Országos Onkológiai Intézet
Főigazgató: Prof. Dr. Dank Magdolna
1122 Budapest, Ráth Gy. u. 7-9.
Levelezési cím: 1525 Budapest Pf. 21.
Telefon: (36-1)-224-8600 Telefax: (36-1)-224-8620
EN ISO 9001:2015

Válasz Hortobágyi Tibor Professzor Úr észrevételeire, megjegyzéseire és kérdéseire

Köszönöm Professzor Úr megtisztelő figyelmét és a benyújtott értekezéssel kapcsolatban megfogalmazott átfogó észrevételeit, melyek hasznos útmutatással szolgálnak a dolgozat további tökéletesítéséhez.

Válaszok a formai észrevételekre:

- A benyújtott MTA Doktori Értekezés tartalmi és formai szempontból megfelel az MTA doktori értekezésekkel szemben támasztott követelményeinek, szerkezete jól tagolt, könnyen áttekinthető. Stílusa általában választékos és a fogalmazás világos. A latin szakkifejezés, mint pl. in vitro és in situ, helyenként dőlt betűs (p.39), máshol nem (p55). Az értekezésben számos (de a terjedelemhez viszonyítva nem sok) elütés, nyelvi pontatlanság található.
  Köszönöm a formai és stilisztikai kívánalmak pontos megfogalmazását.

Válaszok az opponensi kérdésekre

1. A labordiagnosztikai és onkológia gyakorlat sok rövidítést használ, ez az értekezésben is tükröződik. Ez a kevésbé szakavatott számára kissé nehezíti a szöveg megértését. Ugyanakkor a Bíráló megérti és elfogadja, hogy ezek alkalmazása bevett gyakorlat, továbbá a pontos és komplett rövidítésjegyzék nagyban segíti az olvasót.
   Köszönöm Professzor Úr észrevételét. Valóban, az onkológiai és laboratóriumi terminológia gyakran él szakterületi rövidítésekkel, amelyek a tájékozott olvasó

számára evidensek, ám a szélesebb közönség számára magyarázatra szorulhatnak.

2. Az interdiszciplinaritás, azaz a társszakmák képviselőivel való szoros együttműködés példamutató.

   Köszönöm a pozitív visszajelzést. Meggyőződésem, hogy az onkológia komplexitása szükségszerűvé teszi a különböző társszakmák bevonását a gyógyítási és kutatási folyamatokba. A dolgozatban ezt a szemléletet kívántam tükrözni.

3. A Jelölt fontos és érdekes új megfigyelése, hogy a plazma D-vitamin szintje társbetegségek esetén magasabb CRC-ben. Lehet ennek egyik oka a metabolizmus, kiválasztás megváltozása?

   Bár az elmúlt években a fiatalabb korcsoportokban is egyre több új esetet fedeznek fel, a CRC kialakulása döntően az 50. életév betöltését követően a legvalószínűbb. A leggyakoribb krónikus belgyógyászati megbetegedések megjelenése is leginkább erre a korcsoportra jellemző. Ilyen megbetegedések pl. – a teljesség igénye nélkül – az elhízáshoz kapcsolódó metabolikus elváltozások, a 2-es típusú cukorbetegség, a magas vérnyomásbetegség, a különböző szív- és érrendszeri, valamint a pajzsmirigy megbetegedései. Az elérhető irodalmi adatokból ismert, hogy e betegségek fennállása mellett inkább az alacsony D-vitamin szintek a jellemzőek, semmint a magasak. Kutatásunk során mi is ehhez hasonló eredményt vártunk, ezzel szemben, ahogy azt Tisztelt Professzor Úr a kérdésében is írta, a társbetegségek fennállása mellett a D-vitamin szintek magasabbak voltak. Véleményünk szerint ez az alábbiakkal lehetett / van leginkább összefüggésben: a már a daganatos megbetegedés felismerése előtt is fennálló krónikus betegségek miatt a gyógyszeres kezelésben részesült vizsgálati személyek általános állapota jobb volt. Több krónikus „népbetegség" kiegészítő terápiájaként javasolt a D-vitamin szupplementációja. Magyarországon az 50 év feletti lakosság jelentős része szenved valamilyen krónikus betegségben és/vagy állapotban (mint pl. az elhízás, mozgásszervi

betegségek). Ebből eredően ezek a fel nem ismert betegségek kezeletlenül maradnak és egyéb kórképek felfedezésekor kerülnek incidentálisan felismerésre. Megemlítendő még az a tény is, hogy az alacsony D-vitamin szintek kifejezetten jellemzőek a magyar lakosságra. Ezek a tényezők végső soron mind hozzájárulhattak ahhoz a megfigyelésünkhöz, hogy a társbetegségekkel rendelkező CRC betegek D-vitamin szintje magasabb volt, mint a társbetegségben nem szenvedőké. Az eredményeket továbbra is óvatossággal értelmezzük, és szükségesnek tartjuk a populációs szintű megerősítő vizsgálatokat is.

4. 10. oldal (p10): A következő mondatrész pontosítását, illetve értelmezését kérem: 'Az 1900 évek végétől indulóan a sugárterápia, majd a II. világháború szomorú mementójaként a kemoterápiás kezelések fejlődésnek indultak.'

   A modern hematológiai daganatellenes kemoterápia kialakulásában meghatározó történelmi esemény volt az 1943. december 2-án történt bari-i incidens. A második világháború alatt az olaszországi Bari kikötőjében állomásozó USS John Harvey amerikai hadihajó fedélzetén titokban jelentős mennyiségű mustárgáz (sulfur mustard) szállítmányt tároltak, felkészülve egy esetleges német vegyifegyver-támadásra. A német légierő bombázása következtében a hajó megsemmisült, és a felszabadult mustárgáz tömeges mérgezést okozott katonák és civilek körében egyaránt.

   A vegyi expozíciót követő klinikai megfigyelések során kiderült, hogy a mérgezett áldozatoknál (közöttük voltak vérképzőrendszeri daganatban szenvedők is) a gyorsan osztódó sejtek, különösen a csontvelői hematopoetikus sejtek károsodása különösen jelentős volt. A leukociták, limfociták és más vérsejtek előalakjainak szuppressziója szövettanilag is alátámasztott jelenség volt. Ezek a megfigyelések vezettek ahhoz az áttörő felismeréshez, hogy a gyors sejtosztódás lehet a citotoxikus hatás fő célpontja, és így alkalmazható lehet bizonyos hematológiai malignitások – például leukémiák és limfómák – célzott kezelésére.

A történteket követően a Yale Egyetem kutatói - Goodman, Gilman és munkatársaik - nitrogén-mustár-származékok előállításába és tesztelésébe kezdtek, amely végül az első dokumentált kemoterápiás protokollok kialakulásához vezetett. A történeti jelentőségű felfedezés tehát egy tragikus katonai esemény véletlenszerű következménye, amely alapvetően járult hozzá a 20. század második felében a kemoterápiás szerek fejlődéséhez.

Sidell, F.R., Urbanetti, J.S., Smith, W.J. Medical Aspects of Chemical and Biological Warfare.

5. p11, 3-4.sor alulról: A szövegkörnyezet alapján a holisztikus orvoslás a helytálló (és nem a 'precíziós').

   Az opponensi megjegyzés jogos: a kérdéses bekezdésében a „holisztikus" kifejezés használata pontosabb és indokoltabb, mint a „precíziós".

6. p16: A BRCA-mutációk előfordulási aránya etnikai különbségeket mutat. A hazai gyakoriság miként viszonyul az 55. irodalmi hivatkozásban szereplő 1:300-800 értéktartományhoz?

   Tudomásunk szerint Magyarországon nem készült korábban átfogó genetikai vizsgálat, amely a BRCA mutációk pontos előfordulási adatait vizsgálta volna. Az Országos Onkológiai Intézetben elvégzett BRCA vizsgálatok eredményei alapján, melyekről a részleteket Patócs Attila Professzor Úrnak ezúton is hálásan köszönök, évente kb. 1000-1400 BRCA-pozitív ún. 'örökletes emlő- és petefészekrák-szindrómás (hereditary breast and ovarian cancer syndrome; HOBC) esetet fedezünk fel, melyet az 55. hivatkozás is taglalt. Az egyetemi klinikákon (Semmelweis, Debrecen, Pécs, Szeged) is kb. hasonló esetszámok várhatóak, összességében ez országosan megközelítőleg évi 2-3000 felfedezett BRCA pozitív HOBC esetet jelent. A hivatkozásban említett 1:300-800 előfordulási arányokat figyelembe véve a magyarországi adatok kedvezőbbek (1:2000-3000 amennyiben 2000-3000 BRCA-pozitív kb. 5 millió nőből), azonban fontos kiemelni, hogy ez csupán egy durva becslés, és a különböző

magánintézetek adataival nem is tudunk számolni, ahol szintén jelentős mennyiségben készül BRCA vizsgálat.

7. p17: 'A BRCA mutáns tumorok jól reagálnak' a PARPi kezelésre'. Mennyire tartós ez a hatás?

Köszönöm a kritikai észrevételt. Mivel a 17. oldalon az emlőtumorok kezelésével kapcsolatban merült fel a kérdés, így válaszomban is csak azokra szorítkozom, az egyéb tumorokra, melyeket szintén lehetne PARP inhibitorokkal (PARPi) kezelni, most nem térek ki. Az európai és amerikai gyógyszerhatóságok engedélyei alapján a PARPi kezelést HER2-negatív, de hormon-receptor pozitív emlőtumorban jelenleg két esetben lehet alkalmazni: 1.) áttétes és/vagy előrehaladott emlőtumorban, illetve 2.) magas rizikójú korai emlőrákban. Előbbi esetben az olaparib kezeléssel a progresszió-mentes túlélés a hagyományos kezelési sémákhoz képest gyakorlatilag az összes klinikai vizsgálatban kb. 3 hónappal hosszabb volt. A talazoparibbal is hasonló eredményeket értek el (EMBRACA vizsgálatban pl. 8,6 vs. 5,6 hónap). A magas rizikójú korai emlőrákban is hasonlóan bíztató eredményekről számoltak be az eddigi vizsgálatok. Az olaparib 35%-kal csökkenti az invazív emlőrák kiújulását, a szekunder megbetegedést és/vagy a korai halálozás kockázatát. Az OlympiA vizsgálatban, ahol karonként közel 1000-1000 beteget vontak be, a betegek 3-éves teljes túlélése 92,0% volt a kezelt karon, és 88,3% a placebo karon. Az irodalomban eddig megjelent klinikai vizsgálatok eredményei alapján tehát kijelenthető, hogy a hagyományos kezelési sémákkal szemben a PARPi-k hatékonyabbak. Bár az áttétes/előrehaladott emlőrákban az eredmények szerényebbnek tűnnek, klinikai értelemben az eddigi tapasztalatok alapján a kezelés kifejezett előnyökkel jár. Az onkológia területére jellemzően jelen pillanatban is számos PARPi gyógyszervizsgálat fut emlőtumorban, melyek eredménye az eddigi ismereteinket tovább fogják bővíteni.

8. p17: A Jelölt két 'jelenleg is futó' fontos klinikai vizsgálatra utal, azonban nem világos, melyek ezek. Ismertté váltak időközben az eredmények?

Köszönöm Professzor Úrnak a kritikai észrevételt. Az adott bekezdésben az emlőtumorok sebészeti ellátása került tárgyalásra, ahol is két fontos kérdést említettem meg, ami jelenleg a terület fő kutatási kérdéseire vonatkozott.

1. „Kik azok a betegek, akiknél elhagyható a hónalj revíziója, milyen kritériumok felállítására van ehhez szükség?" A kérdést két kutatás is vizsgálja. Az EUBREAST-01 (NCT04101851) egy nem-randomizált, prospektív, multicentrikus vizsgálat, melyben a pCR-t elérő tripla-negatív emlőrákos betegeknél a műtét elhagyhatóságát vizsgálják. A ClinicalTrials.gov adatai alapján az EUBREAST-01 eredményei 2028-ra várhatóak. A másik vizsgálat az Alliance A011202, melyben az axillaris lymphadenectomia szükségességét értékelik posztneoadjuváns környezetben. Ennek eredményei nemrég - a Doktori Értekezés benyújtását követően - 2024. december 31-én kerültek publikálásra. Bár a korrigálatlan túlélési adatok alapján a hónalji nyirokcsomóeltávolítás kihagyása minimális túlélési előnnyel jellemezhető, az adatok több paraméterre történt korrekcióját követően különbség már nem volt igazolható.
   Limberg et al. Omission of Axillary Lymph Node Dissection in Patients with Residual Nodal Disease After Neoadjuvant Chemotherapy. Ann. Surg. Oncol., 2024, 31(13):8813-8820.
2. A másik kérdés: „Amennyiben primer szisztémás terápiát követően kialakul a patológiai komplett remisszió, elhagyható-e a műtét?" Bár több korábbi kutatás is feltette már ezt a kérdés, az eddigi eredmények nem bizonyultak elégségesnek a kérdés megválaszolására. Ezt a legtöbb esetben az alacsony esetszámokkal magyaráztak a szerzők. A kérdés pontosabb megválaszolása érdekében ezért 2022-ben elindították az OPTIMIST (NCT05505357) randomizált klinikai vizsgálatot, melynek az elsődleges eredményei 2026 második felére várhatóak.

9. p19: a p53 fehérjét kódoló gén neve TP53.

   Köszönöm Professzor Úr pontosítását. Valóban, a p53 fehérjét a *TP53* nevű gén kódolja, és ennek helyes nomenklatúrája különösen fontos a genetikai és molekuláris onkológiai szövegekben.

10. p31: A nagydózisú C-vitamin terápia az mEHT kapcsán kerül említésre. Mi a jelenlegi álláspont, irányelv a nagydózisú C-vitamin terápia vonatkozásában?

    Bár az eddigi irodalmi adatok alapján a nagydózisú intravénás C-vitamin kezelés biztonságosnak tekinthető és a betegek általában jól tolerálják, csökkentheti a kemoterápia mellékhatásait és több vizsgálat eredménye alapján javíthatja a betegek életminőségét is. A kis esetszámú vizsgálatok és a randomizált klinikai vizsgálatok hiánya miatt a kezeléssel kapcsolatban kevés és csupán rendkívül alacsony szintű evidencia áll rendelkezésre. Emiatt a rutin daganatterápiában nem javasolt egyik nemzeti / nemzetközi ajánlás szerint sem, alkalmazása csupán kiegészítő (komplementer) kezelésként merül fel, az is leginkább egyedül a terápiát vizsgáló kutatási programokon belül.

    A dolgozatban hivatkozott közleményben szereplő vizsgálatban (mindössze 15 beteg vett részt, akiket további 3 alcsoportba rendeztek (C-vit mEHT előtt vagy után, illetve C-vit és mEHT . A vizsgálat eredményei a szerzők farmakokinetikai mérései alapján azt sugallják, hogy a legmagasabb C-vitamin plazmakoncentráció a szimultán intravénás C-vitamin és mEHT kezeléses kombinációban érhető el. Ezen kívül további eredmény a témában azóta sem áll rendelkezésre.

11. p47: az e-MedSolution specifikációja korábban megtörtént, nem szükséges itt ismételten zárójelben kiírni?

    Köszönöm a korrekciót.

12. p55: hematoxilin-eozin festett metszetek.

    Köszönöm a klinikusként írt pontatlanság korrekcióját.

13. p56: A Ki-67 immunhisztokémiai jelölődése jelentős laboratóriumok közötti különbséget mutat emlőrákos szövetekben (is); az értékelésnél javasolt a laborspecifikus referenciaértékek figyelembe vétele. A Jelölt által idézettek mellett a következő (újabb) referenciát is relevánsnak tartom: Focke CM et al., Eur J Cancer, 2017; 84:219-227.

    Hálásan köszönöm a Focke et al. (2017) hivatkozást. A Ki-67 marker variabilitására vonatkozó megfigyelések fontos információ tartalommal bírnak.

14. p57: '36 mitózis/ pontosan, mm2-ben adandó meg (pl. 0,16mm2).

    Köszönöm Professzor Úr pontosítását. Valóban helyesen 36 mitózis /10 NNL. Ez egy elírás volt. Az emlőrák rutin diagnosztikájához hasonlóan - mely során ugyanígy számolják például a patológusok a mitózist a szövettani grade megadásához - a mitotikus aktivitás értékelésénél nem a szigorúan vett nagy nagyítású látóterek száma (HPF = NNL) alapján végzünk számlálást, mivel a különböző mikroszkópok látóterének átmérője jelentősen eltérhet, és ez befolyásolná az eredményt. Ehelyett a számlálást mindig egy meghatározott, kalibrált területen - az ajánlásoknak megfelelően 2 mm^2-en - végeztük, ami biztosítja az összehasonlíthatóságot és a nemzetközi kritériumoknak való megfelelést. Ennek megfelel a ~0.5 mm átmérőjű objektív általi értékelés 10 kijelölt területen.

15. p58: A kórszövettani kép nagyításának jelzésére pontosabb a jelölőcsík, mint az eredeti nagyítás megadása.

    Köszönettel vettem, hogy ráirányította a figyelmemet arra, hogy a mikroszkópos ábráknál a méretjelző (scale bar) használata pontosabb és informatívabb.

16. p79: Az összes beteg vizsgálatakor nem lehetett szignifikáns eltérést igazolni az mEHT és a kontroll csoport túlélése között' - ebben mekkora szerepe lehetett az esetszámnak? Az eredmények alapján javasolható egy nagyobb multicentrikus vizsgálat?

Köszönöm Professzor Úr kérdését! Igen, az esetszám növelésével és a minimálisan elvégzett mEHT kezelések számának emelésével valószínűsíthetően jobb túlélési eredmények várhatóak. Vizsgálatunkban összesen 96 pancreas tumoros beteg részesült legalább 4 mEHT kezelésben. Ebből 20 fő volt, aki 10 vagy kevesebb kezelésen esett át. A mEHT kezelések korai megszakításának az oka általában a beteg általános állapotának hirtelen romlására vezethető vissza, amikor a kezelés már nem volt kivitelezhető pl. az állandó fájdalom, a beteg mozgásképtelenné válása stb. miatt. Professzor Úr javaslatával, egy nagyobb esetszámú, multicentrikus vizsgálat elvégzésével teljes mértékben egyetértünk.

17. p108: A magas homocisztein szint CRC-ben a túlélés negatív prediktorának bizonyult. Ismeretes, hogy a magas homocisztein szint a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek (stroke, szívinfarktus) és ebből következően a halálozás egyik rizikófaktora. Mekkora szerepet játszhatott ez a magasabb halálozásban?

A homocisztein szinteket vizsgáló kutatásunkban a megfigyelés ideje alatt 5 áttétmentes és 35 áttétes beteg hunyt el. Ebből 4 esetben volt nem a CRC-re visszavezethető a halálozás oka: Egy esetben az alapbetegség mellett krónikus myelomonocytás leukaemia lépett fel, ami a beteg halálát megelőzően akut formába váltott. Egy esetben ismeretlen eredetű encephalopathia alakult ki. A két fennmaradó esetben pedig a betegek ismert krónikus betegségeire (kardiovaszkuláris megbetegedés és COPD; 2-es típusú cukorbetegség) volt visszavezethető a beteg közvetlen haláloka. A fennmaradó 36 haláleset mindegyikében a tumorral kapcsolatos okra (pl. máj- vagy egyéb áttétek, szisztémás állapotromlás) volt visszavezethető.

Az imént részletezett adatokra tekintettel, vagyis, hogy a 40-ből 2-3 halálesetnél merül fel egyedül a kardio- és cerebrovaszkuláris betegségek szerepe, így biztosan állíthatjuk, hogy ezek csupán kis mértékben járultak hozzá a magasabb halálozáshoz. Ezek szerepe a megfigyelt homocisztein szintekre közel elhanyagolható.

18. p126: Mit lehet megtudni a Jelölt által kezdeményezett klinikai vizsgálat (NCT05889390) jelen állásáról?

A NeoHTerMa klinikai vizsgálatba 72 nőbeteg került bevonásra, akik mind HER2-negatív tumoros megbetegedésben szenvedtek (hormonreceptor-pozitív, illetve tripla-negatív esetek). A vizsgálatban 1:1 arányú randomizációt követően kerültek a betegek a mEHT + standard neoadjuváns kemoterápiás, illetve a standard neoadjuváns kemoterápiás karra. Jelen válasz írásakor (2025. szeptember) a vizsgálatba bevont 72 betegből 4 fő kiesett, 67 fő a vizsgálatot befejezte, és egy betegnél az utolsó eredményeket várjuk. Az utolsó adatok begyűjtését követően az adatok tisztázása következik, majd az adatbázis véglegesítése és kiértékelése.

19. A PD-1 és PD-L1 gátló kezelések alkalmazása és hatékonysága számos daganat (melanoma malignum, veserák, fej-nyak daganatok, tripla negatív tüdőrák, méhnyakrák stb) ma már a napi rutin részei. Ezzel szemben a CRC vonatkozásában a szélesebb orvosi közvélemény kevesebb ismerettel rendelkezik. Lehetséges, hogy a Jelölt által igazolt, más daganatokhoz képest alacsonyabb értékek miatt a gátló-terápia kevésbé vagy nem szignifikánsan hatékony? Mi a helyzet, klinikai terápiás gyakorlat e területen jelenleg? Vannak újabb adatok a hatékonyság, biztonság, alkalmazási gyakorlat területén?

Az elmúlt években mind az európai (ESMO), amerikai (ASCO), mind pedig a magyar ajánlások is frissültek. CRC-ben az ún. immun-ellenőrzőpont-gátló kezelések (ICI-k), mint a nivolumab, az ipilimumab és a pembrolizumab, vagyis a PD-1 és PD-L1 gátló immunterápiás szerek egyedül az ún. magas mikroszatellita-instabiltású és/vagy mismatch repair deficienciájú (MSI-h/dMMR) esetekben bizonyultak különösen hatásosnak. Az egyéb típusokban, mint pl. a mikroszatellita-stabil esetek, amik a CRC esetek közel 90%-át is kitehetik, az ICI-k alkalmazása az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei alapján hatástalannak bizonyultak. Az eddigi klinikai vizsgálatok eredményei alapján az ICI-kel kezelt betegek sokkal hosszabb túléléssel rendelkeznek, és a

progresszió aránya is jelentősen csökken. A hagyományos kezeléssel szemben közel 80%-kal kevesebb esetben alakul ki progresszió. Mindezek miatt az elmúlt években az ICI-k kapcsán egy új tendencia jelent meg, el kell érni valamilyen módon, hogy a CRC immunfenotípust váltson és kezelhető legyen ICI-kkel.

Budapest, 2025. szeptember 18.

Dr. Dank Magdolna