

Válasz Dr. Tímár Botond PhD. kérdéseire

Mindenekelőtt hálásan köszönöm Tanár Úr pozitív állásfoglalását doktori értekezésem tartalmi és formai követelményeit illetően az MTA doktora fokozat megszerzése érdekében. Köszönöm elismerő szavait nemzetközi folyóiratokban megjelent közleményeinkkel kapcsolatban, hogy kutatásainkat kiemelt fontosságúnak tartja. Külön köszönöm az aprólékos bírálatát.

Feltett kérdéseire tételesen az alábbiakban válaszolok:

A dolgozat elkészülte előtt már ismert volt a 2022-ben megjelent hematológiai vonatkozású WHO klasszifikáció 5. kiadása és ezen belül a myeloproliferatív folyamatok klasszifikációja is.

a. Mi volt az alapja, oka, hogy a dolgozatban mégis a 2016-os osztályozást tartja aktuálisnak? Változtatna-e az eredményeken, okozna-e átsorolást egyes esetekben, ha az új klasszifikációt vennénk alapul?

- Igazából inkább a WHO 2008-as klasszifikációját kellett volna használni, hiszen a betegek diagnózisa elsősorban az alapján történt, továbbá a feldolgozás 2022 előtt elkezdődött. Összehasonlítva a 2016-os és 2022-es kritériumokat nem látok lényeges különbséget a két klasszifikáció között.

A dolgozatban több helyen vannak, bár a szakavatottaknak érthető, de mégis pontatlan megfogalmazások, így: „A mutáció ritkán proliferációs előnyt biztosít az érintett sejtek számára, amelyek így progresszíven expandálnak, létrehozzák a klónt” – igen, de milyen klónt? esetleg klónokat? A CHIP fejezet 2.6 CHIP, diagnózis alpont állítása, miszerint nincsenek diagnosztikus kritériumok, ma már az új WHO és ICC klasszifikációk, ELNet ajánlások alapján nem teljesen igaz, bár tény, hogy a terület folyamatosan fejlődik. Az új klasszifikációk próbálják egyértelműsíteni a definíciót. A 2.8 fejezetben (CHIP, terápia) egyszer csak egy saját esetismertetés („A CHIP-el kapcsolatban több előadásom is elhangzott (ref: 45,77,78) Az utóbb idézett prezentáció során egy a betegsége kezdetén 50 éves....”) kerül bemutatásra, minden felvezetés nélkül. Ezzel kapcsolatban a jelölt saját magának tesz fel kérdéseket, de ennek megválaszolására nem tett kísérletet. Így én ezeket most újból feltenném:

b. Vajon gyakorlati vonatkozásokban releváns-e a CHIP eddigi, meglehetősen mesterségesen megfogalmazott kritériuma, a 2%-os variáns allélfrekvencia (VAF) szint? A korábbi klasszifikációban még nem számított önálló „entitásnak”, az újból a definíció meg lett erősítve, egy releváns génlistával. Mit gondol jelenleg erről?

- Nagyon fontos a vizsgáló módszer, amellyel a diagnosztikus határt (VAF) kijelölik. VES és VGS módszerekkel valóban 2-3 % a pozitivitás határa, de az error sequencing technikákkal pl. droplet digital PCR már 0,01%.

c. Lehet-e összefüggés a VAF szintek (mely releváns gének esetén?) és a kiváltott/kiváltható vaszkuláris események között?

- Az irodalom általában egyetért abban, hogy a JAK 50% feletti VAF érték esetén sokkal gyakoribbak a vaszkuláris komplikációk, ugyanakkor alacsonyabb VAF értékek esetén ez feltehetően nem igaz.
„Limvorapitak, W., Parker, J., Hughesman, C., McNeil, K., Foltz, L., Karsan, A. (2020). No Differences in Outcomes Between JAK2 V617F–Positive Patients with Variant Allele Fraction < 2% Versus 2-10%: A 6-Year Province-wide Retrospective Analysis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 20(9), e569-e578.”

d. A jelenlegi számú JAK2 mutációs státusz meghatározás is jelentős terhet ró a laborokra, ha még több szűrést kellene végezni, azt hogy lehetne megoldani?

- Nem tudom a választ, hiszen klinikus vagyok.

Mi az az allélarány, ahol már klinikai konzekvenciája is lenne egy ilyen szűrésnek?

- Lásd: *„Limvorapitak, W., Parker, J., Hughesman, C., McNeil, K., Foltz, L., Karsan, A. (2020). No Differences in Outcomes Between JAK2 V617F–Positive Patients with Variant Allele Fraction < 2% Versus 2-10%: A 6-Year Province-wide Retrospective Analysis. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 20(9), e569-e578.”*

Az ET fejezet szekunder malignitások alpontjában (3.7.2.4) két csoport (anagrelid kezelt és hydroxiurea+ASA kezelt) között láthatóan jelentős, de nem szignifikáns ($p=0,854$) különbséget említ.

e. Hogy lehet a $p=0,854$ jelentős? Elírás? Van-e ebben a korcsoportban egyáltalán értelme ilyen irányú összefüggést keresni ilyen alacsony betegszámnál? Mennyi lenne a természetes valószínűség ilyen életkorban? Eltért-e ez az eredmény attól? Itt jegyezném meg, hogy az ábrákkal kapcsolatban korábban jelzett problémák mellett több ábránál, ahol kellene esetleg, nincs feltüntetve a statisztikai szignifikancia.

- Az irodalmi adatok szerint az ET betegek között gyakoribb a másodlagos daganat, mint a nem MPN betegek között. Úgy gondolom, hogy a 9% és 14% közötti különbség jelentős, de egyetértek abban, hogy a kis esetszámok miatt ez nem lehetett szignifikáns.

Az ET progresszió kapcsán malignus transzformációról esik szó. A szó definíció szerinti értelmében, az ET is malignus megbetegedés, így nem szerencsés ez a megfogalmazás. A myelofibrosisba való progresszió kérdése máig jelentős aktualitással bír, hiszen gyakori probléma, hogy a prefibrotikus myelofibrosis, ET-től való elkülönítése nem mindig egyszerű. Kérdésem az lenne, hogy

f. Vizsgálták-e annak lehetőségét (esetleg reanalízissal), hogy a progrediált betegek eredeti diagnózisa biztos ET volt-e? A 3.2.7.2 alpontban ki van emelve a CALR mutáció pozitív esetek értékelése. A JAK2-ről csak a statisztikákban esik szó, de az MPL mutáció kapcsán nincs hasonló elemzés.

- A betegek diagnózisa általában a 2008-as WHO klasszifikáció alapján történt, az adatbevitel is ez alapján történt, reanalízisre nem volt lehetőség. Csak nagyon kevésnek volt MPL mutációja (12), őket kiemelni nem láttam indokoltnak.

g. Bár az esetszámok feltehetően alacsonyak, itt voltak adatok, csak nem lettek közölve, vagy más megfontolásból maradt ki az elemzésből? ET-ben a thromboemboliás (TE) események HUMYPRON adatok alapján történt vizsgálata a predikció becslés kapcsán a „Landolfi-rendszert” emeli ki megbízhatóság terén. Ugyan rövid vélekedést kapunk a különböző módszerek eltérő eredményeinek okát illetően, de

h. Mivel lehetne magyarázni ezeket a különbségeket? Összességében melyik módszert tartja a legmegfelelőbbnek TE esemény becsléshez?

- Idézem dolgozatom megfelelő fejezetét, amely szerintem válasz a kérdésekre:

„A rizikórendszerek összehasonlítása elemzésünk alapján:

- A legszenzitívebb mutató az IPSET szerinti magas rizikó (88,2%)
- Az IPSET rendszerben a legmagasabb a negatív prediktív érték is (83,8%).
- Specificitás és pozitív prediktív érték tekintetében az R-IPSET modell a legjobb.
- A Landolfi rizikórendszer minden paraméterben gyengébbnek mutatkozott a másik két modellhez képest.

- Összességében az R-IPSET rendszer kiegyensúlyozottabb a többinél, a százalékok összege itt a legmagasabb. Beteganyagunkon ez bizonyult a legerősebb modellnek (9. táblázat).

1. táblázat: A Landolfi-, IPSET- és R-IPSET rizikórendszerek megbízhatósága ET beteganyagunkon

	Landolfi	IPSET	R-IPSET
Szenzitivitás	76,3%	88,2%	76,3%
Specificitás	32,9%	34,8%	57,8%
Pozitív prediktív érték	34,9%	39,0%	46,0%
Negatív prediktív érték	74,6%	86,2%	83,8%

A szenzitivitás, specificitás, pozitív- és negatív prediktív értékek számolása a modellek nagyon magas/magas és a nagyon alacsony/alacsony/közepes rizikók összevetéséből történt.”

i. Myelofibrosis esetén voltak-e a HUMYPRON-on belül vizsgálatok, adatelemzések? Erről a dolgozatban nem találtam több információt.

- Nem, saját vizsgálat nem történt.

Az anagrelid kezelésben részesített betegek körében a minor artériás események előfordulása szignifikánsan csökkent, a major artériás események gyakorisága kis fokban emelkedett a hydroxyurea+acetylszalicilsav kezeléshez képest; a haemorrhagiás szövődmények tekintetében nem volt különbség a két kezelés között. Korábbi tanulmányoknál ilyen különbség nem volt.

j. Ennek mi lehet az oka?

- Korábbi tanulmányokban az anagrelid mellett is alkalmaztak aspirint és így több vérzéses esemény fordult elő és nem volt különbség a major artériás eseményekben. Később kihangsúlyozták, hogy az anagrelid meglevő Tcy antiaggregációs tulajdonsága miatt használatát nem ajánlott aspirinnel kiegészíteni. (feltehetően ez lehet az oka a kissé magasabb arányú major artériás eseménynek).

Köszönettel:

Dr. Egyed Miklós