Opponensi vélemény

Dr. Dank Magdolna Vilma

Multidiszciplináris, innovatív megközelítés a tumorok világában: Biomarkerek a diagnosztikában, életminőség javítása rossz prognózisú daganatos megbetegedésekben

című MTA doktori értekezéséről

Formai értékelés:

A magyar nyelvű MTA doktori értekezés 198 számozott oldalból áll: Címlap, Tartalomjegyzék, Rövidítésjegyzék (1-9. oldal), Bevezetés, Irodalmi összefoglaló (10-41. oldal), Célkitűzések (42-44 oldal), Módszerek (45-63. oldal), Eredmények (64-118. oldal), Megbeszélés/Diszkusszió (119-139. oldal), Tézisek rövid összefoglalása (140-142. oldal), Értekezés vonatkozásában releváns saját közlemények jegyzéke (143-145. oldal), Tudománymetriai adatok (146-147. oldal) és Köszönetnyilvánítás (153. oldal). A doktori mű tartalmának jobb és könnyebb megértését, az eredmények áttekinthetőségét 31 ábra és 15 táblázat segíti.

Az értekezés alapjául szolgáló angol nyelvű tudományos közlemények száma 13 (első és utolsó szerzőként 11), továbbá 1 első szerzős magyar nyelvű közlemény.

A további közleményeinek száma 151 (első és utolsó szerzőként 85). Emellett 1 könyv és 54 könyvfejezet (részben felsőoktatási). Összesített hivatkozás a doktori mű lezárásának időpontjában az MTMT szerint 3567, Hirsch index 21, g index 59. 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. Alább listázom ezeket, javítva:

- Rövidítésjegyzékben: CRC: kolorektális karcinóma; IDC: Invaziv duktális karcinóma; PDAC: duktális pankreász adenokarcinóma; USA: Amerikai Egyesült Államok
- 11. oldal (p11): válfaj; nemcsak; p12: tumorbiopszia (1.2.1., 4. sor); p21: fiataloknál; p22: leggyakrabban; p30: hűtőfolyadék; p31: nagydózisú; p34: tüdőtumor; p39: B_{12} ; p64: tumorok; 76: a ’minusz jel’ a ’rövid vonal’ (-); p115: RAS-mutációtól; p119: értéke; p122: Ki-67; p122: értékének; p152, 55. hivatkozás: A zárójel után hiányzik a pont és a szóköz.

Tartalmi értékelés:

Az értekezés a több évtizedes klinikai onkológiai kutatómunka nemzetközileg is jelentős eredményeit ismerteti három kiemelten fontos rosszindulatú daganat (emlőrák, pankreász adenokarcinoma, kolorektális karcinoma) vonatkozásában. Noha különböző szervek tumorairól van szó, a vizsgálati módszerek és paraméterek jelentős átfedése miatt az doktori mű egységes munkának tartható. Az interdiszciplináris és klinikopatológiai szemlélet olyan kiemelendő közös vonások, melyek a vizsgált tumorok eltérő szervi megjelenése mellett is meghatározó és egységesítő jellemzők. A terápiás válasz és hatásosság, a túlélés, patológiai jellemzők és számos klinikai paraméter vizsgálatával a Jelölt a mindennapi klinikai gyakorlatban hasznosítható új és jelentős eredményeket mutat be. A költséghatékonysági szempontok figyelembe vétele erőssége a klinikai kutatómunkának: a laboratóriumi, patológiai, képalkotó és egyéb – többségében a protokollok szerint elvégzendő – vizsgálattal nyert adatok komplex elemzése olyan új összefüggéseket tárt fel, melyek a célkitűzésben felvett több kérdésre további jelentős anyagi ráfordítás nélkül ad evidencia alapú választ. A kutatási illetve vizsgálati tervek ('protokollok') jól megtervezettek, igazolva a Jelölt több évtizedes klinikai onkológusi tapasztalatát. A statisztikai tesztek jól megválasztottak. Az eredmények bemutatása mind a szöveges, mind a táblázatos és ábra formátumban világos, egyértelmű. Az eredmények megbeszélése (diszkusszió), a kutatómunka erősségeinek és limitációinak bemutatása, önértékelése reális, kiegyensúlyozott. A szakirodalmi áttekintés a Jelölt magas szintű tájékozottságát, naprakész tudását tükrözi.

A fentiekkel összefüggésben, az Értekezésben bemutatott kutatások 3 fő célkitűzés vonalán történtek (átvéve az Értekezésből):

1. Terápiás válasz előrejelzése emlőrákban

A különböző molekuláris altípusokban a fizikális és ultrahang vizsgálatok segítségével előre jelezhető-e a patológiai válasz, a túlélési idő?

Kimutatható-e összefüggés a molekuláris altípusok, a patológiai komplett remisszió és a túlélés között?

HER23+ betegcsoportban miként alakul a patológiai komplett remisszió? Befolyásolja ezt a biológiai terápia alkalmazása?

Van kimutatható összefüggés a tumorproliferációt jelző markerek (Ki-67, MCM2, ciklin A, PHH3) és a digitális patológia, a rutin vizuális analízis módszerei, az immunhisztokémiai (IHC) vizsgálatok eredménye, a primer szisztémás terápia várható kimenetele, és a rutin klinikopatológiai paraméterek között?

Alkalmazhatóak primer szisztémás terápia során a tumorválasz objektivizálására elérhető rendszerek a PET/CT-vel végzett válaszmérésben?

Van összefüggés a dinamikus FDG-PET/CT vizsgálatok eredménye és a korai tumorválasz, a tumorproliferációt jelző markerek között?

Milyen diagnosztikus lehetőségek állnak rendelkezésre ellentmondásosnak tűnő klinikopatológiai tulajdonságok esetén a mindennapi klinikai gyakorlatban?

2. A modulált elektro-hipertermia kezelések hatásosságának vizsgálata hasnyálmirigy adenokarcinómában

Mikor érdemes bevezetni a modulált elektro-hipertermia terápiát a hasnyálmirigy adenokarcinómában szenvedő betegek onkológiai kezelésébe?

Az elvégzett modulált elektro-hipertermiás kezelések száma milyen hatással van a betegek túlélésére?

Vannak olyan klinikopatológiai tényezők, amik befolyásolják a modulált elektro-hipertermia kezelések hasnyálmirigy adenokarcinómában való alkalmazhatóságát?

3. Biomarkerek vizsgálata gasztrointesztinális tumorokban

3.1. *Vérkép és trombocita mutatók, mint a kolorektális daganatok biomarkerei*

Egészségesekhez képest eltérően változnak a trombocitaszámok a kolorektális tumor diagnózisát megelőzően?

Van összefüggés az újonnan meghatározott trombocita arányszámok és a kolorektális tumoros betegek túlélése között?

Van összefüggés az újonnan meghatározott trombocita arányszámok és a kolorektális tumor különböző klinikopatológiai paraméterei között?

Van összefüggés az újonnan meghatározott trombocita arányszámok és a kolorektális tumor társbetegségei között?

Miként változik a neutrofil - limfocia arány, a limfocita - monocita arány, a hemoglobin - trombocita arány, a trombocita - limfocita arány, és a vörösvértest eloszlási szélesség (RDW) - trombocita arány a betegség előrehaladtával?

Kimutatható összefüggés a neutrofil - limfocia arány, a limfocita - monocita arány, a hemoglobin - trombocita arány, a trombocita - limfocita arány, és az RDW - trombocita arány változásai és a betegség progressziója, a betegek túlélése között?

3.2. *D-vitamin, homocisztein, PD-1 és PD-L1 vizsgálata kolorektális daganatokban*

Milyen D-vitamin-, homocisztein-, PD-1- és PD-L1 szint jellemző a kolorektális tumoros betegekre?

Befolyásolja a D-vitamin-, homocisztein-, PD-1- és/vagy PD-L1 szintet bármely rutin laboratóriumi és/vagy klinikopatológiai paraméter?

Hogyan változik a D-vitamin- és/vagy a homocisztein szintje a betegség előrehaladtával?

Befolyásolja valamelyik rutin laboratóriumi és/vagy klinikopatológiai paraméter a D-vitamin- és/vagy a homocisztein szint változását?

Az alacsony és magas PD-1- és/vagy PD-L1 szintek kapcsolatban állnak-e valamely rutin laboratóriumi és/vagy klinikopatológiai paraméterrel?

Befolyásolja a műtét előtti D-vitamin-, homocisztein-, PD-1- és/vagy PD-L1 szint a kolorektális tumoros betegek túlélését?

Milyen hatása van a D-vitamin- és/vagy homocisztein szint változásának a betegek túlélésére?

Az értekezés alapjául szolgáló kutatómunka eredményei és megállapításai közül a 140-142 oldalakon felsorolt megállapításokat elfogadom és **az alábbi tézisek elfogadását javaslom kiemelten fontos új tudományos eredményként:**

1. Mind a ΔSUVmax, mind a tumorméret csökkenése szignifikánsan eltér az egyes molekuláris emlőtumor szubtípusok esetében. A legnagyobb várható csökkenések a TNBC és HER23+, a legkisebb csökkenés pedig a luminális A csoportban várható.
2. A sejtciklus fehérjemarkerek immunhisztokémiai expressziója és a vizsgált tumorok stádiuma, szövettani grade-je, hormonreceptor-státusza, tripla-negativitása, molekuláris szubtípusa, illetve a tumort infiltráló limfociták száma között szignifikáns az összefüggés..
3. A CRC korai, a diagnózist követő első 3 évben belül bekövetkező progressziója jól jellemezhető a pPLTD, a pPLTS, az LMR és az NLR változásaival.
4. A szérum homocisztein szint magasabb a jobb kolonfél tumoraiban.

5. Az emelkedett kiindulási (diagnóziskori) PD-1 / PD-L1 plazmaszintek nemcsak a betegek rosszabb túlélését, hanem a teljes vérkép paramétereinek-, a hsCRP-, az albumin-, a laktát dehidrogenáz- és a HDL koleszterin klinikailag kóros szintjeit is előjelezhetik.

Megjegyzések, javaslatok, kérdések:

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.
2) Az interdiszciplinaritás, azaz a társszakmák képviselőivel való szoros együttműködés példamutató.
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?
4) 10. oldal (p10): A következő mondatrész pontosítását illetve értelmezését kérem: 'Az 1900 évek végétől indulóan a sugárterápia, majd a II. világháború szmomorú mementójaként a kemoterápiás kezelések fejlődésnek indultak'
5) p11, 3-4.sor alulról: A szövegkörnyezet alapján a holisztikus orvoslás a helytálló (és nem a 'precíziós')
6) p16: A BRCA-mutációk előfordulási aránya etnikai különbségeket mutat. A haza gyakoriság miként viszonyul az 55. irodalmi hivatkozásban szereplő 1:300-800 értéktartományhoz?
7) p17: 'A *BRCA* mutáns tumorok jól reagálnak'a PARPi kezelésre'. Mennyire tartós ez a hatás?
8) p17: A Jelölt két 'jelenleg is futó' fontos klinikai vizsgálatra utal, azonban nem világos, melyek ezek. Ismertté váltak időközben az eredmények?
9) p19: a p53 fehérjét kódoló gén neve *TP53*
10) p31: A nagydózisú C-vitamin terápia az mEHT kapcsán kerül említésre. Mi a jelenlegi álláspont, irányelv a nagydózisú C-vitamin terápia vonatkozásában?
11) p47: az e-MedSolution specifikációja korábban megtörtént, nem szükséges itt ismételten zárójelben kiírni.
12) p55: hematoxilin-eozin <u>festett</u> metszetek
13) p56: A Ki-67 immunhisztokémiai jelölődése jelentős laboratóriumok közötti különbséget mutat emlőrákos szövetekben (is); az értékelésnél javasolt a labor-specifikus 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.
14) p57: '36 mitózis/NNL' – valószínűbb, hogy /<u>10</u> NNL. A nagy nagyítású látótér (NNL) pontosan, mm^2-ben adandó meg (pl. 0,16mm^2).
15) p58: A kórszövettani kép nagyításának jelzésére pontosabb a jelölőcsík (scale bar), mint az eredeti nagyítás megadása.
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?

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?
18) p126: Mit lehet megtudni a Jelölt által kezdeményezett klinikai vizsgálat (NCT05889390) jelen állásáról?
19) A PD-1 és PD-L1 gátló kezelés alkalmazása és hatékonysága számos daganat (főleg emlő, tüdő) esetében alaposan kutatott és jelentős mértékben tisztázott. 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?

Összegzés:

Az értekezés tartalmilag kimagasló minőségű és formailag is jó. Az pályázó habitusa valamint az eredmények megfelelnek az MTA doktori fokozat követelményeinek, ezért a nyilvános védés kitűzését és sikeres védés esetén a fokozat odaítélését javaslom.

Debrecen, 2025. április 16.

Hortobágyi Tibor
az MTA doktora