

Opponensi vélemény Dr. Dank Magdolna Vilma

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

című MTA doktori értekezésével kapcsolatban

Dr. Dank Magdolna Vilma az MTA-hoz 2024-ben benyújtott doktori értekezése a szolid tumorok – kiemelten az emlőrák, a kolorektális tumorok és a hasnyálmirigy-daganatok – diagnosztikai és terápiás megközelítéseit, valamint az ezekhez kapcsolódó biomarker-kutatásokat mutatja be, széles interdiszciplináris látószögből. A jelölt szakterületének elismert kutatója, aktív szereplője a hazai és nemzetközi tudományos életnek. Az értekezés 14 tudományos közleményen alapul, amelyek közül jelölt 2-ben első és 10-ben utolsó szerző, a doktori értekezés benyújtásakor összesen 225 tudományos és oktatási közleményben szerző, melyekre 3294 független hivatkozással rendelkezik. Ebből eredően a jelölt messzemenőkéig teljesíti az MTA doktora cím elnyeréséhez szükséges scientometriai feltételeket.

A benyújtott MTA doktori értekezés a formai követelményeknek megfelel.

Méretét tekintve a doktori mű igen terjedelmes, összesen 198 oldal, mely az alábbi felépítést követi: elsőként 6 oldal részletes, az egyes alfejezeteket is részletező *Tartalomjegyzék*, majd 3 oldal *Rövidítésjegyzék*-kel indul a dolgozat. Ezt követően 13 oldal *Bevezetés* található, majd ezek után 17 oldal *Irodalmi összefoglaló* következik. Ezután 3 oldalon a dolgozat *Célkitűzései* kerülnek bemutatásra, majd a *Módszerek* fejezetben 18 oldalon ismerteti a dolgozat háttéréül szolgáló eredeti közleményekben vizsgált kutatások módszereit és az ahhoz szükséges anyagokat. A jelölt eredeti tudományos megfigyeléseit az *Eredmények* fejezetben mindössze 55 oldalon ismerteti. A dolgozat az eredményeket 21 oldalas *Diszkusszió* fejezetben helyezi kontextusba. Következőnek „Új megállapítások” fejezetben 3 oldalon foglalja össze novum felismeréseit.

Ezek után található 3 oldal „*Saját közlemények*”, majd 2 oldal *Tudománymetriai adatok*” fejezet, majd ez után jutunk el az 50 oldalas *Irodalomjegyzék* fejezetig, amit 1 oldal *Köszönetnyilvánítás* követ.

A szerző nagy gondot fordított arra, hogy a bevezetéstől kezdve a módszertani fejezeteken át az eredményekig logikus felépítésű és átlátható szerkezetű értekezést nyújtson. Az irodalmi áttekintés mélyreható, széles körű, és jól szemlélteti a nemzetközi és hazai kutatások eredményeit, egyben kiemeli azokat a területeket, amelyek a saját vizsgálatait megalapozták.

A szerző három fő kutatási célt határozott meg:

- a terápiás válasz előrejelzését emlőrákban
- a modulált elektro-hipertermia (mEHT) kezelések hatásosságának vizsgálatát hasnyálmirigy-adenokarcinómában
- a gasztrointesztinális tumorok biomarker-vizsgálatait.

Ezek a célkitűzések mind aktuálisak és klinikailag relevánsak, jól illeszkednek az onkológia modern, precíziós orvoslási irányzataihoz.

A dolgozat különösen kiemelendő erőssége a multidiszciplináris szemlélet: a szerző nem csupán egyetlen szakterületre fókuszált, hanem integrálta a patológiai, molekuláris biológiai, radiológiai és klinikai onkológiai szempontokat. A mEHT témája újszerű, és a dolgozat fontos adalékkal szolgál a kezelési modalitás hatékonyságáról és biztonságosságáról, különösen a pancreas daganatok esetében. Ez a terület a hazai és nemzetközi szakirodalomban eddig kevésbé ismert, ezért a dolgozat eredményei mindenképpen értékes és hiánypótló adatokat jelentenek.

A biomarkerek vizsgálata, különösen a trombocita-arányok, a D-vitamin, a homocisztein, valamint a szolubilis PD-1 és PD-L1 szerepének feltárása a kolorektális daganatokban ugyancsak tudományos újdonságot és klinikai szempontból releváns ismereteket nyújtanak.

Az értekezés formai követelményei megfelelnek a MTA Doktori Szabályzat előírásainak. A tartalomjegyzék részletes és átlátható, a hivatkozások pontosak, az irodalomjegyzék bőséges és naprakész. Az egyes fejezetek logikus sorrendben épülnek egymásra, és a szerző az olvasó számára jól követhető módon vezeti végig a bemutatott kutatások ívét. A dolgozat világos, közérthető stílusban íródott, ami elősegíti az eredmények szélesebb körű interpretációját.

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.

Az értekezés legfőbb tudományos hozzáadott értékei közé tartozik a mEHT klinikai hatásosságának és biztonságosságának elemzése hasnyálmirigyrákban, az emlőrák terápiás

válaszának képalkotó és patológiai markerekkel való előrejelzése, valamint a trombocita- és egyéb biomarkerek klinikai jelentőségének bemutatása kolorektális daganatokban. Ezek a vizsgálatok egyértelműen újdonságértékkel bírnak és előremutatóak a hazai és nemzetközi onkológiai gyakorlat szempontjából is.

Elfogadott új megállapítások

- A két, újonnan definiált, a tumorválaszt kiértékelő módszer közül a 2. módszer (RECIST és PERCIST kombinálása) bizonyult hatékonyabbnak a patológiai teljes terápiás válasz előrejelzésére.
- Mind a $\Delta\text{SUV}_{\text{max}}$, mind a tumorméret csökkenése szignifikánsan eltér az egyes molekuláris emlőtumor szubtypusok esetében. A legnagyobb várható csökkenések a TNBC és HER2^{3+} , a legkisebb csökkenés pedig a lúminális A csoportban várható.
- A sejtciklus teljes (Ki67, MCM2), G1 utáni (Cyclin A) vagy M-fázisban (PHH3) expresszáldó nukleáris fehérjemarkerek és a vizsgált tumorok képalkotó vizsgálatok alapján meghatározott T-stádiuma, a tumor grade-je, hormonreceptor-státusza, tripla-negativitása, molekuláris szubtypusa, illetve a tumort infiltráló limfociták száma között szignifikáns összefüggéseket igazoltunk.
- A konkomittáns mEHT az áttét- és aszcitesz-mentes PDAC-ban bír a legnagyobb klinikai haszonnal.
- Áttétes és/vagy aszcitesz-es PDAC betegekben a mEHT túlélés- és életminőségbeli javulást eredményez.
- A legalább 30 mEHT-kezelésen átesett PDAC betegek medián túlélési ideje szignifikánsan hosszabb, közel a kétszerese a mEHT-kezelésben nem részesültekénél.
- A mEHT-kezelést PDAC-ban a betegség diagnózisához képest minél előbb, lehetőleg 6 hónapon belül javasolt megkezdeni.
- Míg a PIT értéke egészségesekben a trombocitaszámok életkorral történő folyamatos csökkenésére utal, CRC-ben ennek az ellentéte figyelhető meg.
- A PIT variánsok és a CRC-re jellemző klinikopatológiai tulajdonságok között szoros összefüggés figyelhető meg.
- A magasabb PIT, PIT_{RBC} , PIT_{Hgb} , PIT_{Htc} , PIT_{MCV} , pPLT_D és a pPLT_S , értékek a túlélés rossz prognosztikai jelei.
- 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.

- 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.
- A szérum homocisztein szint magasabb a jobb kolonfél tumoraiban.
- 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.

Bírálnói kérdések:

1. A „precíziós orvoslás” kifejezés alatt pontosan milyen klinikai döntéstámogatási eszközöket és biomarker-vizsgálatokat értünk az aktuális onkológiai gyakorlatban?
2. A sejtciklus markerek közül miért választották éppen a Ki-67, MCM2, PPH3 fehérjét, és ezek mennyire korrelálnak egymással a patológiai válaszkészség megítélésében?
3. Milyen hatásmechanizmuson keresztül fejti ki biológiai hatását a mEHT, és mik a kulcsparaméterek a klinikai hatékonyság mérésére?
4. Jelölt a dolgozatban említi, hogy a mEHT vizsgálatok során igen kevés esetben figyeltek meg mellékhatásokat, de azokat nem részletezi tovább. Pontosán milyen mellékhatásokat figyeltek meg, és súlyos mellékhatás volt-e?
5. Hogyan értékelhető az mEHT kezelés optimális ciklusszáma hasnyálmirigyrákban a dolgozatban bemutatott klinikai adatok tükrében
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?
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?
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.

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

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 mondat szerkesztés 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 todalékolása 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 „tüdő tumor” 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.

Összegzésül megállapítható, hogy Dr. Dank Magdolna Vilma értekezése magas színvonalú tudományos munkát képvisel, újszerű, integrált módon egyesíti a patológiai, molekuláris biológiai, radiológiai és klinikai onkológiai szempontokat. A dolgozat mind tartalmilag, mind

formailag megfelel a MTA doktori cím elnyeréséhez szükséges követelményeknek. A dolgozat új tudományos eredményeket tartalmaz, széles körű szakirodalmi megalapozottsággal, önálló kutatási teljesítménnyel, ami érdemi klinikai jelentőséggel is bír.

A doktori művet általános vitára alkalmasnak tartom és sikeres védelem esetén az MTA doktora cím megítélését javaslom.

Budapest, 2025. június 24.

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Wikonkál Norbert Miklós', written in a cursive style.

Dr. Wikonkál Norbert Miklós
egyetemi tanár
az MTA doktora