

Válasz Mayer Árpád professzor bírálatára

Mindenekelőtt nagyon köszönöm Mayer Árpád Professzor Úrnak, hogy doktori disszertációm bírálatát elvállalta, köszönöm rendkívül értékes és előremutató megjegyzéseit, kérdéseit. Nem utolsósorban hálás vagyok eredményeim méltatásáért és kedvező értékeléséért.

Professzor Úr az állatkísérletes eredményeket illetően kérdezi, dózis-hatás függőséget tapasztaltunk-e a citotoxikus LHRH és SMS analógokkal. A disszertációban szereplő kísérletekben a citotoxikus analógok effektivitását és toxicitását 250 nmol/kg equimolaris dózisokat alkalmazva vizsgáltuk különféle humán emlőrák modellekben. A vivő molekulához kötött, célzott citosztatikus terápia (peptid hormon analóg és citosztatikum konjugátum) dózisát mindenekelőtt a vivő molekulához nem kötött szabad citosztatikum AN-201 maximális tolerálható dózisa határozta meg. Az equimolaris dózisú AN-201 valóban toxikus voltát saját eredményeink is alátámasztották, melyet az állatok általánosan észlelt vérkép romlása, >10%-os súlyvesztése, májkárosodása és >10%-os elhullása egyaránt igazolt. Megelőző kísérletekben az AN-238 a 150-300 nmol/kg dózistartományban dózis függő módon gátolta MXT egér emlőrák és Dunning AT-1 androgén-független prosztaták növekedését. Míg az egér modellben a 300 nmol/kg dózis bizonyult a maximális tolerálható dózissal, a prosztaták modellben a vizsgált dózisok nem voltak toxikusak. Az AN-207 esetében a maximális tolerált dózis patkányban 150 nmol/kg volt. A konjugátatlan AN-201 patkány prosztaták modellben a jóval alacsonyabb 110-125 nmol/kg, Sprague-Dawley patkányban 75 nmol/kg dózisban is rendkívül toxikus volt. Az AN-201 maximális tolerálható dózisát humán MDA-MB-231 ösztrogén-független emlőrák modellben 250 nmol/kg-nak találtuk, így ehhez igazítottuk további vizsgálatainkat (Nagy A. et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1998; 95:1794-99; Koppan M. et al. Cancer Res, 1998; 58:4132-7; Kovacs M. et al. Proc Natl Acad Sci USA 1997; 94:1420-5).

Opponens Úr következő kérdése, az adjuváns „dose-dense” kemoterápiás vizsgálatokat illeti, folyamatban van-e a témában fázis III vizsgálat. Sajnos a magunk részéről ilyenről nem tudok beszámolni. Ami a publikált eredményeket illeti, Citron 2005 beteg vizsgálata alapján igazolta fázis III vizsgálatban, hogy az adjuváns dózis-denz doxorubicin-paclitaxel-cyclophosphamide kemoterápia mind a betegségmentes túlélést, mind a teljes túlélést szignifikánsan javítja a hagyományos dozírozáshoz képest, függetlenül, hogy kombinált vagy szekvenciális elrendezésben adjuk (Citron M. et al. J Clin Oncol 2003; 21:1431-9). Venturini 1214 beteg dózis-denz *versus* konvencionális FEC-kezelt esetét összesítő analizisében nem talált különbséget a túlélésben (Venturini M. et al. J Natl Cancer Inst 2005; 97:1724-33). Egy másik törekvés, mely gyors eredmény leméréssel a betegség kimenetelre vonatkozóan is információt ad, a neoadjuváns kemoterápia. A PREPARE neoadjuváns vizsgálat (konvencionális 4xEpirubicin+4xCyclophosphamide → 4xPaclitaxel *versus* 4x ddEpirubicin → 4x ddPaclitaxel → 4xCMF), a patológiai komplett remissziók számának szignifikáns emelkedését igazolta a dózis-denz rezsím esetén (Untch M. et al. Ann Oncol 2011; 22:1999-2006).

Mayer Professzor joggal említi a mammográfiás kép mint prognosztikus és prediktív tényező vizsgálata során a rezekciós szélre vonatkozó adatok fontosságát. Ez az alapvető adat valóban hiányzik korai emlőrákos adatbázisunk mind első (Pálka I. et al. Pathol Oncol Res 2008; 14:161-7), mind az azóta megjelent második (Kelemen G. et al. Neoplasma 2012; 59:566-73) feldolgozásából, pedig a betegségmentes túlélés fontos prediktora. A megjegyzésen felbuzdulva a kérdést megvizsgáltuk prospektíve gyűjtött adatbázisunkon pótlólag, és azt találtuk, hogy 2004. januárjától napjainkig a klinikán emlőmegtartó műtét után vizsgált betegek közül 60 esetben volt a mammogramon látható casting meszesedés, míg ez az eltérés 1013 esetben hiányzott. A két csoportban a legszűkebb rezekciós szél átlagos vastagsága (\pm SE) $5,0\pm 0,5$ versus $6,0\pm 0,2$ mm volt ($p=0,158$). A vizsgálat szerint median 5 év utánkövetés után a betegségmentes túlélés nem különbözik a mammográfiás kép szerint, feltehetőleg a rendkívül kevés esemény miatt (Kelemen G. et al. Neoplasma 2012; 59:566-73). Az emlőrákos esetek tumor jellemzőit 2004. eleje óta prospektíve gyűjtjük, és az adatok között természetesen mind a mammográfiás megjelenés, mind a rezekciós szél szerepel.

Professzor Úr következő megjegyzése a neoadjuváns docetaxel-epirubicin kemoterápia capecitabine-nel történő kiegészítésére vonatkozik, mely különösen idősebb betegekben „túlkezelés”-nek tűnik. Az emlőrák neoadjuváns kemoterápiájának klinikánkon történő bevezetésekor viszonylag kevés adat állt rendelkezésre az optimális kemoterápiás kombináció megválasztását illetően. A szórványos irodalmi hivatkozások közül rendkívül impresszionáló volt Wenzel és munkatársai előbb absztrakt formátumban, majd közleményként megjelent sikeresnek talált módszere docetaxel, epirubicin és capecitabine kombinált neoadjuváns alkalmazásával (Wenzel C. et al. Anticancer Drugs 2005;16:441-5). Magunk is igen kedvező tapasztalatokat szereztünk a szupportációt igénylő eljárással mind az effektivitás mind a toxicitás szempontjából. Ugyan nem találtunk különbséget a docetaxel-epirubicin kettős és a docetaxel-epirubicin-capecitabine hármas kombináció között a patológiai komplett regresszió arányt tekintve, ám az értékelést nehezíti a viszonylag kis betegszám. von Minckwitz 2011-ben megjelent, a német emlőrák munkacsoportok által közölt 7 neoadjuváns kemoterápiás vizsgálat 3342 esetének metaanalízise alapján azt találta, a capecitabine taxán-antraciklin alapú kemoterápiához történő hozzáadása szignifikánsan emeli a betegség kimenetelére utaló, a kezelés végpontjaként számon tartott patológiai komplett regresszió esélyét (Untch M. et al. J Natl Cancer Inst Monographs 2011; 43:138-41).

A Bíráló következő igen izgalmas felvetése, a (neoadjuváns) szisztémás kezelés hatására megváltoznak-e a tumor biológiai tulajdonságai, illetve az immunhisztokémiai markerek. A betegeinknél immunhisztokémiai módszerrel rutinszerűen vizsgált ER, PR, HER2, Ki67 és TOP2A status változását neoadjuváns kemoterápiával vagy hormonterápiával kezelt betegeinknél vizsgálva azt találtuk, hogy míg az ER, PR, HER2 status nem változik, a kezelésre kedvező választ mutató tumorok esetében a két proliferációs marker, a Ki67 és a TOP2A expressziója szignifikánsan csökken (Nikolényi A. et al. 2011; Oncol 2011; 80:269-77; Rusz O., közlés alatt). Ez utóbbi eredmények összhangban állnak a nemzetközi tapasztalatokkal (Dowsett M. et al. 2011; J Natl Cancer Inst 103: 1656-64).

Professzor Úr kérdezi, mi lehet a molekuláris mechanizmusa az ER/PR negatív tumorok gyakoribb TOP2A pozitivitásának és antraciklin érzékenységének. Plauzibilis magyarázat lehet, hogy az ER/PR negatív tumorok általában magas proliferációs aktivitású (triple negatív vagy HER2 pozitív) daganatok, melyet a magas grade és a proliferációs markerek (Ki67, TOP2A) fokozott expressziója is jelez. A TOP2A enzim a sejtosztódáshoz szükséges DNS

replikációhoz nélkülözhetetlen, gátlása tumorgátlást okoz. Így a gyors proliferációjú emlőrákok (az ER/PR negatív tumorok legtöbbször) gyakran topoizomeráz enzim-függő daganatok, vagyis érzékenyek a topoizomeráz II-t inaktiváló antraciklin terápiára.

Mayer professzor úr kérdezi, van-e lehetőség Magyarországon a kísérletes vizsgálatok folytatására. Schally professzorral hazatérésemkor, 1998-ban nem szakadt meg a kapcsolat, bár újabb tanulmányútra szóló meghívásának nem tudtam eleget tenni. Közös publikáció azonban azóta is megjelent (Kahán Z. et al. Elevated levels of circulating insulin-like growth factor-I, IGF-binding globulin-3 and testosterone predict hormone-dependent breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. Int J Oncol 2006; 29:193-200). Jelenleg több szegedi kollégám részvételével kutatási együttműködés keretében a Schally Intézetben szintetizált GHRH agonista analógokat sugárbiológiai vizsgálatokban teszteljük. Emellett humán emlőrák minták GHRH/SV1 receptor expresszióját a terápia individualizálását szolgáló potenciális új tumorjellemzőként tanulmányozzuk immunhisztokémiai módszerrel. Professzor Úr kérdésére válaszolva, hogy milyen a kísérletes közlemények idézettsége, táblázatot készítettem. Ebből kitűnik, hogy az elmúlt 10 évben évi 56-ról (2001) fokozatosan évi 7-re (2011) csökkent az 1998-2000-ben publikált 8 kísérletes közlemény idézettsége.

Év	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
Összes idézés száma	28	56	45	35	26	46	34	28	46	40	38	26
8 kísérletes közlemény idézettsége	27	56	45	34	22	41	19	17	21	19	11	7

Formai megjegyzések: Professzor Úr kritizálja, hogy a tézisekben szereplő ábrák és táblázatok magyarázata angol nyelvű. Az ábrákat és táblázatokat valóban az eredeti közleményekből emeltem ki a szövegmagyarázattal együtt, mellyel célt az volt, hogy autentikus, és a feliratozás angol nyelvűsége miatt jól követhető illusztrálási megoldást találjak. Utólag belátom, az olvashatóság nem kifogástalan, helyesebb lett volna külön ábraalírást alkalmazni.

Mayer Professzor Úr helyesebbnek látta volna, ha a nemzetközi és hazai eredményeket egy fejezetben taglalom. Az alkalmazott felosztást azért választottam, hogy a nemzetközi relációban nem értelmezhető újdonság értékű eredményeket (a konformális sugárterápia magyarországi bevezetése, és a magyarországi emlőszűrés eredményeinek első analízise) megkülönböztethessem a nemzetközileg is újdonságértékű eredményektől.

Végül, még egyszer nagyon köszönöm, hogy Mayer professzor úr elvállalta disszertációm bírálatát, és támogatja elfogadását.

Szeged, 2012. október 28.



Dr. Kahán Zsuzsanna