magas LDH-szint a korábban bemutatott BRAF+MEK gátló, illetve a következő alfejezetben leírt anti-PD1 kezelésnél is negatívan befolyásolta a teljes és a progressziómentes túlélést, emiatt elképzelhető, hogy az LDH nem a kezelés negatív prediktora, hanem független prognosztikai paraméter.

A daganatos mikrokörnyezet elemzése immunhisztokémia vizsgálatokkal történt. Érdeemes lett volna egy táblázatban összefoglalni az egyes antitestek klónjait, fajtáját, és az alkalmazott koncentrációkat. Nem világos, hogy az egyes markerek denzitása miként volt kiértékelve, mekkora nagyságon, hány látótérben, hány vizsgáló végezte el a munkát. A statisztikai értékelés is részletszegény, táblázatok és grafikonok nagymértékben javíthatók volna a prezentáció minőségén. Ugyanígy, a túlélési eredmények bemutatása is igen szegényes, hiányoznak a grafikonok, illetve a kockázatelemzési táblázat, holott ezekre a részletekre a szerző a dolgozat többi részében kiemelt szerepet fordított.

A *Megbeszélés* 16 oldal, a szerző próbálta értékelni saját tudományos munkásságának jelentőségét a rendelkezésre álló szakirodalom tükrében, azonban egyes bekezdéseknél sajnálatosan csak az eredmények ismétléséig jutott el. Az itt közölt 39. ábra a 12. ábra ismétlése, a redundancia felesleges. Hasonló a helyzet a 40. és a 17. ábra esetén. A saját epidemiológiai eredmények és a nemzetközi tanulmányokban feltüntetett esetszámok összehasonlítása során a jelölt forrásként nem hivatkozik Ferlay közleményeire, csupán szövegesen említi meg azt. A 106. oldalon olvasható kijelentés szerint az ipilimumab-kezelés esetén „saját tanulmányainkban az autoimmun mellékhatások és a klinikai hatékonyság között nem találtunk összefüggést”, mindazonáltal, a szerző ilyen jellegű eredményeket egyáltalán nem oszt meg az olvasóval.

Az Értekezés új eredményeinek az alábbiakat fogadom el:

1. 2001 és 2019 között Magyarországon a melanóma incidenciája kétszeresére nőtt, ugyanakkor a mortalitás lényegileg nem változott.
2. Az Országos Onkológiai Intézet melanómás beteganyaga alapján 1998. évhez képest 2008-ban a betegek Breslow-értéke csökkent, mely jelenség a szekunder prevenció térnyerését jelzi.
3. A vizsgált beteganyag esetén a szentinel nyirokcsomó pozitivitása és a molekuláris státusz között nem volt összefüggés, ugyanakkor a Breslow-értékkel egyértelmű volt a kapcsolat. Az NRAS mutáció bizonyult a legrosszabb prognózisú molekuláris altípusnak.
4. Az ipilimumab terápia várható hatékonyságát a legjobban az LDH mutatja. Ugyanakkor az alkalmazott gyógyszerdózis is befolyásolta a betegek túlélését, illetve az autoimmun mellékhatások gyakoriságát.
5. Az anti-PD1 stratégia mellett az autoimmun mellékhatások megjelenése jobb túléléssel társult.

Kérdéseim:

1. A NEAK adatbázis alapján leszűrt, melanómára vonatkozó incidenciaadatok némiképp ellentmondanak a Nemzeti Rákregiszter méréseinek, ugyanis ez utóbbi az új betegszám konstans növekedését mutatja, az előbbi viszont 2015-re egyfajta platót mutat, utána

- csökkenésről számol be. Mi az eltérés oka, melyik megbízhatóbb. Mik lehetnek az eltérő módszerek korlátai?
2. A BRAF+MEK gátló terápiát alkalmazó vizsgálatban mitől függött, hogy melyik beteg került a vemurafenib+cobimetinib, illetve a dabrafenib+trametinib karra? Volt-e túlélésbeli különbség a két kar között?
 3. Volt-e különbség az ipilimumabbal kezelt betegeknél a gyógyszerre adott válaszban a különböző molekuláris alcsoportok esetén? A *Megbeszélés* szerint nem, de ilyen eredmények a dolgozatban nem kerültek bemutatásra.
 4. Miért tér el a valós beteganyagon alkalmazott gyógyszerhatékonyság a klinikai vizsgálatban mért értékektől?
 5. Saját kutatási anyaga, klinikai tapasztalata és a rendelkezésre álló ajánlások alapján a jelölt milyen séma szerint kezelné előrehaladott melanómás betegeket?
 6. Magyarországon jelenleg milyen primer prevenció programok léteznek melanóma esetén?
 7. Irodalmi adatok szerint A BRAF mutáció esetén alkalmazott vemurafenib és a MEK inhibitor kettős hatása lényegesen hosszabb progresszió mentes és teljes túlélést biztosított, az Ipilimumab hatásánál. Ezzel szemben az értekezés vizsgálata az utóbbi szer hatását találta kedvezőbbnek a BRAF inhibitor monoterápiával szemben. A kettős target magyarázza a jobb eredményt? Az értekezés vizsgálati 2019-ben lezárultak, változott ez az eredmény az utóbbi 3-4 évben? Milyen javulást jelentett az immun checkpoint inhibitorok bevezetése mono vagy kombinált terápiában? A szerző tapasztalatai alapján melyik terápiás modalitás a leghatékonyabb napjainkban, és függ-e ez a betegség aktuális státusától?
 8. A Coronavírus pandémia rendkívüli megterhelést jelentett az egészségügyre. Milyen szinten okozott ez zavart a daganatos betegek- beleértve az új melanómás betegek- ellátásában?

Ugyan az Értekezés helyenként tartalmaz pontatlanságokat, összességében azok a tudományos értéket lényegileg nem csorbítják, a bemutatott munka számos olyan értéket tartalmaz, melyek alkalmassá teszik a jelöltet a nyilvános vitára, sikeres védelem esetén pedig javaslom az MTA doktora cím odaítélését.

Budapest, 2023. június 9.

Dr Kovalszky Ilona
professzor emeritus