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 Wikonkál Norbert Miklós Professzor Úr észrevételeire, megjegyzéseire és kérdéseire

Köszönöm Professzor Úrnak az értekezéssel kapcsolatban megfogalmazott részletes észrevételeit. A Professzor Úr által felvetett kérdésekre válaszaimat az alábbiakban adom meg.

Válaszok a formai észrevételekre:

- Ugyanakkor megjegyzendő, hogy a dolgozat terjedelme helyenként túlzottan részletes, különösen a hosszabb irodalmi összefoglaló és a biomarker-vizsgálatok egyes alfejezetei esetében. Célszerű lett volna a szöveg bizonyos részeit rövidebbre, célratörőbbre szerkeszteni, hogy a mondatszerkezetek gördülékenyebbé tételével az olvasó számára könnyebben áttekinthető maradjon a fő mondanivaló és az új tudományos eredmények súlypontja.
- Végül néhány kritikai megjegyzést tennék. Az ezzel kapcsolatos észrevételeimet az alábbiakban foglalnám össze: A doktori munka terjedelméhez mérten relatíve kevés elütést tartalmaz, emellett kisebb nyelvhelyességi hibák is előfordulnak, ezeket azonban az opponens feladata észlelni a bírálati eljárás során.
    - A szerző több helyen felesleges szóismétléseket használ (pl. „dolgozatban… dolgozat célja…"), amelyeket egy gondosabb szerkesztés során el lehetett volna kerülni.
    - Helyenként a mondatszerkesztés túl terjengős, máshol éppen ellenkezőleg, túlságosan rövid, és tudományos igényességhez képest információszegény.
    - A vesszőhasználat nem következetes, különösen az alárendelt összetett mondatoknál: gyakori hiba, hogy a „hogy", „mely", „aki", „amely" kötőszavak előtti vessző hiányzik.

- Az idegen szavak toldalékolása több helyen zavaró, pl. a „trastuzumabnak" helyesen trastazumab-nak lett volna. Emellett keveredik a magyar és az angol helyesírási logika.
- Gyakori elírások is előfordulnak: pl. „értkE", „vizsgálati értke".
- Néhány szóösszetétel hibásan szerepel, pl. „tumor sejtek" helyett „tumorsejtek", vagy közvetlenül egymás után „tüdő tumor" és "tüdőtumor" forma is használatra került, továbbá a „loko-regionális" helyett a „lokoregionális" forma lenne a helyes.
- A fejezetcímek és alcímek megjelenítése szerkesztési szempontból korrekt, de nem mindenhol egységes, különösen a kötőjelek használatában van jelentős variabilitás (pl. „számítógép-asszisztált" vs. „számítógép asszisztált"). Ez formai következetlenség, amely nem minősül helyesírási hibának, de gyengíti a formai egységet.
- A dolgozat bevezetésében a történelmi, történeti összefoglaláshoz nem kerültek hivatkozások feltüntetésre.

Köszönöm Professzor Úr jogos formai és stilisztikai észrevételeit. A dolgozat megírása során különösen az irodalmi összefoglaló és a biomarker-vizsgálatok egy része a szokásosnál kissé terjedelmesebb lett. Ennek oka, hogy a dolgozatban megjelenő több terület esetében szerettem volna a klinikai és transzlációs hátteret bemutatni. A hiányzó irodalmi hivatkozások:

Pavlidis, N., & Karpozilos, A. (2011). *The history of oncology by Theo Wagener.* Annals of Oncology, 22(12):2503–2510.

Hajdu, S.I. (2016). *Pathfinders in oncology from ancient times to the end of the Middle Ages.* Cancer, 122(12):1936–1944.

Válaszok az opponensi kérdésekre

1. A „precíziós orvoslás" kifejezés alatt pontosan milyen klinikai döntéstámogatási eszközöket és biomarker-vizsgálatokat értünk az aktuális onkológiai gyakorlatban?

   Köszönöm Professzor Úr kérdését! A „precíziós onkológia" ma a klinikai gyakorlatban olyan döntéstámogatási eszközök és biomarker-vizsgálatok

összességét jelenti, amelyek segítségével a beteg daganatának molekuláris és klinikai jellemzői alapján személyre szabott kezelést tudunk választani. Nem csupán egy laboratóriumi fogalomról van szó, hanem egy komplex, több szinten zajló döntési folyamatról. Ennek részei:

- Szövettani és immunhisztokémiai biomarkerek: Ezek az alapdiagnosztika részét képezik, és számos terápiás döntés kiindulópontjai. Ilyenek pl.
    - Emlőrákban: ER, PR, HER2 státusz
    - Tüdőrákban: PD-L1 expresszió (pl. pembrolizumab, nivolumab)
    - Ki-67 index: prognózist és terápiát is befolyásolhat

  Wolff AC et al., J Clin Oncol 2018; Reck M et al., NEJM 2016.
- Molekuláris genetikai vizsgálatok (NGS, PCR, FISH, Sanger): Segítségükkel meghatározhatók a célzott terápiák indikációi.
    - EGFR, ALK, ROS1, BRAF (pl. tüdőrákban)
    - BRCA1/2, PALB2 (emlő-, petefészekrákban, PARP-gátlók)
    - MSI-H/dMMR státusz → immunterápia lehetősége
    - NTRK fúziók → tumoragnosztikus célzott kezelés

  Mosele F et al., Ann Oncol 2020; André F et al., NEJM 2020.
- Genomikai és transzkriptomikai alapú multigénes tesztek
    - Oncotype DX, MammaPrint, EndoPredict: alkalmazásuk választ adhat arra a kérdésre, hogy korai emlőrákban adjuváns kemoterápia szükséges-e?
    - Decipher, Prolaris, Oncotype DX Prostate: prosztatarák rizikó-becslés - Magyarországon nem alkalmazzuk.
    - FoundationOne CDx, MSK-IMPACT: széles NGS panelek, klinikai döntéstámogatás több tumortípusban.

  Paik S et al., NEJM 2004; Cardoso F et al., NEJM 2016.
- Liquid biopszia és dinamikus biomarkerek
    - keringő tumor DNS vizsgálat (ctDNA): minimális reziduális betegség (MRD) kimutatás, rezisztenciamechanizmusok azonosítása (pl. EGFR T790M mutáció).

- Keringő tumorsejt (CTC) monitorozás: prognosztikai értékkel bír és támogatja a terápiás döntések meghozatalát. Emellett egyre több klinikai vizsgálatban is fontos szerepet kapnak.

Wan JCM et al., Nat Rev Cancer 2017; Reinert T et al., NEJM 2019.

- Digitális és mesterséges intelligencia alapú döntéstámogatás
  - Képalkotás-alapú AI eszközök: radiomika, digitális patológia
  - Klinikai döntéstámogató algoritmusok: pl. ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets, ESMO ESCAT
  - Integratív onkoteamek molekuláris tumorboarddal: adatok összevetése és terápiás javaslat készítése.

Forrás: Mateo J et al., Ann Oncol 2018; Topol E, Nat Med 2019.

A precíziós onkológia napjainkban már nem csupán a molekuláris diagnosztikára épül, hanem egy összetettebb, több szintem működő klinikai döntéstámogatási rendszerként van jelen. Magában foglalja a klasszikus biomarkereket (IHC, PCR, FISH), a multigénes teszteket, liquid biopsziát valamint a digitális és mesterséges intelligencián alapuló predikciós modelleket is. A terápiás döntések ezek összegzésére épülnek, alkalmazásukat pedig számos nemzetközi irányelv - közöttük az NCCN, ESMO és ASCO - már szabályozza.

2. A sejtciklus markerek közül miért választották éppen a Ki-67, MCM2, PPH3 fehérjéket, és ezek mennyire korrelálnak egymással a patológiai válaszkészség megítélésében?

A Ki-67, MCM2 és PHH3 proliferációs markerek alkalmazását az indokolta, hogy mindhárom a sejtciklus eltérő szakaszában expresszálódik, így egymást kiegészítve nyújtanak részletesebb információt a tumor proliferációs státuszáról és biológiai viselkedéséről. A Ki-67 a G1, S, G2 és M fázisokban van jelen, és a legszélesebb körben használt proliferációs marker az emlő- és egyéb daganatokban. (Dowsett et al., JNCI 2011). Az MCM2 a DNS-replikáció előkészítésében vesz részt, és már a sejtciklus korai, G1 fázisában megjelenik,

így érzékenyen jelzi a proliferációs potenciált a sejtciklus korai szakaszában (Dowsett et al., JNCI 2011). A PHH3 specifikusan a mitózisban foszforilált hiszton H3-at jelöli, így objektívebben tükrözi a mitotikus aktivitást, mint a hagyományos morfológiai mitózisszámolás (Skaland et al., Breast Cancer Res Treat 2009). Vizsgálatainkban a három marker és a patológiai terápia-válasz között mérsékelt - jó korrelációt (Spearman-féle ρ = 0,45 - 0,68) tapasztaltunk. Az eltérések magyarázhatók azzal, hogy a markerek a sejtciklus különböző pontjaira érzékenyek, így más aspektusból mutatják meg a proliferációs aktivitást. Így a három marker kombinált alkalmazása pontosabb és árnyaltabb képet ad a daganat proliferációs státuszáról, mint bármelyik marker önmagában.

3. Milyen hatásmechanizmuson keresztül fejti ki biológiai hatását a mEHT, és mik a kulcsparaméterek a klinikai hatékonyság mérésére?

A teljes biofizikai és élettani mechanizmusok részletezése nélkül a mEHT biológiai hatása azon alapul, hogy közvetlen citotoxikus hatást tud elérni a daganatos sejtekben anélkül, hogy a környezetben található egészséges sejtek károsodnának. Ez a hatásmechanizmus első sorban annak köszönhető, hogy a daganatos sejtek membránja eltér az egészséges sejtektől, és az a 13,56 MHz-es rádiófrekvenciás energia, amit a készülék átad a sejteknek miközben a beteg szervezetén keresztülhalad, a daganatos sejtekre eltérő hatást fejt ki. A mEHT kezelést követően termikus és nem-termikus hatások is kialakulnak. Utóbbiak frekvenciafüggőek, és egyedül a biológiai anyag és a rádiófrekvenciás áram közötti kölcsönhatásból származnak. A hőenergia hatására következik be a sejtciklus leállítása, a hipoxia, az acidózis, a fehérje denaturáció és a megváltozott véráramlás. A nem-termikus hatások közé pedig az elektroporáció, az immunmoduláció, a közvetlen DNS-károsodás, az angiogenezis gátlás és a bioelektromos jelek modulációja tartozik.

A klinikai hatékonyság mérésére kifejezett kulcsparamétereket a mEHT-tel kapcsolatban eddig még nem sikerült azonosítani. Az eddig tapasztalatok alapján javasolt a kezelést úgy elvégezni, hogy a tervezett maximális

energiadózist el lehessen érni, és azt az egy órás kezelési ciklus legalább felében tartani lehessen. Az Értekezésben a pancreas tumoros betegek esetében ez 150W teljesítményt és legalább fél órás maximális teljesítményen történő kezelést jelentett. Az optimális kezelési teljesítmény és idő mellett az onkológiában alkalmazott általános, az onkológiai kezelések hatékonyságát jellemző paramétereket érdemes vizsgálni. Ilyenek lehetnek a különböző vérből meghatározható tumormarkerek keringő szintjének csökkenése, vagy a képalkotó vizsgálatokkal igazolható stabil betegség, részleges vagy teljes válasz.

Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer 2024, 1879(2):189069.

4. Jelölt a dolgozatban említi, hogy a mEHT vizsgálatok során igen kevés esetben figyeltek meg mellékhatásokat, de azokat nem részletezi tovább. Pontosan milyen mellékhatásokat figyeltek meg, és súlyos mellékhatás volt-e?

   Köszönöm Professzor Úr kérdését! Súlyos mellékhatást a kezelések kivitelezése során nem észleltünk. Az enyhe mellékhatások az alábbiak voltak. Leggyakrabban grade 1 bőrpír és a kezelés során bekövetkező hőhatás-érzet alakult ki. A készülék kezelőfeje és a beteg bőre között egy vékony, izzadtság miatti folyadékréteg tud felgyülemleni, és az elektromágneses hullámok hatására, melyet a gép bocsát ki, az izzadtságban található víz (elvezeti az áramot) kissé felmelegszik. Az izzadtság rendszeres, papírtörlővel történő letörlésével a kellemetlen hőérzet mértéke jelentősen csökkenthető és a törlést követően a kezelés folytatható. A kezelőszemélyzet minden kezelés során rendszeresen fel is hívta erre a betegek figyelmét, hogy a hőérzet kialakulását azonnal jelezzék.

   Fentiek mellett egyetlen egy esetben grade 2 bőrpír / grade 1 égés is kialakult a kezelést követően. Ennél az eseménynél a beteg a többszöri kérés ellenére sem jelezte a kezelés folyamán a hőérzetet. Utólagos elmondása alapján „félt attól, hogy le kell állítani a kezelését és nem fogja tudni a későbbiekben sem megkapni". A következő kezelésre a kialakult grade 1 égés szanálódott, és a

beteg újra-edukációját követően a későbbi kezelései során több ilyen esemény nem történt.

5. Hogyan értékelhető a mEHT kezelés optimális ciklusszáma hasnyálmirigyrákban a dolgozatban bemutatott klinikai adatok tükrében?

Köszönöm Professzor Úr kérdését! A mEHT kezelések optimális ciklusszámának meghatározása hasnyálmirigy rákban valóban kulcskérdés.

A mEHT technika kidolgozása óta eltelt pár évtizedben a sejtes- és állatkísérletek jóvoltából egyre többet tudtunk meg az eljárásról. Kiderült például, hogy a hőhatás következtében nem csak a daganatos sejtekben, hanem az egészségesekben is valamennyi fehérje denaturáció bekövetkezik. Ezek csúcspontja a kezelést követő első 24 órában következik be. A daganatos sejtekhez képest azonban az egészséges sejtekben a megfelelően működő hősokk fehérjék (pl. HSP70) ezeket a változásokat képesek mind visszaállítani, míg a daganatos sejtekben a bekövetkezett változások nagy része irreverzibilis. E folyamatnak a felfedezése világított rá arra is, hogy a korai vizsgálatok során miért lehetett azt megfigyelni, hogy a naponta alkalmazott mEHT akár negatívan is befolyásolhatja a daganatos betegek állapotát, míg, ha a kezelések között eltelik legalább 48 óra, a kezelés hatékonysága jelentősen megnő. A mEHT kezelések gyakorlatában emiatt a heti 2-3 kezelés került bevezetésre.

Saját eredményeink, és több egyéb daganattípusban kapott eredmény alapján is az a tapasztalat, hogy a hosszabb kezelési ciklusok általában jobb klinikai választ tesznek lehetővé. A kezelésre optimálisan válaszoló betegek meghatározása azonban még ma is kihívást jelent. Hasonlóan a kemoterápiás szerekhez és egyéb onkoterápiás modalitásokhoz, a mEHT esetében is megfigyelhető, hogy nem mindegyik beteg reagál azonos módon a kezelésre. Van, aki bármilyen kombinációs terápia ellenére is jelentős progressziót mutat, míg mások megfelelően reagálnak a kapott kezelés(ek)re. Az egyéb onkoterápiákkal kapcsolatos kutatásokhoz hasonlóan a mEHT esetében is ebbe az irányba kezdtek fordulni a friss kutatások. Az értekezésben taglalt vizsgálatunkban a beválasztott betegek, - bár mind előrehaladott /

metasztatikus pancreas karcinómában szenvedtek - a klinikai adataik alapján mégis heterogénnek voltak tekinthetőek. Emiatt a klinikai heterogenitás miatt az optimális ciklusszám és a kimenetel közötti egyértelmű kapcsolatot nem tudtuk meghatározni. Munkacsoportunk jelenleg is dolgozik az adatok további elemzésén, további vizsgálati eredmények begyűjtésén, a betegek kezelésekor gyűjtött biológiai minták feldolgozásán.

Jelen tudásunk szerint a heti 2-3 alkalmas mEHY alkalmazás tekinthető klinikailag optimálisnak, de ennek pontos validálása csak prospektív, kontrollált klinikai vizsgálatokban lehetséges.

6. A diszkusszióban említésre kerül, hogy a Jelölt és munkacsoportja jelenleg egy mEHT-el kapcsolatos randomizált klinikai vizsgálatot folytat emlőtumorban. Ennek állásáról mit lehet tudni? Rendelkeznek előzetes eredményekkel?

   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.

7. A Jelölt által bemutatott, újonnan kialakított trombocita-alapú biomarkerek (PIT és annak variánsai, $pPLT_D$ és $pPLT_S$) vizsgálata kolorektális tumorban történt. Jelölt ismeretei alapján elképzelhetőnek tartja, hogy ezek alkalmazása egyéb tumorok esetén is hasznos lehet? A diszkusszió során a korai daganatfelismerés lehetőségét is felvetette. Milyen további vizsgálatok elvégzését tartja ehhez szükségesnek?

   Köszönöm Professzor Úr észrevételét! Az irodalmi adatok alapján a trombocitózis előfordulása és prognosztikai jelentősége jelentősen eltér az

egyes daganat típusok között. Leggyakrabban gasztrointesztinális daganatokban fordul elő. Szoros összefüggést mutat a kedvezőtlen kimenetellel többek között nőgyógyászati, tüdő- és vesedaganatokban is (*Stone et al., NEJM 2012; Pedersen et al., CEBP 2004*). Ezzel szemben az emlőrákban és a központi idegrendszeri daganatokban a trombocitózis előfordulása ritka.

E megfigyelések alapján vetődött fel bennünk a hipotézis, hogy a trombocitaszám emelkedése nemcsak bizonyos daganatok jellemzője lehet, hanem általános jelenségként is értelmezhető a tumoros megbetegedések során, és számos esetben prognosztikai markerként is funkcionálhat. A PIT index sajátossága, hogy nemcsak a pillanatnyi trombocitaszámot veszi figyelembe, hanem egy adott beteg historikus átlagához viszonyít, így idősoros biomarkerként értelmezhető. Ez különbözteti meg a hagyományos vérkép-indexektől.

A korai felismerés szempontjából ez azért lehet jelentős, mert ha egy beteg stabil „alap" trombocitaszáma hosszabb távon, tartósan és jelentősen megemelkedik, az akár korai figyelmeztető jelként is szolgálhat, és indokolhatja további vizsgálatok (pl. székletvér, képalkotó eljárások) elindítását. Természetesen egyetlen kiugró érték önmagában nem diagnosztikus, de az idősoros változás dinamikájának követése növelheti a prediktív értéket.

A PIT-indexhez kapcsolódó $pPLT_D$ és $pPLT_S$ mutatók prognosztikai szerepe elsősorban a műtéti eltávolítást követő időszakban válhat hangsúlyossá. Ezek a paraméterek a vérlemezkeszám normalizálódásának vagy tartós emelkedésének megfigyelésén keresztül segíthetnek a progresszió korai detektálásában. A PIT, $pPLT_D$ és $pPLT_S$ indexek klinikai hasznosságának pontos meghatározásához elengedhetetlenek a nagy esetszámú, retrospektív elemzések, valamint prospektív validációs vizsgálatok. Ezen belül különösen ígéretesnek tartjuk a gépi tanulással támogatott idősoros analízisek alkalmazását, amelyek tovább növelhetik ezen indexek prediktív és prognosztikai értékét.

8. A Jelölt a vérkép markerek vizsgálatában arra a következtetésre jutott, hogy e markerek mérése hasznos a CRC-betegek prognózisának nyomon követéséhez és akár a terápiás döntések meghozatalához is információval szolgálhat. A rutin klinikumban a döntéshozatal során a gold standard a képalkotó vizsgálatok eredménye. Nem teljesen világos, hogy ezek az új biomarkerek miként illeszkednének ebbe a döntéshozatali folyamatba. Meg kell jegyezni továbbá, hogy mind a kemoterápiák, mind az egyéb onkológiai beavatkozások nagymértékben befolyásolhatják ezeket.

Köszönöm Professzor Úr kritikai megjegyzését és kérdését! Az Értekezésben bemutatott markerek alkalmazása természetesen a már gold standardként alkalmazott képalkotó, biomarker, és egyéb vizsgálatok további kiegészítéseként javasolt. Mivel alkalmazásuk olcsó és könnyen kivitelezhető, a betegek vérképének meghatározása pedig minden egyes onkoterápiás kezelés előtt javasolt, így a vérkép-indexek alkalmazása folyamatos információval szolgálhat a betegek aktuális állapotáról, az esetleges változások bekövetkezéséről. Ezzel szemben a képalkotó- és a különböző tumormarker vizsgálatok - OEP támogatott - elvégzése csak sokkal nagyobb intervallumokkal végezhető el. Így a vérkép-indexek alkalmasak lehetnek például a ritkább vizsgálatok közötti folyamatos állapotkövetésre.

Az onkológiai beavatkozások vérkép-indexekre gyakorolt hatásának tisztázásához további vizsgálatok elvégzése szükséges. Mivel jelen vizsgálatban az adatgyűjtés során törekedtünk arra, hogy csak olyan vérkép eredmények kerüljenek rögzítésre, ahol ilyen hatás nem volt jelen, ezért a kérdésre átfogó válasz az Értekezés eredményei alapján nem adható. Feltételezésünk szerint, ha az onkoterápia negatív hatása folyamatos, a vérkép-indexek változása és annak mértéke szintén mérvadó lehet. Ha a beteg vérképe viszont kezelésenként túlzottan ingadozik, a vérkép-indexek predikciós képessége is sérül. Utóbbi esetben további korrekciók, komplexebb statisztikai modellek lehetnek szükségesek. A kérdés megfelelő tisztázására további vizsgálatok elvégzését tartom szükségesnek.

9. Mi volt az oka, hogy PD-1/PD-L1 vizsgálatok során nem került meghatározásra a két marker a vizsgálat későbbi szakaszaiban, miközben ezt számos paraméter esetében megtörtént?

Köszönöm Professzor Úr jogos észrevételét! Valóban, a PD-1/PD-L1 markerek későbbi időpontban történő ismételt meghatározása technikai okok miatt elmaradt. Az adott vizsgálati időszakban a minták tárolására szolgáló hűtőrendszer meghibásodott, ennek következtében több fagyasztott minta használhatatlanná vált. Ez sajnálatos módon megakadályozta a longitudinális mérések folytatását. Ugyanakkor fontosnak tartom kiemelni az alábbiakat:

- Az értekezésben szereplő PD-1/PD-L1 eredmények a vizsgálat korai szakaszában még rendelkezésre álltak, és ezek alapján az elemzések és a levont következtetések megalapozottak.
- A mintavesztés következtében elmaradt későbbi mérések nem érintik a bemutatott összefüggések érvényességét, csupán a vizsgálat időbeli mélysége csökkent.

A jövőbeni vizsgálatokban célunk a PD-1/PD-L1 markeranalízisek újbóli kiterjesztése, korszerűbb és megbízhatóbb mintakezelési protokollok alkalmazásával, amely biztosítja a tárolás és mérés folyamatainak stabilitását. A markermeghatározás elmaradása nem koncepcionális, hanem kizárólag technikai eredetű probléma volt, amely ugyan a longitudinális vizsgálati lehetőségeket szűkítette, de a korábban levont következtetések érvényességét nem befolyásolja.

10. Szöveti PD1 és/vagy PD-L1 meghatározást történt esetleg, megerősítendő a keringő mérések eredményét?

Köszönöm Professzor Úr jogos kérdését! Sajnos a szöveti PD-1 és PD-L1 meghatározásokra a vizsgálat idején nem került sor. Ennek elsődleges oka anyagi és infrastrukturális korlátokban rejlett: a vizsgálathoz szükséges immunhisztokémiai reagensek és a mérések standardizált kivitelezése akkor nem álltak teljeskörűen rendelkezésünkre. Szeretném azonban kiemelni, hogy a szöveti PD-1/PD-L1 expresszió vizsgálata valóban értelmezési többletet

nyújtott volna a keringő szintekhez, és erősítette volna a bemutatott eredmények validitását. A szakirodalom ugyanakkor arra is rámutat, hogy a keringő és a szöveti PD-1/PD-L1 expresszió között nem feltétlenül áll fenn szoros korreláció (Zhang et al., Oncoimmunology 2017), ezért különösen indokolt lenne a kettő kombinált értékelése. Éppen ezért munkacsoportunk célja, hogy a jövőbeni vizsgálatokban a szövettani validációt is beépítsük a keringő biomarkerek vizsgálata mellé, ami erősebb és megbízhatóbb klinikai következtetések levonását teheti lehetővé.

Budapest, 2025. szeptember 18.

Dr. Dank Magdolna