

Opponensi vélemény

Dr. Kahán Zsuzsanna „Törekvések az emlőrák individuális és szelektív kezelésére” című tézisek alapján összeállított MTA doktori pályázatáról

A dolgozat 93 oldalon íródott és taglalása megfelel az előírásoknak, **Célkitűzések, Anyag és Módszer, Eredmények, Megbeszélés, Új eredmények** fejezetekben tárgyalja a szerző kutatásának témáját és módszerét, melyet egészít ki a disszertációt megalapozó közlemények, egyéb közlemények, idézhető absztraktok és könyvfejezetek jegyzéke.

A szerző témaválasztása több mint aktuális, hiszen a statisztikák kimutatása szerint a nők emlőrák okozta halálozása Magyarországon az 1990-es évek eleje óta sem csökkent a nemzetközi összehasonlításban, tehát van mit tenni és kutatni. (Ottó Sz., Kásler M., Magyar Onkológia 2005.)

Kahán doktornő helyesen tűzi ki célul az emlőrákokban is elfogadott individuális, szelektív kezelés igényét, a standardizált kezeléssel szemben, hangsúlyozva az egyénre szabott kezelés fontosságát, melyet Magyarországon mindenképpen úttörő gondolkodásnak kell tekintenünk. A nagy betegforgalom mellett/ ellenére kellő hangsúlyt fektetnek munkahelyén, Szegeden az Onkoterápiás Klinikán az egyénre szabott kemoterápiák és sugárkezelés alkalmazásában.

Formai kifogás kevés merülhet föl, az ábrákat és táblázatokat jól illesztette a szöveges környezetbe, talán kritizálható az angol ábra szöveg, ami nyilván a közleményekből lettek a munkába szerkesztve, talán a tézisek alapján beadott doktori munkában ez elfogadható. Ugyanakkor a magyaros, szinte hiba nélküli mondatok, benne az idegenszavak helyesírása is dicséretes, a bírálónak megkönnyíti munkáját a doktori munka értékelésében.

A munkáról alkotott írásos véleményemet mind a kísérletes vizsgálatok, mind a klinikai vizsgálatok leírásának és ebből levont eredményeinek bírálatában összefoglalóan szerkeszttem. Ez által az egyes témákban a módszertan, eredmények és abból levont következtetések és a klinikai gyakorlat egységesebb képben jelenik meg.

A doktori munkában Kahán doktornő az 1994-ben kandidátusi (Ph.D) munkájában megkezdett elméleti és klinikai kutatásait folytatja, melybe dicséretesen ötvözi a rangos külföldi intézetekben végzett kutatását, mindenekelőtt A. V. Schally Nóbeldíjas professzorral írt 6 db. elsőszersős cikke két éven belül figyelemre méltó, de a magyarországi társkutatókkal és egyéb külföldi szerzőkkel írt közös közleményei is igazolják, az emlőrák kutatásában és klinikumában rangot jelent vele közleményt írni. Kollegánő a célkitűzések megfogalmazásában is rávilágít kísérletes munkáinak újszerűségére, melyekre tudatosan építi a későbbi klinikai gyakorlatát, amit el tudott fogadtatni munkatársaival is. Ezt bizonyítja, hogy a közleményekben számos munkatársa társszerzőként szerepel.

Kísérletes vizsgálatok témában emlő, endometrium és ovariumrákot humán xenograftban donor állatban fenntartva és humán xenograftban daganatos sejtvonalban vizsgálva a biológiailag és immunológiailag aktív GHRH expresszióját vizsgálja munkatársaival. A módszer tudományos alapja vitathatatlan, hiszen szerzőtársai, mindenekelőtt Schally A.V. Nóbeldíjas kutató erre biztosíték, nem különben a témában magas impakt faktorú nemzetközi folyóiratokban megjelent közleményei. Talán idekívánkozik az opponens megjegyzése, szerencsés lenne magyar szakfolyóiratokban is kísérleteiről rövid összeállítást megjelentetni.

A GHRH antagonisták és Bombesin/Gastrin-Releasing Peptid (BN/GRP) antagonisták alkalmazásában ösztrogén független humán emlőrákok xenograftjában tumor gátlást idézett elő, mely BN/GRP adásával érdekes módon dózisfüggő. Hasonlóan előremutató Kahán doktornő azon kutatása és megfigyelése, ami a cytotoxikus somatostatin (SMS) és a Luteinizáló Hormon- Releasing Hormone (LHRH) analógokkal érdekes módon mindhárom vizsgált tumorban gátló hatást ért el. A vizsgált állatokon a fenti kezelésekkel (analógok, antagonisták) tumor mentességet lehetett elérni és különös, hogy leukopénia is kísérte a célzott kezelést. **Kérdezem, itt is lehetett dózis/hatás függőséget megállapítani?**

Klinikai vizsgálatok fejezetben együtt kerül ismertetésre a szekvenciális és kombinált „dose-dense” adjuváns antraciklin tartalmú kemoterápia, új prognosztikus és prediktív tényezőként a mammográfiás kép jelentősége, a tumor topoizomeráz-II alfa (TOP2A) vizsgálata és sugárkárosodás (radiogén tüdőkárosodás) kockázatának

kérdése, annak elkerülése, valamint a korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatásának kérdése. Mint a felsorolásból is kitűnik a témában egy a közös az emlőrák, de különböző vizsgálati és kezelési modalitásokat sűrít egy fejezetben Kahán doktornő. Talán nem ártott volna ezeket külön tárgyalni.

Kahán doktornő közleményei a szekvenciális és kombinált „dose-dense” adjuváns antraciklin kemoterápiával szerzett fázis II klinikai vizsgálatáról 2005, 2008 és 2010-ben jelentek meg rangos külföldi folyóiratokban, két ízben első, egy ízben utolsó szerzőként, több ízben munkatársaival, illetve a téma „nemzetközileg jegyzett” társszerzőivel. **Idekívánkozó kérdésem, folyamatban van- e a témában a fázis III vizsgálat?**

Ezen fejezeten belül kerül ismertetésre a mammográfiás kép prognosztikai- prediktív hasznossága. A klinikájukon emlőrák adjuváns kezelésében használt szempontokból (legalábbis a felsorolásból) hiányzik a sebészi szélre vonatkozó információ. Remek ötletnek tartom, hogy munkatársaival az ATC (adriamicin, paclitaxel, cyclophosphamid) kemoterápiában részesült betegek mammográfiás képét retrospektíve vizsgálták, mindenekelőtt a meszesedés morfológiáját (casting tipe calcification) ennek tumorra való kapcsolatát és a szűrés hatékonyságát is. Nyilván érdemes lenne ezt a munkát prospektív kutatásként is folytatni, amennyiben az eddig szerzett tapasztalataik a meszesedés morfológiáját illetően prognosztikai és/vagy prediktív jelentőséggel bírnak.

Kolleganő külön alfejezetben tárgyalja a tumor topoizomeráz-II alfa (TOP2A) státuszának vizsgálatát antraciklin bázisú kemoterápia hatékonyságának előrejelzésére. Említés történik, hogy T1-T3 daganatokban (nyirokcsomó státusztól függetlenül) epirubicin-docetaxel kemoterápiát 2x1000 mg/m² capecitabinnal egészítették ki 1.-14 napokon. Számomra ez „ túlkezelés”-nek tűnik mindenekelőtt idősebb betegekben! Amennyiben erre vonatkozóan idézhető szakirodalom is állna rendelkezésre, akkor is kétségeim vannak ennek hasznosságát illetően.

Érzésem szerint ez talán megfogalmazásból eredő félreértés!

Nagyon fontos az a Klinikájukon is folytatott gyakorlat, hogy IHC meghatározásokat neoadjuváns kemoterápiát megelőzően történt core biopsziából végezve a műtéti preparátum IHC vizsgálatával hasonlíttják össze. Közismert a kemoterápia hatására jelentkező tumor biológiai tulajdonságainak változása. **Kérdezem a Kolleganőt,**

vizsgálataik alapján, ER, PgR, HER2 és Ki-67, TOP2A IHC vizsgálatával erre vonatkozóan rendelkeznek e már tapasztalatokkal? Vizsgálataik is adalékot szolgáltatnak arra vonatkozóan, hogy az ER/PgR negatív tumorok fokozott antraciklin érzékenysége azok gyakoribb TOP2A pozitívításával függhet össze.

Kérdésem, mi ennek a magyarázata molekuláris szinten?

A radiogén sugárkárosodások megelőzését szolgáló klinikai vizsgálataink Magyarországon mondhatjuk egyedül álló. A doktori tézisek 22. oldalán Kahán doktornő említi, mint vizsgálatunk egyik összetevőjét, a dózis homogenitást és nem szól a komformitátsról, ami nyilván csak kimaradt a szövegből, de a gyakorlatukban bent van. Dicséretes módon a témában 2007-ben az Orvosi Hetilapban is jelent meg közleményük (szemben a kísérletes kutatásainak megállapításaival) és 2007, 2009 és 2011-ben tudományunk jelenleg legmagasabb reputációjával (impakt faktorral) bíró Int J Radiat Oncol Biol Phys-ben is. Mások megállapításaival (T.Herrmann) azonosulva vizsgálataink is bizonyítják az egyidejű Tamoxifen terápia radiogén tüdőfibrosis kialakulására gyakorolt rizikóját, míg az aromatáz gátlók és a Taxán-alapú kemoterápiákkal ilyen hatást nem tapasztaltak. A megavoltterápia újabb fejlesztéseivel (légzéskapuzás, intenzitás moduláció, intenzitásmodulált ívbesugárzás és/vagy integrált boost) az emlő és mellkasfal besugárzásában a homogenitás és komformitás gyakorlatilag megoldottnak tűnik. A Kolleganő munkahelyén ezek a technikák még nem állnak rendelkezésre, ezért is dicséretes, hogy a meglévőkkel igyekezett optimalizálni az emlőrák posztoperatív megavoltterápiáját. Magyarországon Kahán doktornő kezdeményezte a sugárkezelés szervi-szöveti károsodásának megelőzését szolgáló szakmai ajánlás összeállítását, mely a Magyar Sugárterápiás Társaság gondozásában 2007-ben jelent meg.

Kahán doktornő munkájában érdekes kérdést vet fel, vizsgál a **„Korai és előrehaladott emlőrákos betegek tájékoztatási és szerepvállalási preferenciája a terápia folyamán: az egyéni ellátás hatása”** című alfejezet. Egészségügyi alapismeretek, kulturáltsági fok döntően befolyásolja a betegek igényét az információra. Hogy ebben a döntési mechanizmusban a betegeknek milyen szerepet szánunk az ténylegesen egyéni megítélést kíván, ami nem nélkülözi az orvosi empátiát sem. Talán ezzel is érdemes lett volna foglalkozni, mint lényeges szemponttal a beteg orvos kapcsolatában, melyet nehéz vizsgálni, mint más egyéni adottságot.

A doktori tézisekben helyesen külön alfejezetekben foglalja össze Kahán kolleganő nemzetközi és hazai jelentőségű eredményeit, valamint azok gyakorlati alkalmazásához fűzhető megjegyzéseit. Ez a fejezet tulajdonképpen a munkájának sűrített összefoglalása kiváló és közérthető formában. Talán megjegyezhető, a hazai és nemzetközi jelentőségű eredményeit egy fejezetben szerencsésebb lett volna tárgyalni.

Megállapításainak helyességét nem megkérdőjelezve talán tanácsos lett volna a témákhoz egy-két „külső” szerzőt (közleményt) is mellékelni, így a bíráló könnyebb áttekintést kapna a tudományos eredmények és megállapítások megalapozottságáról, nem különben eredetiségéről is. Ugyanakkor előrebocsájtom, Kahán Kolleganő szakmai, emberi és etikai kvalitásait is ismerve, nyilván kétség sem fér ahhoz, hogy saját munkával és ebből levonható saját következtetésekről van szó. Ellenkező esetben a folyóiratok sem fogadták volna el közleményeit, több közleményét magam is olvastam.

Nem a doktori munka bírálatához tartozik, de dicséretes tény, hogy a Kolleganő egyéb daganat típusok vizsgálatában és kezelésében is publikációival bizonyította a jártasságát. Kahán doktornő kísérletes vizsgálatiból készült közleményei 2000.évben zárultak le. **Kérdezem, lát e lehetőséget a munka folytatására Magyarországon, milyen a közleményeinek idézettsége az utóbbi időben?**

Összességében megállapíthatom, a doktori tézisekben tárgyalt kísérletes és klinikai munka és annak eredményei nemzetközi viszonylatban is jónak tartható és ezeket Kahán doktornő magas impakt faktorú szaklapokban is publikálta, kandidátusi /Ph.D 1994-ben megszerzett tudományos fokozatát követően. A jelölt a hazai klinikai onkológia és radioterápia meghatározó egyénisége. A munkában az értékek fontosabbak, mint az opponens részéről megfogalmazott esetleges hiányosságok, ezért a dolgozatot nyilvános vita kitűzésére alkalmasnak tartom és elfogadását is javaslom.

Budapest, 2012. június 27.

Dr. Mayer Árpád
MTA doktora

