

Válasz Prof. Tamási Lilla bírálataira

Tisztelt Professzor Asszony!

Nagyon köszönöm, hogy elvállalta MTA doktori értekezésem bírálatát. Köszönöm hasznos észrevételeit és kérdéseit, melyeket az alábbiakban válaszolok meg.

1. kérdés: A Bevezetésben Jelölt megemlíti korábbi közlemények alapján, hogy SCLC-ben az immunonkológiai terápiák hatékonysága limitált. Azóta frissebb adatok hogyan változtatták meg az SCLC terápiás irányelveket az immunonkológiai kezelések tekintetében?

SCLC-ben már számos az immunonkológiai terápia hatékonyságát értékelő klinikai gyógyszervizsgálat zárult csalódást keltő eredménnyel, azonban a legfrissebb adatok alapján két, terápiás irányelveket, s így a mindennapi gyakorlatot módosító, vizsgálat eredménye is biztató változást jelent.

A randomizált, kettős vak, placebo kontrolllos, multicentrikus fázis III-as ADRIATIC vizsgálat célja az volt, hogy értékelje a durvalumab tremelimumabbal kombinált vagy anélküli hatásosságát fenntartó kezelésként alkalmazva olyan LS-SCLC-ben szenvedő betegeknél, akiknek a betegsége a platina alapú kemoirradiáció után nem progrediált. A durvalumab alkalmazása 27%-kal csökkentette a halálozás kockázatát ([HR] 0.73; 95% CI: 0.57- 0.93; p= 0.0104), mOS 55.9 hónap volt a durvalumab karon (vs. 33.4 hónap a placebo karon). A PFS előny is szignifikánsnak bizonyult: 16.6 hónap vs. 9.2 hónap ([HR] 0.76; 95% CI, 0.61 to 0.95; P= 0.0161). (Cheng et al. N Engl J Med 2024;391:1313-1327) (A durvalumab+tremelimumab kar eredményei még függőben vannak.)

Évtizedek óta ez az első klinikai vizsgálat, mely LS-SCLC-ben a szisztémás terápia szignifikáns PFS és OS előnyét bizonyította. Ennek alapján FDA-engedélyt kapott kemoirradiációt követően a konszolidációs durvalumab alkalmazása 2024. december 4-én (FDA approves durvalumab for limited-stage small cell lung cancer. News release. FDA. <https://shorturl.at/0eID1>). Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) általi engedélyezésre történő kérvény benyújtása megtörtént.

A tarlatamab hatásmechanizmusát tekintve úttörő, ún. bispecifikus T-sejt „engager” molekula, mely a tumorsejtek felszínén expresszáldó DLL3 és a T-sejtek felszínén kifejeződő CD3 közötti citolitikus szinapszis létrehozásán keresztül T-sejt aktivációt, inflammatorikus citokin felszabadulást és ezáltal a DLL3-at expresszáldó tumorsejtek citotoxikus T-sejt mediálta sejthalálát eredményezi. A nyílt, multicentrikus fázis II-es pivotális DeLLphi-301 vizsgálat alapján igazolt ORR (40%) és mDOR (9,7 hónap) eredmények alapján a tarlatamab 2024. május 16-án gyorsított eljárással került FDA engedélyezésre ES-SCLC-ben platina-bázisú kemoterápia alatt vagy azt követően progrediáló betegeknél. Tekintve, hogy a DLL3 a neuroendokrin differenciációban kulcsszerepet betöltő NOTCH jelátviteli út ligandja és jelen ismereteink szerint az SCLC sejtek kb. 75%-án kifejeződik, míg a nem tumoros sejteken szinte egyáltalán nincs jelen, alkalmazása a jövőben igen ígéretes lehet, akár elsővonalban is (McNamee N et al. Int J Mol Sci 2023, 24:8129). EMA jóváhagyás szintén folyamatban.

Megjegyzendő továbbá, hogy eddigi analízisek alapján NSCLC-vel ellentétben a PDL-1 expresszió és a TMB nem bizonyultak prediktívnek az immunterápiára adott válasz szempontjából (Hazim et al. JCO Oncol Pract 2025; OP2400862). Azonban a CASPIAN vizsgálatba bevont

betegek alcsoport analízise alapján a gyulladt fenotípussal rendelkező esetek mutatták a legjelentősebb OS előnyt a platina+etopozid+durvalumab kombináció alkalmazásakor (Xie M et al. Mol Cancer 2024 23:115). Ez az eredmény a tumor mikrokörnyezete és a molekuláris alcsoportok potenciális prediktív szerepét támogatja. Összefoglalva, ES-SCLC-ben elsővonalon immunterápia hozzáadása kemoterápiához napjainkban standard of care, és az ADRIATIC vizsgálat eredményei alapján LS-SCLC-ben kemoirradiációt követő konszolidációs kezelésként is beépül a terápiás stratégiába. Számos új készítményeket is tesztelő, immunonkológiai ágenseket fókuszba helyező klinikai vizsgálat fut, új utakat keresve - és remélhetőleg nyitva- ennek a rendkívül sok kihívást jelentő betegségnek a kezeléséhez. Az immunonkológiai kezelések hatékonysága szempontjából prediktív jelentőséggel bíró biomarkerek azonosítása szintén égetően fontos.

2. kérdés: *Az 1. számú vizsgálatsorozatba 141 sebészileg reszekált SCLC beteg került bevonásra. Itt a magasabb ASCL-1 és NEUROD1 expressziót mutató betegek későbbi stádiumúak voltak. Hogyan és miért kerültek a nem korai stádiumú SCLC betegek műtetre? (az irányelvek nem korai stádiumú SCLC esetén szisztémás kezelést javasoltak már korábban is). Mely irányelv (pl. ESMO, NCCN vagy egyéb nemzeti, centrum szintű irányelv) alapján került sor a műtétekre előrehaladott stádiumú betegek esetében?*

A vizsgálatba bevont betegek döntő többsége az ESMO terápiás irányelvei (Dingemans et al. Ann Oncol 2021; 32:839-853.) szerint részesült kezelésben, ugyanakkor bizonyos esetekben centrumszintű és egyéni megfontolásokon alapuló szempontok is érvényesültek a műthetőség megítélésében. Ennek következtében olyan betegek esetében is sor kerülhetett műtetre, akiknél bár a daganat mérete és/vagy nyirokcsomó érintettsége –az ESMO terápiás irányelvei alapján– elméletileg kizárta a műtét lehetőségét, a daganat elhelyezkedése (például perifériás, jól megközelíthető lokalizáció) ezt gyakorlatilag mégis lehetővé és indokoltá tette. Kiemelendő ugyanakkor, hogy ez csak az esetek egy töredékében fordult elő, és legtöbbször a műtéti indikációk a már említett nemzetközi terápiás irányelveken alapultak. Az előrehaladottabb stádiumú (a nemzetközi irányelvek alapján nem műthető) betegek jelenléte a vizsgálati kohorszban főként a szövettani „upstaging” jelenségének tudható be. Ez akár a műtétilag eltávolított SCLC-k 25%-ban is előfordulhat (Thomas DC et al. Lung Cancer 2017 103:75-81.) és elsősorban (de nem kizárólag) az N2 nyirokcsomó régió – patológiai feldolgozás során diagnosztizált – érintettségének a következménye.

3. kérdés: *A TMA kohorszban is voltak előrehaladottabb stádiumú betegek. Részletezze az I. sz. vizsgálatba bevont betegek stádiumát a műtétkor, illetve a staging vizsgálatokat, amelyek megtörténtek, pl. milyen arányban volt műtét előtt koponya képalkotó, hasi képalkotó, akár UH vagy CT, esetleg PET-CT? A megértést segítené, ha ismertetné a vizsgálatokba bevont betegek műtétkori stádiumát, a COPD, cardialis terheltség vagy obesitás jelenlétét, az alkalmazott adjuváns kezelés összetételét, (legalább, ahol ezen adatok rendelkezésre állnak), hiszen ezt követően ezek prognosztikai jelentőségét vizsgálja az OS tekintetében.*

A TMA kohorsz jellegzetessége, hogy a szövetmintákat az elmúlt negyven évre vonatkozóan gyűjtöttük össze a lehető legmagasabb esetszám elérése érdekében. Ennek megfelelően, bár a

szövetteni blokkok minden szempontból alkalmasak voltak az immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok elvégzésére (ld válasz a 7. kérdésre), hozzájárulva ezáltal az SCLC alcsoportok mélyreható vizsgálatához, a klinikopatológiai adatok sok esetben nem álltak rendelkezésre. Az adott időszakban a kórlapok digitalizációja nem volt lehetséges, így azokat az intézet kórlaptárából gyűjtöttük össze, amennyiben rendelkezésre álltak. Így sem a preoperatív képalkotó vizsgálatokra, sem az alkalmazott kemoterápiás készítmények pontos összetételére vonatkozóan nem állnak rendelkezésünkre további adatok. Bizonyos esetekben ugyanakkor lehetőségünk adódott hozzáférni a kért adatokhoz, melyeket jelen válaszlevél 1.sz táblázatában szemléltetünk. Az előrehaladott stádiumú betegek vizsgálatba történő bevonásának hátterében főként az –előző válaszban is részletezett– szövetteni „upstaging” jelensége állt.

		TMA cohort (n = 245)															
		ASCL1 expression			NeuroD1 expression				POU2F3 expression				YAP1 expression				
		low (<5%)	high (>5%)	p-value	low (<5%)	high (>5%)	NA	p-value	low (<1%)	high (>1%)	NA	p-value	low (<0%)	high (>0%)	NA	p-value	
Total number of samples		139 (57%)	106 (43%)		211 (86%)	28 (11%)	6 (2%)		169 (69%)	71 (29%)	5 (2%)		196 (80%)	46 (19%)	3 (1%)		
Gender																	
	male (n = 101)	56 (55%)	45 (45%)	0,425	85 (84%)	11 (11%)	5 (5%)	0,452	67 (66%)	30 (30%)	4 (4%)	0,398	79 (78%)	19 (19%)	3 (3%)	0,776	
	female (n = 33)	15 (45%)	18 (55%)		26 (79%)	6 (18%)	1 (3%)		26 (79%)	7 (21%)	0 (0%)		28 (85%)	5 (15%)	0 (0%)		
NA (n = 11)	68 (61%)	43 (39%)	100 (90%)		11 (10%)	0 (0%)	76 (68%)		34 (31%)	1 (1%)	89 (80%)		22 (20%)	0 (0%)			
Age																	
	<65y (n = 107)	56 (52%)	51 (48%)	1,000	87 (81%)	14 (13%)	6 (6%)	1,000	73 (68%)	30 (28%)	4 (4%)	1,000	86 (80%)	18 (17%)	3 (3%)	0,627	
	≥65y (n = 25)	13 (52%)	12 (48%)		22 (88%)	3 (12%)	0 (0%)		18 (72%)	7 (28%)	0 (0%)		19 (76%)	6 (24%)	0 (0%)		
NA (n = 113)	70 (62%)	43 (38%)	102 (90%)		11 (10%)	0 (0%)	78 (69%)		34 (30%)	1 (1%)	91 (81%)		22 (19%)	0 (0%)			
Smoking history																	
	current smoker (n = 69)	34 (49%)	35 (51%)	0,797 ¹	56 (81%)	10 (14%)	3 (4%)	0,525 ¹	50 (72%)	16 (23%)	3 (4%)	1,000 ²	53 (77%)	14 (20%)	2 (3%)	0,340 ³	
	former smoker (n = 8)	3 (38%)	5 (62%)		8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		6 (75%)	2 (25%)	0 (0%)		8 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		
non-smoker (n = 1)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)		0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)		1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)		
		NA (n = 167)	101 (60%)	66 (40%)	146 (87%)	18 (11%)	3 (2%)		113 (68%)	52 (31%)	2 (1%)		134 (80%)	32 (19%)	1 (1%)		
Stage																	
	early (n = 82)	44 (54%)	38 (46%)	0,227	69 (84%)	9 (11%)	4 (5%)	0,408	55 (67%)	24 (29%)	3 (4%)	0,352	65 (79%)	15 (18%)	2 (2%)	0,850	
	late (n = 31)	12 (39%)	19 (61%)		24 (77%)	6 (19%)	1 (3%)		25 (81%)	6 (19%)	0 (0%)		24 (77%)	7 (23%)	0 (0%)		
NA (n = 132)	83 (63%)	49 (37%)	118 (89%)		13 (10%)	1 (1%)	89 (67%)		41 (31%)	2 (2%)	107 (81%)		24 (18%)	1 (1%)			
Vascular invasion																	
	vascular invasion (n = 30)	16 (53%)	14 (47%)	0,953	24 (80%)	5 (17%)	1 (3%)	0,691	20 (67%)	10 (33%)	0 (0%)	0,436	23 (77%)	7 (23%)	0 (0%)	0,534	
	no vascular invasion (n = 95)	48 (51%)	47 (49%)		80 (84%)	11 (12%)	4 (4%)		70 (74%)	22 (23%)	3 (3%)		78 (82%)	15 (16%)	2 (2%)		
NA (n = 120)	75 (62%)	45 (38%)	107 (89%)		12 (10%)	1 (1%)	79 (66%)		39 (32%)	2 (2%)	95 (79%)		24 (20%)	1 (1%)			
Intratumoral necrosis																	
	intratumoral necrosis (n = 65)	30 (46%)	35 (54%)	0,319	51 (78%)	12 (18%)	2 (3%)	0,096	51 (78%)	12 (18%)	2 (3%)	0,097	56 (86%)	8 (12%)	1 (2%)	0,165	
	no intratumoral necrosis (n = 60)	34 (57%)	26 (43%)		53 (88%)	4 (7%)	3 (5%)		39 (65%)	20 (33%)	1 (2%)		45 (75%)	14 (23%)	1 (2%)		
NA (n = 120)	75 (62%)	45 (38%)	107 (89%)		12 (10%)	1 (1%)	79 (66%)		39 (32%)	2 (2%)	95 (79%)		24 (20%)	1 (1%)			
Diabetes																	
	diabetes (n = 13)	7 (54%)	6 (46%)	1,000	11 (85%)	2 (15%)	0 (0%)	1,000	9 (69%)	4 (31%)	0 (0%)	1,000	8 (62%)	5 (38%)	0 (0%)	0,071	
	no diabetes (n = 102)	52 (51%)	50 (49%)		84 (82%)	13 (13%)	5 (5%)		71 (70%)	27 (26%)	4 (4%)		85 (83%)	14 (14%)	3 (3%)		
NA (n = 130)	80 (62%)	50 (38%)	116 (89%)		13 (10%)	1 (1%)	89 (68%)		40 (31%)	1 (1%)	103 (79%)		27 (21%)	0 (0%)			
COPD																	
	COPD (n = 32)	15 (47%)	17 (53%)	0,635	26 (81%)	4 (12%)	2 (6%)	1,000	27 (84%)	5 (16%)	0 (0%)	0,181	23 (72%)	9 (28%)	0 (0%)	0,070	
	no COPD (n = 72)	39 (54%)	33 (46%)		59 (82%)	11 (15%)	2 (3%)		48 (67%)	21 (29%)	3 (4%)		62 (86%)	8 (11%)	2 (3%)		
NA (n = 141)	85 (60%)	56 (40%)	126 (89%)		13 (9%)	2 (1%)	94 (67%)		45 (32%)	2 (1%)	111 (79%)		29 (21%)	1 (1%)			
Hypertension																	
	hypertension (n = 42)	18 (43%)	24 (57%)	0,238	33 (79%)	7 (17%)	2 (5%)	0,546	30 (71%)	10 (24%)	2 (5%)	0,767	36 (86%)	5 (12%)	1 (2%)	0,447	
	no hypertension (n = 73)	41 (56%)	32 (44%)		62 (85%)	8 (11%)	3 (4%)		50 (68%)	21 (29%)	2 (3%)		57 (78%)	14 (19%)	2 (3%)		
NA (n = 130)	80 (62%)	50 (38%)	116 (89%)		13 (10%)	1 (1%)	89 (68%)		40 (31%)	1 (1%)	103 (79%)		27 (21%)	0 (0%)			

Table 1. Clinicopathological characteristics of the TMA cohort. P-values indicate uncorrected chi-square test results for pairwise comparisons of the non-NA groups. ¹current vs. former smokers; ²current vs. non-smokers; ³former vs. non-smokers. (NA: not available); Adapted from "Megyesfalvi Z, et al. J Pathol. 2022;257(5):674-686. doi:10.1002/path.5922"

4. kérdés: A 10. oldalon Jelölt említi, hogy a műtött SCLC betegek egy része nem kapott kemoterápiát adjuvánsan. Mi lehetett ennek az oka?

Bár jelenleg egyértelmű, hogy az adjuváns kemoterápia alkalmazása jelentősen növeli a műtéten átesett SCLC betegek túlélését, ez csak az elmúlt évszázad utolsó évtizedében vált elfogadottá (Macchiarini P et al. Anticancer Res 1989; 9:1623-5). A vizsgálatba bevont betegeink egy része viszont akkor részesült sebészi kezelésben, amikor az adjuváns szisztémás terápia csak javasolt, de nem kötelező érvényű volt. Így e betegek közül néhányan nem is részesültek szisztémás kezelésben a műtét után. A szisztémás kezelés elmaradásának másik oka a kemoterápia beteg általi visszautasítása volt. Ez utóbbi főként a közelmúltból bevont betegekre volt jellemző.

5. kérdés: A 2. sz. kutatássorozatban vizsgálták a DLL-3 fehérje expressziót is, aminek fontos klinikai jelentősége van az SCLC kezelésének jelenében-jövőjében. Milyen gyógyszeres kutatásokról tud e DLL-3 gátlás tekintetében SCLC-ben?

A DLL-3 fehérje vonzó terápiás célpont SCLC-ben (és más neuroendokrin differenciációt mutató daganatokban), hiszen mindamellett, hogy a tumorsejtek döntő többségének felszínén megtalálható, expressziója az egészséges (nem tumoros) szövetekben elenyésző (Paz-Ares L et al. J Clin Oncol 2023; 41:2893-2903.). Ugyanakkor jelentős szerepet játszik a tumor növekedési képességének és áttétképző hajlamának fokozásában (Furuta M et al. Cancer Sci 2019; 110:1599-1608.) Az első jelentősebb próbálkozások a DLL-3 fehérje gátlására vonatkozóan a rovalpituzumab tesirine (Rova-T) antitest-gyógyszer konjugátumal (antibody-drug conjugate) történtek a TRINITY (fázis II) (Morgensztern D et al. Clin Cancer Res 2019; 25:6958-6966.) és a TAHOE (fázis III) (Blackhall F et al. J Thorac Oncol. 2021; 16:1547-1558.) vizsgálatok keretein belül. A kezdeti biztató eredmények ellenére a vizsgálatok előrehaladtával hamar egyértelművé vált, hogy a Rova-T mellékhatásprofilja kedvezőtlen és, hogy a túlélési mutatók nem térnek el a csak kemoterápiával kezeltéknél látottaktól. Ennek alapján a TAHOE vizsgálatot idő előtt felfüggesztették. Az áttörést a DLL-3 célzás tekintetében a közelmúltban lezajlott DeLLphi-300 (fázis I) (Paz-Ares L et al. J Clin Oncol 2023; 41:2893-2903.) és DeLLphi-301 (fázis II) (Ahn MJ et al. N Engl J Med 2023; 389:2063-2075.) vizsgálatok hozták el. A másodvonalban alkalmazott bispecifikus „T-sejt engager” tarlatamab mindkét vizsgálatban jelentős tumorelles választ (átlagosan 30%-os tumorregresszió) eredményezett, melynek alapján 2024 májusában az FDA gyorsított eljárás keretén belül engedélyezte annak másodvonalbeli alkalmazását az Egyesült Államokban. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) jóváhagyása várhatóan 2025-ben szintén megtörténik. A tarlatamabon kívül egyéb bi- és trispecifikus „T-sejt engager”-ek is vizsgálat alatt állnak, mint például a BI 764532 (Hipp S et al. Clin Cancer Res 2020; 26:5258-5268), a QLS31904 (Yang L et al. AACR Annual Meeting; 2022, New Orleans, USA) és a HPN328 (Molloy ME et al. Mol Cancer Ther 2024; 23:1294-1304.). A bi- és trispecifikus „T-sejt engager”-eken túlmutatva, a DLL-3 gátlás egy másik módja a kiméraasszociált T-sejt (CAR-T)-kezelés révén történő gátlás, melynek során a genetikailag módosított T sejtek felismerik és elpusztítják a daganatot. Ilyen gátlószer a kísérletes AMG 119, mely biztató mellékhatásprofillal és farmakokinetikával rendelkezik az első vizsgálatok szerint (Zhou D et al. J Clin Pharmacol 2024; 64:362-370.).

6. kérdés: A 3. kutatássorozatba beválasztott, műtéten átesett SCLC betegek 10%-a esetében pulmonectomia történt. Továbbá a betegek 54,38%-a tartozott I. vagy II. stádiumba, a többiek ennél előrehaladottabbak voltak. Az előrehaladott vagy pulmonectomiát igénylő betegcsoportban történt verifikáció a műtét előtt? A betegek 41%-a műtét után nem kapott kemoterápiát. Mi lehetett ennek az oka?

Az előrehaladottabb stádiumú betegek műtéti úton történő kezelésének elsődleges okai a téves preoperatív stádiummeghatározásban (majd szövettani „upstaging”-ben) és a különböző egyéni megfontolásokban keresendők (ld 3. válasz). A vizsgálatba beválasztott betegek közül két esetben a kétes preoperatív szövettan (tüdő adenocarcinoma iránydiagnózis) is hozzájárult a műtét

elvégzéséhez, holott SCLC esetében ellenjavalt lett volna a reszekció a nemzetközi irányelvek szerint. Elektív pulmonectomia esetén minden esetben történt műtét előtti szövettani verifikáció, az általános mellkassebészeti ajánlásoknak megfelelően. Az adjuváns kemoterápiás kezelés elmaradása az esetek döntő többségében a betegek saját akaratából történt, néhány esetben pedig beteg-specifikus egészségügyi szempontok miatt (pl. műtét utáni rossz általános állapot).

7. kérdés: A 4. vizsgálatsorozatban a minták 1975-2013 közötti időszakban történt műtétekből származtak. Ilyen hosszú idő alatt változhatott-e a STING vagy MHC-II expresszió kimutathatósága, a minták technikai értékelhetősége?

A közelmúltban több nagyszabású vizsgálat is történt régebbi formalinnal fixált, paraffinba ágyazott (FFPE) minták szövettani értékelhetőségére és az alkalmazott IHC jelölések megbízhatóságára vonatkozóan (Kokkat TJ et al. Biopreserv Biobank 2013; 11:101-6.; Grillo F et al. J Clin Pathol 2017; 70:988-993.). Ezek alapján megállapítható, hogy a megfelelő körülmények között tárolt FFPE minták akár ötven év elteltével is alkalmasak IHC vizsgálatok elvégzésére. Hangsúlyozandó továbbá, hogy minden olyan esetben, amikor vizsgálataink régebbi (>10 év) FFPE mintákra terjedtek ki, kiegészítő vizsgálatokat is végeztünk minőség-ellenőrzés céljából. Ezek során a rutin diagnosztikában használt, SCLC-re nézve diagnosztikus értékkel bíró antitestekkel (Ki-67, SYP és INI1) ellenőriztük a jelölések specifitását és intenzitását. Amennyiben ezek alapján bármilyen kétely felmerült a minták technikai értékelhetőségét illetően, az adott mintákat kizártuk a vizsgálatból. Figyelembe véve a fent említett korábbi vizsgálatok megállapításait (Kokkat TJ et al. Biopreserv Biobank 2013; 11:101-6.; Grillo F et al. J Clin Pathol 2017; 70:988-993.), valamint az előbbieken részletezett minőség-ellenőrzési munkafolyamatokat, feltételezésünk szerint az FFPE blokkok kora nem befolyásolta a STING/MHC-II expressziót.

8. kérdés: A CD8+T sejtek vizsgálata során a CD8 oázis tumorok szignifikánsan jobb OS-t mutattak, mint a „sivataggal” vagy korlátozott infiltrációval bíró társaik, a CD45+ sejtek esetében a különbség nem volt szignifikáns. Mi lehet ennek az oka? Volt-e az elemszámban jelentős különbség az egyes csoportok esetében? Történt-e hasonló, OS-t célzó vizsgálat a regulátoros Treg sejtek jelenléte/hiánya szerint?

A kérdésre, hogy a CD45+ sejtek esetében miért nem észleltünk szignifikáns OS-beli különbséget többek között a CD8+T-limfociták tumorelles immunításban betöltött szerepe adhat magyarázatot. Ugyanis a CD8+ citotoxikus T-limfociták felismerik és perforin, granzim B, IFN- γ , valamint TNF- α termelésük révén közvetlenül eliminálják a tumorsejteket (Koh et al. Exp Mol Med 2023; 55:2287-2299). Ezzel ellentétben számos leukocita sorolható a CD45+ sejtek csoportjába, mely tumorelles és immunuszuppresszív hatások fenntartásáért felelős immunsejt típusokat egyaránt magába foglal (J G Altin et al. Immunol Cell Biol 1997; 75:430-45). Kutatásunkban azonos elemszámú csoportokon végeztük el a részletesen ismertetett vizsgálatokat. Több tanulmány igazolta, hogy a tumor-asszociált Treg sejtek meghatározó szerepet játszanak a tumor immunításban, ezáltal kiemelt terápiás jelentőséggel bírnak. Ennek megfelelően az elmúlt években immunuszuppresszív funkciójuk, tumorokba történő bejutásuk, valamint fejlődésük és/vagy aktivációjuk blokkolása is felmerült, mint terápiás lehetőség, elsősorban NSCLC-ben (Liang J et al. J Immunol Res 2022;2022:4355386). Kiemelt jelentőségük ellenére azonban SCLC-ben még nem végeztek a Treg-sejtekre irányuló vizsgálatokat.

Ismételten köszönöm MTA doktori értekezésem alapos bírálatát, értékes észrevételeit és kérdéseit, valamint támogató állásfoglalását!

Tisztelettel,

Budapest, 2025. február 14.



Dr. Döme Balázs