

Vélemény

Dr. Kahán Zsuzsa: Törekvések az emlőrák individuális és szelektív kezelésére című MTA doktori értekezéséről.

A bírálóat irányvonala

Az értekezés tézis formában 26 közlemény legfontosabb megállapításait mutatja be. A Szerző az emlőrák klinikai és preklinikai kutatásának széles területét érinti. A kézirat nyelvezete részben angol részben magyar, a szövegben hivatkozott dokumentációk számozása nem azonos a tézisben megjelent ábrák és táblázatok számozásával. A vizsgálatok tömör ismertetése nem ad lehetőséget az alkalmazott módszerek ismertetésére és az eredmények értékelésére. Ez az akadály azonban elhárítható az értekezést megalapozó 26 közlemény elemzésével, amelyeket a közelmúltban kaptam kézhez. A közlemények magasan minősített angol nyelvű folyóiratokban jelentek meg. Az opponensi vélemény a közleményekre épül így nem térek ki a tézis formájú értekezés nyelvezetére, amelynek észrevételezése a tudományos minősítési ügymenet korábbi szakaszának a feladata, így nagyobb figyelem fordítható az értekezés tartalmára. Az értekezés fontos klinikai onkológiai témakört tartalmaz, az emlőrák komplex kezelésének helyzetét. Az értekezés nemcsak a szerző tudományos munkájának értékelése során betekintést lehet kapni a hazai onkológiai betegellátás egy szegmenséről is. A klinikai onkológia eredményeinek a tudományos elemzésétől várhatjuk, hogy megismerjük azokat a tényezőket, amelyek magyarázatot adhatnak arra, hogy a mortalitás és az incidencia közötti arány miért olyan kedvezőtlen hazánkban. A WHO adatai szerint Magyarországon a rák incidencia 14 %-kal míg a mortalitás 44 %-kal haladja meg az európai átlagot. (Sándor és Ádány 2011) Ez a felmérés fokozott figyelmet irányít a daganatos megbetegedések ellátásával foglalkozó tanulmányokra. Dr. Kahán Zsuzsa értekezése a korai, invazív emlőrák diagnosztikai és terápiás feladatainak széles spektrumában szerzett két évtizedes tapasztalatait mutatja be a tézisben..

1.) Az emlőrák korai felismerése és jellemzése

A mammográfia bevezetése mérföldkő az emlőrák sikeres terápiájához vezető úton, mivel a 10 mm-nél kisebb tumorok felismerése és azonnali eltávolítása irodalmi adatok szerint a betegek 90%-ában átlag 20 éves túlélést eredményez. (Zunzunegui et al. 2003). A mammográfiás képek gondos megfigyelésekor összefüggést lehetett megállapítani a vonalas mikrokalcifikációs elváltozások és a kis tömegű, de agresszív, rövidebb túléléssel járó emlőrákok között (Tabár 2000). Ez a megállapítás elsőként igazolta, hogy a mammográfiás szűrő vizsgálat nemcsak diagnosztikai, hanem prognosztikai értékű vizsgálati módszert képvisel. Az értekezés szerzőjének érdeme a vonalas mikrokalcifikációs elváltozások jelentőségének bemutatása és annak prognosztikai jelentőségének megerősítése, és kapcsolatának megállapítása a Her-2/neu expresszióval. Kérdéses azonban a vonalas mikrokalcifikáció megjelenésének gyakorisága az értekezésben bemutatott beteganyagon tekintettel arra, hogy Zunzunegui et al. 986 emlőrákos beteg között 15 esetben észlelték a

vonalas mikrokalcifikációt. Az eltérésnek lehetséges oka, hogy Zunzunegui munkacsoportja csak a 14 mm-nél kisebb tumorokat vette számba. Kérdés, hogy ez a módszer mennyiben alkalmas az agresszív típusú emlőrákok felismerésére már a szűrés idején. Továbbá nemzetközi összehasonlítást lehetne tenni az agresszív típusú emlőrákok gyakoriságára.

A hazai lakosság szűrési programja hatékonyságának igazolására Dr. Kahán Zsuzsa munkacsoportja összehasonlította 565 emlőrákos beteg kórlefolyását, akiknek daganatát a szűréskor fedezték fel azokkal a betegekkel, akiknek a mammográfiás vizsgálata már a klinikai tünetek megjelenésekor történt. Megállapították, hogy a terápia hatékonysága kedvezőbb, mind a terápiát követő betegségmentes időszak, mind a túlélési idő tekintetében azoknak a betegeknek az esetében, akiknek a daganatát a szűréskor ismerték fel. Feltűnőnek tartható azonban, hogy a lakossági szűréskor igen nagy számban, - nemzetközi átlag felett, - lehetett 10-15 mm-nél nagyobb és grade 3 minősítésű tumort felismerni. Kérdésem, hogyan lehet ezt magyarázni? További érdekességnek tartható az előző mammográfiás vizsgálatban negatív leletű betegekben a daganat felismerése, mégpedig előrehaladottabb stádiumban, mint a lakossági szűrés esetén. Kérdés, mennyi idő telt el a megelőző, negatív mammográfiás lelet óta? Amennyiben rövid idő telt volna el, akkor agresszív típusú lehetett a daganat?

Ez a vizsgálat magába foglalja az 565 emlőrákos beteg ER/PR és a Her-2/neu expresszió meghatározását is. A vizsgálati eredmény felkelti a bíráló kíváncsiságát, hogy mi akadályozta meg a szerzőt a nagy számú emlőrákos beteganyag szubtípusokba történő csoportosításában. (Ontilo 2009)

2.) Az onkofarmakonok hatékonyságának optimalizálása.

2.1. Sűrített dózisú adagolás

A citotoxikus onkofarmakonok hatékony és biztonságos adagolását szűk terápiás indexük megnehezíti. Miután a kombinált kezelések eredményessége nem mindig kielégítő az epithelialis tumorok esetében előbb az adagolás mértékének, majd ütemének módosításától vártak kedvezőbb tumorgátló hatást. A csontvelő károsodás kivédését szolgáló progenitorsejt transzplantáció, valamint a granulocita-kolónia stimuláló faktorok alkalmazása szabad utat nyitott a nagy dózisú citotoxikus kezelésre (Peters WP.1988). A szerény klinikai eredmények, a nagy adagok költsége és a csontvelőn kívüli toxicitás miatt az érdeklődés a kezelési ciklusok közötti idő lerövidítése (sűrített-adagolás) felé fordult. Felvetődött ugyanis, hogy a károsodott egészséges sejtpopuláció megújulása kevésbé igényel 3 hetet, mint amennyire szükséges a tumorsejtek repopulációjának megakadályozása a gyakoribb kezelésekkal. (Citron 2003) Megjegyzendő, hogy a kedvezőbb terápiás hatásban szerepet játszhat a sűrített-dózisú protokollban alkalmazott granulocita-kolónia stimuláló faktor indirekt tumor gátló hatása is. A sűrített dózisú adagolásnak két formája használatos a szekvenciális és a konkurens. Dr. Kahán Zsuzsa a sűrített-dózisú terápia mindkét formáját tanulmányozta és meghatározta a korai emlőrákos betegek tűrőképességét. A CECOG keretében végzett multicentrikus vizsgálatban ugyanazon a napon (konkurensen) alkalmazott fluorouracil (500 mg/m^2), cyclophosphamid (500 mg/m^2), mellett 75 vagy 90 mg/m^2 epirubicint két hetente adagoltak. A pegfilgrastim mindkét dózis szint mellett enyhe toxikus mellékhatást tett lehetővé. A szerzők dolgozatukban megemlítették, hogy a terápiás eredményekről későbbiekben beszámolnak, kérdésem ez az ígéret mennyiben teljesíthető? Az adriamycin, paclitaxel és cyclophosphamid

szekvenciális két hetenkénti adagolása szükségessé tette a granulocita-kolónia stimuláló faktor adagolását a 4 ciklus megvalósításához. Kérdés hogyan látja a szerző a sűrített-dózisú kezelés előnyét a hagyományos kezelési menetrenddel szemben. Továbbá a sűrített-dózisú protokollok tervezésekor mennyiben veszik számításba a gyógyszerek farmakológiai tulajdonságait, beleértve interakciójukat, valamint az adott tumor molekuláris sajátosságait? Ez utóbbi szempont jelentőségét igazolják azok a klinikai tanulmányok amelyek szerint az emlőrák egyes molekuláris altípusai eltérő gyógyszerekkel illetve azok adagolási módjával gátolhatók (R.Rouzier 2005,). Megállapították, hogy két terápiás protokoll közül az egyik a lúminális, míg a másik a bazális fenotípusú emlőrákos betegek túlélését képes jelentősen meghosszabbítani. (R.Diallo-Danebrick et al. 2007, Fountzilás 2012)

Dr. Kahán Zsuzsa és munkacsoportja a sűrített-dózisok (adriamycin → paclitaxel → cyclophosphamid) 2-2 hetenkénti adagolásával a legkedvezőbb terápiás hatást azoknál a betegeknél, észlelték, akiknek az emlőtumoraiban a vonalas mikrokalcifikációt ki lehetett mutatni. Ez a szerény betegszámú (55) vizsgálat arra utal hogy a vonalas mikrokalcifikáció kapcsolatba hozható az emlőrákok valamelyik rossz prognózisú altípusával. Ez a felvetés felhatalmazza a bírálót hogy megkérdezze az értekezés szerzőjét, hogy mi a felfogása az emlőrák altípusainak meghatározó szerepéről a tumor progresszióban és az onkofarmakonokkal szembeni válaszreakciójukban?

2.2.) Összefüggés a topoizomeráz-2 alfa expresszió és az az antraciklinek hatékonysága között

A malignus fenotípust kiváltó molekuláris mechanizmusok változékonysága még a szövettanilag azonos tumorok esetében is indokolja az onkofarmakonok molekuláris támadási pontjának kimutatását a kezelendő tumorban. Az emlőrák terápiájában kiemelten alkalmazott antraciklinek molekuláris célpontja a topoizomeráz-2 alfa expressziójának meghatározása ma már több klinikai laboratóriumban elvégezhető (Romero A. 2011- Fountzilás 2012). Az értekezés szerzője több hazai és külföldi intézet együttműködésével tanulmányozta a topoizomeráz genetikai és fehérje szintű expressziójának szerepét az emlőrák terápiájában. A topoizomeráz-2 alfa az emlőrákok mintegy felében volt kimutatható és figyelemreméltó, hogy a Ki-67 proliferációs faktorról pozitív, míg a hormon receptorokkal negatív összefüggést mutatott. Az antraciklin alapú terápia jelentősen gátolta a topoizomeráz 2-alfa pozitív tumorokat, amely értékes megfigyelés a hazai klinikai onkológia számára. Fontos megállapításuk, hogy a terápia abban az esetben volt a leghatásosabb amikor az emlőrák topoizomeráz-2-alfa pozitivitása mellett ösztadiol és progeszteron receptor negatív volt.

A topoizomeráz-2-alfa vizsgálatának bevezetése a hazai klinikai onkológiába igen kívánatos, remélhetőleg a munkacsoport az értekezésben bemutatott módszert rendszeresen tudja alkalmazni és több onkológiai osztály igényét ki tudná elégíteni. Javasolható a topoizomeráz vizsgálatának OEP támogatása. Kérdésem van-e szerzőnek tapasztalata a triple-negatív emlőrákok egyéb emlőrák szubtypusoktól eltérő, antraciklinekkel szembeni, fokozott válaszreakciójáról

3.) Peptid hormonok preklinikai vizsgálata.

A Szerző igen értékes preklinikai tanulmányokban mutatja be a Nobel díjas A.V. Schally munkacsoportjában előállított GHRH, somatostatin, bombesin és LHRH peptid analógok tumor növekedést gátló hatását in vitro és in vivo modell rendszerekben. A vizsgálatok tengelyében a növekedési hormon áll, amelyről nemrég kiderült, hogy az emlő daganatok kifejlődését elősegíti és a malignus sejtek gyógyszer- és radio rezisztenciájának

mechanizmusában vesz részt (Bougen 2012). Az értekezés fontos adatokat mutat be a növekedési hormon (GH) képzését elősegítő GHRH és gátlójának, a somatostatin receptoroknak az expressziójáról egyes endokrin tumorok klinikai mintáiban és kísérleti modelljeiben. A növekedési hormon szintézisében fontos szerepet játszó receptorok expressziójának és működésének a tanulmányozása megalapozta a GHRH és a somatostatin származékok vizsgálatát. A növekedési hormon szintézisének csökkentése mind a GHRH antagonistáktól, mind a somatostatin analógoktól jogosan várható volt. Ennek alapján tumorgátló hatásra lehetett számítani a GHRH antagonisták és a somatostatin analógok esetében a GH-t igénylő tumorokban.. Az emberi tumorsejtvonalakon in vitro szövettényészetben, valamint in vivo xenograft modellen nyert eredmények igazolták a feltevés helyességét. Kiemelten hatékonyak bizonyultak a peptid hormonok antraciklin származékai, mint két hatékony molekula konjugátuma (hibrid molekula). Ez utóbbiak sajátos hatásmechanizmusára utal az, hogy a hibrid molekula két összetevője (peptidhordozó, citotoxikus csoport) egyidejű adagoláskor. egymás hatását lerontja.

Nyilvánvaló az értekezésben bemutatott tanulmányok feladata a peptidhormon származékok tumornövekedést gátló hatásának megállapítása és nem hatásmechanizmusuk elemzése. Tekintettel arra, hogy az értekezés a molekuláris célpontra (targetre) irányuló hatásának minősíti a peptidhormon származékokat felvetődik a kérdés mennyiben támadási pontnak vagy közvetítőnek tartható-e a receptor. Ebben a vonatkozásban hasznos lenne tudni, hogy a GHRH antagonisták hatásának melyek a farmakobiokémiai feltételei pl. receptor jelenléte, hatástalan-e GHRH receptor hiányos sejten, endogén GHRH felfüggeszti-e az ún. antagonista hatást stb? A peptid-hormon származékok monotarget hatása jól jellemezhető lenne GH függő sejtvonalon, a jelentős tumorgátlás talán arra utal, hogy a malignus sejt és az egészséges sejt GH igénye vagy anyagcseréje eltérő lehet. Végezetül tájékoztatást kell kérni a GHRH antagonisták onkofarmakológiai fejlesztésének kilátásairól, mi az oka, hogy a már több, mint 10 éve ilyen mértékben hatékonyan megállapított molekula nem képezi a gyógyszerfejlesztés tárgyát ? .

Összefoglalás és javaslat

Dr. Kahán Zsuzsa tézis formájú doktori értekezésének értékelése az alábbiak szerint foglalható össze

Az értekezés alapját képező 26 közlemény tanúsítja Dr. Kahán Zsuzsa korszerű, magas színvonalú, több szakterületet átfogó, együttműködésre ösztönző tudományos tevékenységét. A bemutatott tudományos munkák magukba foglalják az invazív korai emlőrák ellátásának két fő területét a diagnosztikát és a terápiát. Nemzetközileg számon tartott szaktekintélyét igazolja az emlőrák legutóbbi kutatási eredményeit ismertető kézikönyv szerkesztése (Kahán Zs. and Tot T. Breast Cancer a Heterogenous Disease Entity. Springer Science and Business Media M.V.2011).

Tudományos munkája értékes eredményekkel gazdagítja a hazai illetve a nemzetközi klinikai és preklinikai onkológiát.

1. A hazai lakossági szűrés jelentőségéről újabb adatot szolgáltatott az emlőrák korai felismerésében. Összehasonlította az időben és a megkésve felismert emlőrákok klinikopatológiai jellemzőit.

2. Összefüggést állapított meg az emlőrák vonalas mikrokalcifikációs elváltozása és a tumor progressziója között.
3. A sűrített-dózisú citotoxikus terápia szekvenciális és konkurrens formájának új módozatát alakította ki.
4. Megállapította, hogy az antraciklin alapú citotoxikus terápia igen hatékony a topoizoméráz-2 alfa pozitív, de ösztradiol/progeszteron negatív emlőrákban .
5. Elsőként írta le a GHRH antagonistá , valamint a somatostatin származékú peptidek és azok antraciklin konjugátumainak tumornövekedést gátló hatását.

Mindezek felhatalmazást adnak javaslatot tenni Dr. Kahán Zsuzsa doktori értekezésének nyilvános vitájára és annak sikeres védeése esetén az MTA Doktori cím elnyerésére.

Budapest, 2012. szeptember 8.



Dr. Jeney András
az MTA Doktora

Irodalom

Bougen NM, Steiner M, Pertziger M, Banerjee A, Brunet-Dunand SE, Zhu T, Lobie PE, Perry JK. Autocrine human growth hormone promotes radioresistance in mammary and endometrial carcinoma cells. Endocr Relat Cancer. 2012 Jul 17.

Citron ML, Berry DA, Cirincione C, Hudis C, Winer EP, Gradishar WJ, Davidson NE, Martino S, Livingston R, Ingle JN, Perez EA, Carpenter J, Hurd D, Holland JF, Smith BL, Sartor Randomized trial of dose-dense versus conventionally scheduled and sequential versus concurrent combination chemotherapy as postoperative adjuvant treatment of node-positive primary breast cancer: first report of Intergroup Trial C9741/Cancer and Leukemia Group B Trial 9741. J Clin Oncol. 2003 Apr 15;21(8):1431-9..

Diallo-Danebrock R, Ting E, Gluz O, Herr A, Mohrmann S, Geddert H, Gabbert HE, Nitz U, Poremba C. Prognostic and predictive impact of protein expression profiling in high risk breast cancer patients treated with high-dose chemotherapy. Verh Dtsch Ges Pathol. 2007;91:187-96..

Fountzilas G, Valavanis C, Kotoula V, Eleftheraki AG, Kalogeras KT, Tzaida O, Batistatou A, Kronenwett R, Wirtz RM, Bobos M, Timotheadou E, Soupos N, Pentheroudakis G, Gogas H, Vlachodimitropoulos D, Polychronidou G, Aravantinos G, Koutras A, Christodoulou C, Pectasides D, Arapantoni P HER2 and TOP2A in high-risk early breast cancer patients treated with adjuvant epirubicin-based dose-dense sequential chemotherapy. *J Transl Med.* 2012 Jan 12;10:10.

Fountzilas G, Dafni U, Bobos M, Batistatou A, Kotoula V, Trihia H, Malamou-Mitsi V, Miliaras S, Chrisafi S, Papadopoulos S, Sotiropoulou M, Filippidis T, Gogas H, Koletsa T, Bafaloukos D, Televantou D, Kalogeras KT, Pectasides D, Skarlos DV, Koutras A, Dimopoulos MA. Differential response of immunohistochemically defined breast cancer subtypes to anthracycline-based adjuvant chemotherapy with or without paclitaxel. *PLoS One.* 2012;7(6):e37946.

Onitilo AA, Engel JM, Greenlee RT, Mukesh BN. Breast cancer subtypes based on ER/PR and Her2 expression: comparison of clinicopathologic features and survival. *Clin Med Res.* 2009 Jun;7(1-2):4-13.

Peters WP, Shpall EJ, Jones RB, Olsen GA, Bast RC, Gockerman JP, Moore JO. High-dose combination alkylating agents with bone marrow support as initial treatment for metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 1988;6(9):1368-76.

Rouzier R, Perou CM, Symmans WF, Ibrahim N, Cristofanilli M, Anderson K, Hess KR, Stec J, Ayers M, Wagner P, Morandi P, Fan C, Rabiul I, Ross JS, Hortobagyi GN, Pusztai L. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2005 Aug 15;11(16):5678-85.

Romero A, Martín M, Cheang MC, López García-Asenjo JA, Oliva B, He X, de la Hoya M, García Sáenz JÁ, Arroyo Fernández M, Díaz Rubio E, Perou CM, Caldés Llopis T. Assessment of Topoisomerase II α status in breast cancer by quantitative PCR, gene expression microarrays, immunohistochemistry, and fluorescence in situ hybridization. *Am J Pathol.* 2011;178(4):1453-60.

Sándor I. Ádány R. (2011) *Daganatepidemiológia.* In : *Onkológia* (szerkesztő Kásler Miklós) Medicina. Budapest.

Tabár L, Chen HH, Duffy SW, Yen MF, Chiang CF, Dean PB, Smith RA. A novel method for prediction of long-term outcome of women with T1a, T1b, and 10-14 mm invasive breast cancers: a prospective study. *Lancet.* 2000 Feb 5;355(9202):429-33. Erratum in: *Lancet* 2000 Apr 15;355(9212):1372.

Zunzunegui RG, Chung MA, Oruwari J, Golding D, Marchant DJ, Cady B. Casting-type calcifications with invasion and high-grade ductal carcinoma in situ: a more aggressive disease? *Arch Surg.* 2003 May;138(5):537-40.