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

Dr. Dank Magdolna Vilma (Jelölt) tudományos munkásságának legfontosabb paraméterei:

- Összes hivatkozás: 3567, független hivatkozás: 3294
- A PhD fokozat elnyerését (2003) követően 147 közleményben szerző, ezek összes hivatkozása: 1760
- Elsőszerzős teljes folyóiratcikkek száma: 45, ezek összes hivatkozása 356
- Utolsószerzős teljes folyóiratcikkek száma: 40, ezek összes hivatkozása: 171
- Hirsch index: 21
- g index 59
- A tudománymetriai adatok az MTA doktora fokozat odaítéléséhez szükséges követelményeknek eleget tesznek.

Bevezetés

A malignus daganatok elleni küzdelem egyik fő eszköze a diagnosztikát és a terápiát segítő biomarkerek azonosítása és alkalmazása. Egy másik rendkívül fontos tényező a multidiszciplináris megközelítés, mely számos szakterület munkatársainak összehangolt együttműködését jelenti. Mindezek eredményeképpen válhat elérhetővé a daganatos betegek életkilátásának és életminőségének javítása. Dank professzorasszony ezen irányvonalak mentén állította össze doktori téziseit. A tézisek alapját képező 14 saját közlemény összesített impakt faktora: 37,9, független hivatkozása: 89.

Formai értékelés

A magyar nyelvű MTA doktori értekezés 198 számozott oldalból áll. A 6 oldalas ***Tartalomjegyzék***et, a 3 oldalas ***Rövidítések jegyzéké***t és a 17 oldalas ***Irodalmi összefoglaló***t a ***Célkitűzések*** felsorolása követi. A ***Módszerek***et 20 oldalon keresztül taglalja, míg az ***Eredmények***et 55 oldalon keresztül ismerteti. A ***Diszkusszió*** 21 oldalas, amit a 2 oldalon

felsorolt ***Új megállapítások*** követnek. Az értekezés alapjául 14 közlemény szolgál, ebből 12 első- vagy utolsószerzős, 2 pedig társszerzős. Az értekezést a ***Tudománymetriai adatok*** ismertetése, továbbá az 50 oldalas és 527 publikációt tartalmazó ***Irodalomjegyzék*** követi, majd a ***Köszönetnyilvánítás*** zárja.

A tartalmi részek tagolása jól követhető, az egyes fejezetek arányait illetően azonban a diszkusszió 18 oldalas érdemi részét egy kicsit rövidnek tartom. Logikai szempontból jobb lett volna, ha az elektro-hipertermia fejezet a prognosztikai és más biomarkerek után került volna ismertetésre.

A disszertáció megértését és az eredmények áttekinthetőségét 25 táblázat és 31 ábra segíti. Az értekezés stílusa választékos, fogalmazása világos, azonban több helyen észlelhetők zavaró betűelütések (pl. 2. o.: értke, 8. o.: adnocarcinoma, 21. o.: fiataoknál, 53. o.: trombcita, 60. o.: UH-al, 85. o.: FOLFORINOX, 101. o.: liomfocita, 115. o.: mutácitól, 124. o.: mEHY, 129. o.: PIT érétkének, 138. o.: azomosító). Elvétve kisebb elírás található, mint pl. 8. o.: IDC Invazív kutális karcinóma, 131. o.: Előbbiektől függvényében.

Ortográfiai szempontból a Jelölt törekedett a magyaros írásmód használatára, azonban egyes helyeken kevert írásforma is előfordult: 49. o.: rezekátum / reszekábilis, 78. o.: pancreas / aszcitesz. A „hazard ratio" magyar fordításaként szokatlanul cseng a hazárd ráta a „kockázati arány" helyett, hasonlóképpen, a Her2 „felülexpresszió"-ja a gyakorlatban meghonosodott „overexpresszió" helyett.

Tartalmi értékelés és új megállapítások

A disszertációból kitűnik a Jelölt széleskörű klinikusi gondolkodása, hiszen klinikopatológiai, laboratóriumi és terápiás kérdésekkel kapcsolatos célkitűzéseket egyaránt megfogalmaz. Az értekezés tanulmányozása során tanúi lehetünk az onkoterápia elmúlt 25 évben megfigyelt hihetetlen fejlődésének, tekintettel arra, hogy az első betegek 1998-ban kerültek bevonásra. A munka vitathatatlan értéke, hogy olyan diagnosztikus paramétereket vont be a kutatásokba, amelyek többsége a klinikai gyakorlatban a rendelkezésünkre áll, azonban nem kerül kellő részletességgel feldolgozásra és alkalmazásra. Gondolok itt elsősorban az emlőrákos betegek fizikális- és ultrahang vizsgálatára, a PET-CT SUV_{max} értékeinek elemzésére, valamint a colorectalis carcinomában vizsgált vérkép paraméterekre. Ez utóbbival kapcsolatban felmerülhet a kérdés, hogy mivel a rutin diagnosztikában a vérkép vizsgálatokat automatákkal végzik, a monocyták esetében a mérési eredményeket mennyire tekinthetjük megbízhatónak ahhoz, hogy daganatos betegségben biomarkerként alkalmazhassuk. Az egyes vizsgálati paraméterek közti (ok-okozati?) kapcsolat leírásánál nagyobb óvatosságot tartanék indokoltnak, pl. 100. oldal: *„A tumor lokációja (jobb kolonfél vs. bal kolonfél vs. rektum) szignifikánsan befolyásolta a betegek HPR ... értékét." „Az alacsonyabb RPR- és PLR-értékek a regorafenib vagy trifluridin-tipiracil késői alkalmazásának szükségességét jelezték előre ... .".*

A vérkép paraméterek interpretálásánál nem található információ a CRC betegek esetleges csontáttétére vonatkozóan. Ismert ugyanis, hogy ebben a daganattípusban kb. 10%-ban fordul elő ossealis érintettség, ami befolyásolhatja a vérkép eredményeket. A 129. oldalon kérdésként merülhet fel, hogy miért nevezi Jelölt a PIT értéket *„a tumorterhelés egyik markerének"*. Mit jelent ez esetben a tumorterhelés és hogyan mérték ezt az adott vizsgálatban?

Az emlőrákos betegek adatainak feldolgozásakor nem volt szó dohányzási anamnézisről vagy BRCA1/2 státusz meghatározásról, holott mindkettő befolyásolhatja a daganat biológiai viselkedését; a dohányzás a magasabb TMB (*tumor mutation burden*), míg a BRCA mutáció a daganat biológiai agresszivitásának fokozása révén.

A patológiai diagnosztikában a digitális patológia térhódítását éljük. Érdekes megközelítés volt a proliferációs markerek kiértékelésekor a vizuális és a számítógép-asszisztált módszerek összehasonlítása. Arra azonban a vizsgálat nem tért ki, hogy vajon volt-e különbség időtartamban a két módszer között, ugyanis a stroma kézi kijelölése meglehetősen időigényes. A patológiai módszerek leírásánál hiányzik a tumort infiltráló lymphocyták számának / arányának pontos definíciója és meghatározásának leírása. Ez annál is inkább fontos, mivel Jelölt a 73. oldalon az eredmények leírásánál a lymphocyták <u>arányáról</u>, míg a 137. oldalon a tanulságok tárgyalásakor a lymphocyták <u>számáról</u> beszélt.

A modulált elektro-hipertermiával foglalkozó fejezet különösen értékes része a disszertációnak, hiszen közismert, hogy az előrehaladott stádiumú pancreas carcinomában szenvedők onkológiai ellátása rendkívül nagy kihívást jelent. A túlélésre és az életminőség-javulásra vonatkozó eredmények meggyőzőek és felvetik azt a kérdést, hogy vajon egyéb daganattípusok esetében (pl. tüdőrák okozta máj- vagy mellékveseáttét) alkalmazható-e a módszer. Amennyiben igen, úgy vajon a terápiás hatékonyság hogyan viszonyul az RFA-hoz (*radiofrekvenciás abláció*) vagy a sebészi reszekcióhoz?

Manapság, az immunellenőrzőpont-gátló immunterápiák korában a solubilis PD-1/PD-L1 szintek meghatározása izgalmas kérdés, éppen ezért hiányoltam ezen eredmények összevetését a daganatok szöveti PD-1/PD-L1 expressziójával.

A solubilis PD-1/PD-L1 szintek prognosztikai értéke egymásnak ellentmondóan került feltüntetésre. 40. o.: *„Az emelkedett szolubilis PD-1 és/vagy PD-L1 szint tumoros betegségekben <u>rossz prognosztikai jel</u> [303-310]."* 135. o.: *„Az eddigi eredmények alapján mindkét fehérje* (t.i. PD-1/PD-L1) *a tumoros túlélés <u>jó prognosztikai markere</u> [303-307]."*

Az „Új megállapítások" egy része általános vagy már ismert megállapítást fogalmaz meg, így pl.: *„Az FDG-PET/CT alkalmas modalitás a terápiás válasz mérésére."* Erre vonatkozóan 2013-ban már jelentek meg közlemények emlőrákban. *[Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in monitoring the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy: a meta-analysis. Mghanga FP, Lan X, Bakari KH, Li C, Zhang Y.* ***Clin Breast Cancer. 2013*** *Aug;13(4):271-9. doi: 10.1016/j.clbc.2013.02.003. Epub 2013 May 25.*

18 F-fluorodeoxyglucose uptake predicts pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a retrospective cohort study. Jin S, Kim SB, Ahn JH, Jung KH, Ahn SH, Son BH, Lee JW, Gong G, Kim HO, Moon DH. ***J Surg Oncol. 2013*** *Feb;107(2):180-7. doi: 10.1002/jso.23255. Epub 2012 Sep 4.]*

Mindezek alapján új megállapításnak az alábbiakat fogadom el.

1. A két, újonnan definiált, a tumorválaszt kiértékelő módszer közül a 2. módszer (RECIST és PERCIST kombinálása) bizonyult hatékonyabbnak a patológiai teljes terápiás válasz előrejelzésére.
2. Mind a ΔSUV_{max}, mind a tumorméret csökkenése szignifikánsan eltér az egyes molekuláris emlőtumor szubtípusok esetében. A legnagyobb várható csökkenések a TNBC és $HER2^{3+}$, a legkisebb csökkenés pedig a luminális A csoportban várható.
3. A sejtciklus teljes (Ki67, MCM2), G1 utáni (Cyclin A) vagy M-fázisban (PHH3) expresszálódó nukleáris fehérjemarkerek és a vizsgált tumorok képalkotó vizsgálatok alapján meghatározott T-stádiuma, a tumor grade-je, hormonreceptor-státusza, tripla-negativitása, molekuláris szubtípusa, illetve a tumort infiltráló limfociták száma között szignifikáns összefüggéseket igazoltunk.
4. A konkomittáns mEHT az áttét- és aszcitesz-mentes PDAC-ban bír a legnagyobb klinikai haszonnal.
5. A legalább 30 mEHT-kezelésen átesett PDAC betegek medián túlélési ideje szignifikánsan hosszabb, közel a kétszerese a mEHT-kezelésben nem részesültekénél.
6. A mEHT-kezelést PDAC-ban a betegség diagnózisához képest minél előbb, lehetőleg 6 hónapon belül javasolt megkezdeni.
7. Míg a PIT értéke egészségesekben a trombocitaszámok életkorral történő folyamatos csökkenésére utal, CRC-ben ennek az ellentéte figyelhető meg.
8. A magasabb PIT, PIT_{RBC}, PIT_{Hgb}, PIT_{Htc}, PIT_{MCV}, $pPLT_{D}$ és a $pPLT_{S}$, értékek a túlélés rossz prognosztikai jelei.
9. A CRC korai, a diagnózist követő első 3 évben belül bekövetkező progressziója jól jellemezhető a $pPLT_{D}$, a $pPLT_{S}$, az LMR és az NLR változásaival.
10. Az áttétek negatív hatását ellensúlyozandó javasolt, hogy áttétes CRC-ben a D-vitamin szupplementáció napi dózisát addig kell növelni, amíg egy állandó, a normál tartományon belüli titráltsági szint elérésre nem kerül.
11. A szérum homocisztein szint magasabb a jobb kolonfél tumoraiban.
12. 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.

Opponensi kérdések

1. Jelölt mivel magyarázza, hogy a 3. táblázat szerint az axilláris nyirokcsomó áttét – hasonló mértékű SUV_{max} csökkenés mellett – kisebb fokú méretbeli csökkenést mutatott, mint a primer emlőrák?
2. Hogyan magyarázza a 9. és 10. táblázatban a Chevallier III kategóriában a fizikális, illetve UH vizsgálattal meghatározott relatíve magas CR/PR (*komplett remisszió/parciális remisszió*) arányt?
3. Az emlőrákkal foglalkozó tanulmányban hogyan definiálták a tumort infiltráló lymphocyták számát vagy arányát, és milyen szignifikáns összefüggés volt kimutatható ezen paraméterek és a sejtciklus markerei között?
4. A hipertermiás kezelés járhat-e a hematogén metasztatizálás veszélyének fokozódásával?
5. Történtek-e alcsoport elemzések az elektro-hipertermiás kezelésre rendkívül jól, illetve kevéssé reagáló betegek tumorának szövettani mintáira vonatkozóan?
6. A colorectalis carcinomás betegek longitudinális vérkép vizsgálatában 4-6 havonta történt mérés. Hogyan kalkulálták be az időközben alkalmazott onkoterápiák vérképre gyakorolt hatását?
7. Mivel magyarázható, hogy a 22. ábra adatai szerint colorectalis carcinomában az alacsony PLR szignifikánsan magasabb betegségspecifikus halálozás (DSS) kockázattal jár, hiszen ismert, hogy önmagában a thrombocytosis és a lymphopenia is kedvezőtlen prognosztikai faktornak tartható?
8. Hogyan magyarázhatók a 40. oldalon leírtak, miszerint a solubilis PD-1 aktiválja a $CD8^+$ T sejteket, melyek ismerten daganatölők, ugyanakkor az emelkedett solubilis PD-1 szint tumoros betegségekben rossz prognosztikai jel?

Összefoglalás

Jelölt a benyújtott MTA Doktori Értekezésében emlőrákkal, valamint pancreas és colorectalis carcinomával kapcsolatos transzlációs kutatásainak eredményeit összegzi. A disszertáció meggyőzően bizonyítja a Jelölt széleskörű klinikai és onkológiai ismereteit és betegcentrikusságát. Kutatásai valamennyi esetben a klinikai gyakorlatban való alkalmazhatóságot célozták. Köszönöm a bírálói felkérést, mert az értekezés olvasása alatt magam is sokat tanultam és több újabb kutatási projekt fogalmazódott meg bennem – természetesen tüdőrák kutatással kapcsolatban.

A bírálatban megfogalmazottak a doktori értekezés érdemi részét nem érintik, az tartalmi és formai szempontból megfelel az MTA doktora fokozat odaítéléséhez szükséges követelményeknek.

Dr. Dank Magdolna Vilma értekezésének nyilvános vitára bocsátását és sikeres védés esetén számára az MTA doktora cím odaítélését javaslom.

Budapest, 2025. április 25.

Prof. Dr. Moldvay Judit
tanszékvezető egyetemi tanár
az MTA doktora