

Prediktív és prognosztikus faktorok szolid tumorokban – a patológiai
válasz előrejelzése rutin diagnosztikával és a komplett remisszió
prognosztikai jelentősége a túlélés szempontjából

Doktori értekezés

dr. Szentmártoni Gyöngyvér

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dank Magdolna, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Hivatalos bírálók: Dr. Hadjiev Janaki Stanislavov, Ph.D., egyetemi docens

Dr. Horváth Anna, Ph.D., egyetemi tanársegéd

Szigorlati bizottság elnöke: Dr. Sréter Lídia, Ph.D., egyetemi tanár

Szigorlati bizottság tagjai: Dr. Nagy Zsuzsanna Ph.D., osztályvezető főorvos

Dr. Szíjártó Attila, Ph.D., habilitált egyetemi docens

Budapest

2017

TARTALOMJEGYZÉK

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE	5
1.BEVEZETÉS.....	8
<u>1.1.Az emlődaganatok, általános áttekintés.....</u>	<u>9</u>
1.1.1. Klinikai jellemzők, TNM beosztás.....	10
1.1.2. Szöveti típusok.....	12
1.1.3. Az emlődaganatok immunfenotípusa, molekuláris szubtypusai.....	13
1.1.3.1 Hormon receptorok.....	13
1.1.3.2 A Her2 receptor.....	14
1.1.3.3 Ki-67 és proliferáció.....	16
1.1.3.4. Molekuláris altípusok.....	17
1.1.4 Az emlőtumorok kezelése.....	19
<u>1.2. Az emlőtumorok primer szisztémás kezelése.....</u>	<u>20</u>
1.2.1. A PST története, kialakulása.....	20
1.2.2. A patológiai komplett remisszió.....	21
1.2.3. Válaszmérő score rendszerek-patológia.....	24
1.2.4. Az emlődaganatok képalkotó diagnosztikája és a fizikális vizsgálat.....	26
1.2.4.1. Fizikális vizsgálat.....	26
1.2.4.2. Röntgen mammográfia.....	26
1.2.4.3. Emlő ultrahang diagnosztika.....	27
1.2.4.4. Emlő-MRI.....	27
1.2.4.5. FDG-PET/CT vizsgálatok	28
1.2.5. A terápiás válasz mérésére alkalmazható képalkotó score rendszerek: WHO, RECIST, PERCIST.....	29

1.2.6. Lokoregionális kontroll PST -t követően.....	31
1.2.7. A műtétet követő hisztológia.....	31
2.CÉLKITŰZÉSEK.....	33
3.MÓDSZEREK.....	34
3.1.Beteg beválasztás.....	34
3.2.Hisztopatológiai analízis.....	35
3.3.FV és UH	36
3.4.Statisztikai elemzés.....	36
4.EREDMÉNYEK.....	38
4.1.A fizikális vizsgálat és ultrahang szerepe a patológiai válasz előrejelzésében emlőtumor típusának szempontjából heterogén betegcsoportnál.....	38
4.2. Molekuláris szubtypusok primer szisztémás kezelése, a patológiai komplett remisszió és túlélés összefüggése.....	41
4.3. A pCR aránya a Her2 overexpresszáló emlőrákban, primer szisztémás kezelés biológiai terápiával és anélkül.....	44
4.4. A FV és UH pontosságának vizsgálata a pCR predikciójában HER2 pozitív emlőtumoros betegeknél a biológiai terápia bevezetése után	46
5.MEGBESZÉLÉS.....	49
5.1.A fizikális vizsgálat és ultrahang szerepe a patológiai válasz előrejelzésében emlőtumor típusának szempontjából heterogén betegcsoportnál.....	49
5.2. Molekuláris szubtypusok primer szisztémás kezelése, a patológiai komplett remisszió és túlélés összefüggése.....	50
5.3. A pCR aránya a Her2 overexpresszáló emlőrákban, primer szisztémás kezelés biológiai terápiával és anélkül.....	51
5.4. A FV és UH pontosságának vizsgálata a pCR predikciójában HER2 pozitív emlőtumoros betegeknél a biológiai terápia bevezetése után	53
6.KÖVETKEZTETÉSEK.....	55
7.ÖSSZEFOGLALÁS.....	57

8.SUMMARY.....	58
9.IRODALOMJEGYZÉK.....	59
10.SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE.....	72
11.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS.....	76

RÖVIDÍTÉSEK JEGYZÉKE

A szövegben ismétlődő rövidítések *ABC* sorrendben:

ABD: axilláris blokk disszekció

ADC: diffúziós koefficiens („apparent diffusion coefficient”)

AJCC: American Joint Committee on Cancer

ASCO/CAP: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists

ATM: ataxia teleangiectázia mutált (gén)

BCS: emlőmegtartó műtét - „breast conserving surgery”

BMI: Body Mass Index

BRCA: BReast CAncer-tumorszuppresszor gén

CEP17: 17-es kromoszóma centromerikus próba

CR: komplett remisszió

CT: komputer tomográfia

cTNM: klinikai TNM státus

DFS: disease free survival, betegségmentes túlélés

DNS: deoxiribonukleinsav

EGFR: epidermális növekedési faktor receptor

EORTC: European Organisation for Research and Treatment of Cancer

ER: ösztrogén receptor

EWBPSG: European Working Group In Breast Screening Pathology

FDA: U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration

FDG: ¹⁸F-fluorodeoxiglükóz

FDG-PET/CT: ¹⁸F-fluoro-deoxi-glükóz Pozitron Emissziós Tomográfia és Computer Tomográfia

FISH: fluoreszcens in situ hibridizáció

FNAB: vékonytű aspirációs biopszia

FV: fizikális vizsgálat

Her2: humán epidermális növekedési faktor receptor 2

HR: hormon receptor
IDC: invazív duktális carcinoma
IHC: immunhisztokémia
ILC: invazív lobuláris carcinoma
IQR: inter kvartilis tartomány
Ki-67 LI: Ki-67 labeling index- Ki-67 festődési index
LD: long diameter-leghosszabb átmérő
MAPK: mitogén-aktivált protein kináz
MIB-1: Ki67 antitest klón, proliferáció markere
MKI67: a Ki67 fehérjét kódoló gén
MRI: magnetic resonance imaging, mágneses rezonancia képalkotás
NNL: nagy nagyítású látótér
NOAH: NeOAdjuvant Herceptin trial, klinikai vizsgálat
NOS: not otherwise specified
NPV: negatív prediktív érték
NR: node response, nyirokcsomó a PST után
NS: nem szignifikáns
NSABP: The National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project
NST= NOS: nem speciális típus
non-pCR: patológiai komplett remisszió nem jött létre
OS: overall survival - teljes túlélés
pCR: patológiai komplett remisszió
PD: progresszív betegség
PERCIST: PET Response Criteria In Solid Tumors
PET: Pozitron Emissziós Tomográfia
PI3K: foszfatidil-inozitol-3-kináz
PR: progeszteron receptor
PR: partial remission- részleges tumorválasz
PST: primer szisztémás terápia /=NAC

PTEN: Phosphatase and TENsin homolog

pTNM: patológiai TNM státus

RECIST: Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

SD: stabil betegség

SD, a statisztikában: standard deviáció

SLNB: őrszem nyirokcsomó biopszia

SP6: antiKi67 antitest

SUV: Standardized Uptake Value

SUVmax: SUV maximális értéke

TIL: tumort infiltráló limfocita

TN: tripla negatív

TNM: tumor-nyirokcsomó-metasztázis

TP53: a p53 fehérjét kódoló gén

TR: tumor regresszió, PST után

UH: ultrahang

WHO: World Health Organization

ypTNM: PST utáni patológiai TNM

1.BEVEZETÉS

Az elmúlt két évtizedben a daganatok diagnosztikája és terápiája jelentősen fejlődött. Az emlődaganatokra ez különösen vonatkozik, a hagyományos diagnosztika és gyógyszeres ellátás mellett újabb és újabb módszereket kell elsajátítani a gyakorló orvosnak. Saját munkám során azt tapasztalom, hogy egyre többet tudunk meg az emlődaganatok biológiai viselkedéséről és az a cél, hogy ennek az ismeretnek a birtokában lehetőség szerint személyre szabott kezelést adjunk. Miközben alapvető a hagyományos patológiai és képalkotó diagnosztika, a korszerű eljárásokat is alkalmazzuk a lehetőségekhez mérten. A modern kemo- és endokrin terápiák mellett egyre bővül a célzott kezelések lehetősége is, amelyek egyénivé, személyre szabottá teszik a kezelést. Változik a kezelések sorrendje is, az onkoteam döntése alapján nem feltétlenül a sebészi ellátás az elsődleges, hiszen szisztémás betegség esetében az első kezelési lehetőség lehet akár gyógyszeres is. Ma már az ún. „precíziós” orvoslás korszakát éljük.

A primer szisztémás terápiában (PST) részesülő betegek száma egyre nőtt az utóbbi 10 évben. Korábban a gyulladással járó emlőrák és a lokálisan előrehaladott nem műthető emlőrák kezelésére korlátozódott az ún. PST, melynek elsődleges célja a betegség stabilizálása és egy esetleges operálhatóság elérése volt. Bevezetésével nagyobb lett az emlőmegtartó műtétek aránya. Napjainkban már a biológiai viselkedése alapján is kezdeményezünk primer szisztémás kezelést. Kemoterápia +/- biológiai terápia is alkalmazható primer szisztémás kezelésként. Endokrin terápiát PST részeként idősebb és rosszabb teljesítménystátusú betegnél vezetünk be.

PST-vel a lehető legjobb tumorválaszt szeretnénk elérni. Napjaiban vita van arról, hogy a patológiai komplett remisszió (pCR) elérése mennyire prediktora a jobb túlélésnek.

PST alatt monitorozni kell a terápiára adott tumorválaszt. A legjobb megoldás erre valószínűleg az ismételt core biopszia lenne, de ez több okból sem került be a mindennapi gyakorlatba. Fontos lenne meghatározni azt az emlődaganatos betegcsoportot, akik biztosan profitálnak a gyógyszeres előkezelésből. Prediktív és prognosztikus markerek pontosítása a patológiai vizsgálat és képalkotás terén munkacsoportunk egyik kutatási területe.

A klasszikus diagnosztikus képalkotás, a komplex emlődiagnosztika mellett modern eljárások is segítik a gyakorló orvost, mint például a mágneses rezonanciás képalkotás (MRI) és az F-fluoro-deoxi-glükóz Pozitron Emissziós Tomográfia és Computer Tomográfia (FDG-PET/CT), mint hibrid képalkotó modalitás. A hibrid módszerek a morfológiát és funkciót együttesen értékelik. A molekuláris patológiai lelet és a modern képalkotás eredményeinek együttes elemzése prediktív a kapott tumorválasz tekintetében. A mindennapi gyakorlatban szükség van egyszerűbb, nem költséges, akár többször ismételtető módszerekre, amelyek rutinszerűen végezhetők minden egyes kezelési ciklusban. Így támpontot kapunk ahhoz, hogyan döntsünk az adott pillanatban a kezelés folytatásáról, avagy szükség van-e terápiaváltásra. Mindezt szem előtt tartva célom annak felmérése volt, hogy klinikai körülmények között a gyakorlott szakember által végzett fizikális vizsgálat és UH megbízhatóan képes-e PST során a terápiás választ monitorozni. Vizsgáltuk, hogy a daganat biológiai viselkedésének ismerete és a terápiás válasz monitorozása megfelelően előre jelzi-e a patológiai választ. Noha sok esetben látható, hogy a patológiai komplett remisszió (pCR) elérése jó helyettesítő végpontja a hosszú távú kimenetelnek, ennek ellentmondó publikációk is megjelentek, és az is bizonyosnak látszik, hogy nem minden emlőrák szubtípusra alkalmazható ez az állítás. Ezért saját munkámban vizsgáltam a pCR és a túlélés közötti korrelációt is.

1.1. Az emlődaganatok, általános áttekintés

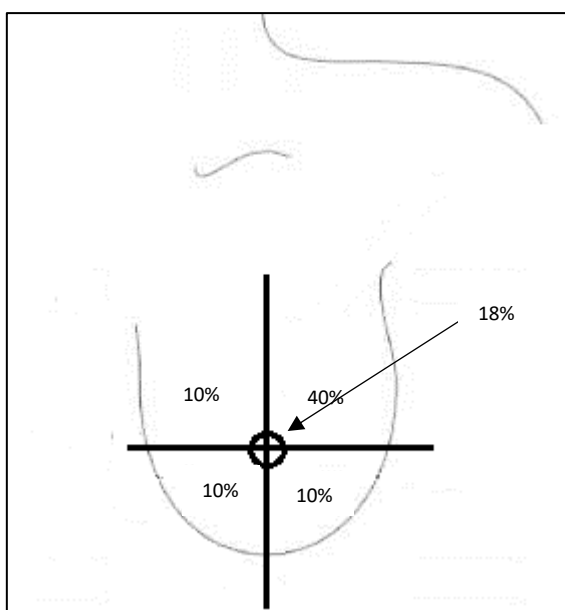
Az emlőrák nők körében a leggyakoribb malignus betegség, évente megközelítőleg 1 millió esetet diagnosztizálnak világszerte. A betegség incidenciája növekszik, de az utóbbi néhány évtizedben mortalitása csökken. Európában az emlőrák átlagos öt éves túlélése 81.8%, ez korai stádiumban felfedezett daganatok esetében akár magasabb is lehet [1]. Magyarországon az összes újonnan diagnosztizált rosszindulatú daganatos betegség több mint ötöde malignus emlődaganat (7781 fő 2013-ban). A daganatos mortalitás tekintetében a harmadik helyen áll (40,8 haláleset 100 000 lakosra), a tüdő és a kolorektális daganatok után [2].

A betegség kialakulásának legfontosabb kockázati tényezői a női nem (a férfi emlőrák aránya mintegy 1%), az előrehaladott életkor és a fokozott ösztrogénszinttel járó állapotok. Az orális fogamzásgátlók tekintetében fokozott kockázat nem igazolható. Hasonlóképpen nem jelentenek kockázatot a benignus emlőelváltozások. A magas BMI,

alkoholfogyasztás és dohányzás, valamint a pozitív családi anamnézis fokozott kockázatnak minősül. Az esetek kb. 5%-a vezethető vissza a szülőktől örökölt csírvonal mutációra, a familiáris emlőrákok feléért a BRCA1 és/vagy BRCA 2 mutációk felelősek. Ismertek még a TP53, PTEN, ATM génmutációk. Jelentős földrajzi eltérést is mutat az emlőrák előfordulása, a fejlett országokban gyakoribb az előfordulás [3-4].

1.1.1. Klinikai jellemzők, TNM beosztás

Klinikai vizsgálat során az emlőt négy kvadránsra és egy centrális régióra osztjuk (1. ábra).



1. ábra: az emlő kvadránsai és a daganat előfordulási aránya

Az emlőrák lehet egygócú és többgócú, a többgócú daganat előfordulhat egy kvadránsban, vagy elszórtan. A daganat ráterjedhet az emlő bőrére és a mellkasfalra. A bőr érintettségét jelzi a narancshéjtűnet, kifekélyesedés. A gyulladásos emlőrák, vagy mastitis carcinomatosa külön entitás, bőr infiltráció, erythema, ödéma jellemzi, a legagresszívabb daganatok közé sorolható, gyakran tripla negatív immunfenotípusú. Az emlőrák a nyirokutakon keresztül áttéteket adhat az axilláris, az arteria és vena mammaria interna menti, mediasztinális, infra- és szupraklavikuláris nyirokcsomókba [5-6].

A tumor kiterjedésének pontos meghatározása alapvető a terápiás terv felállításához, de fontos prognosztikai tényező is. A staging része az emlők komplex képalkotó vizsgálata és a távoli áttétek megállapítására szolgáló diagnosztikus vizsgálatok. A komplex emlődiagnosztika magába foglalja a fizikális vizsgálatot, mammográfiát és kiegészítő ultrahang vizsgálatot, ezzel a klinikai TNM-et határozzuk meg, míg a biopszia a malignitás egzakt bizonyítására szolgáló patológiai módszer. Az FNAB az az vékonytű biopszia és a szövétmintavételre alkalmas core biopszia egyaránt elterjedt, ez utóbbi információtartalma azonban nélkülözhetetlen primer szisztémás terápia tervezéséhez. Ma Magyarországon a rosszindulatú betegséget patológiai diagnosztikával kötelező alátámasztani. Klinikai kérdés esetén további kiegészítő vizsgálatok az emlő MRI és a távoli áttétek diagnosztikus vizsgálatai, a kontrasztanyag CT, PET/CT, csontizotóp vizsgálat. A stádium-meghatározás a 2009-es AJCC TNM rendszer alapján történik (1. táblázat). A 0 stádium in situ karcinómát jelöl, az IA és B, illetve IIA és IIB stádium korai invazív daganatot jelent, amely kizárólag az emlőt, illetve az axilláris régiót érinti. A IIIA, B és C stádium a lokoregionálisan előrehaladott, míg a IV stádium a metasztatikus emlődaganat [6].

A műtéti preparátum vizsgálata során kerül meghatározásra a patológiai stádium (pTNM), amely eltérhet a klinikaitól (cTNM), azt sok esetben kiegészíti, pontosítja.

A stádiumok önmagukban is prognosztikus értékűek, eltérő túlélési adatokkal jellemezhetők, amit azonban a terápia kedvezőbben befolyásolhat. Az I. stádiumban diagnosztizált betegek háromnegyede életben van 10 év után is, a II. stádiumban az 5 éves túlélés 50-60%, azonban a III. stádiumban mindössze 30-40% (az áttétes esetek vizsgálata nem része a dolgozatnak).

1. táblázat. A klinikai TNM klasszifikáció [6]. A T a primer tumor méretét, lokális kiterjedését, az N a regionális nyirokcsomó státuszt, az M a távoli áttétek jelenlétét mutatja.

T-stádium		N-stádium		M-stádium	
T0	tumor nem mutatható ki	N0	nincs regionális áttét		
Tis	karcinóma in situ	N1	mobilis ipsilaterális áttét		
T1	T1mi: ≤1 mm T1a: 1 < tumor ≤ 5 mm T1b: 5 < tumor ≤ 10 mm T1c: 10 < tumor ≤ 20 mm	N2	N2a: áttétek ipsilaterálisan, egymással/környezettel összekapaszkodnak N2b: klinikailag egyértelmű mamma interna áttétek axilláris áttétek nélkül	M0	nincs igazolt távoli áttét
T2	20 < tumor ≤ 50 mm	N3	N3a: infraklavikuláris áttét axilláris beszűrődéssel vagy anélkül, ipsilaterálisan N3b: klinikailag egyértelmű mamma interna áttét, klinikailag egyértelmű axilláris áttétekkel, ipsilaterálisan N3c: szupraklavikuláris áttét axilláris, mamma interna áttéttel vagy anélkül, ipsilaterálisan	M1	klinikailag/radiológiaiilag igazolt áttét
T3	50 mm ≤ tumor				
T4	bármely méret, ha: T4a: a daganat ráterjed a mellkasfalra T4b: narancshéjtünet/fekély/ oedemás bőr T4c: T4a és T4b együtt T4d: gyulladáisos				

1.1.2. Szöveti típusok

Az invazív emlőrákok több mint háromnegyede invazív duktális carcinoma, „not otherwise specified” (NOS) vagy „nem speciális típus” (NST). A „2012-es WHO beosztás ezt a daganattípust „invasive breast cancer NST” -ként nevezi meg. Ezeknek a szövettani megjelenése azonban korántsem homogén. Ritkábban fordul elő, az emlőkarcinómák kb. 10 %-ában lobuláris rák, amely jellemzően hormon receptor pozitív, a klasszikus típus mellett megjelenhet pleiomorph, pecsétgyűrűsejtes, apokrin stb. formákban is. Rossz prognózist jelent a mikropapilláris és a metaplasztikus tumortípus, valamint az igen agresszív mastitis carcinomatosa. Azonban kiemelendő a lobularis és „duktális” típusok esetében, hogy csak a morfológia alapján lényeges a különbség, a

prognózis és terápia szempontjából nincs nagy eltérés a kettő között azonos stádiumú tumorok esetében. Az egyéb szövettani típusok vagy szokatlan megjelenésű emlőrások ritkán fordulnak elő [7].

1.1.3. Az emlődaganatok immunfenotípusa, molekuláris szubtypusai

Az emlőrák heterogén betegség. A terápia döntést prediktív és prognosztikus markerek ismerete segítheti.

Az emlőtumorsejtek felszínén elhelyezkedő receptorok, mint a Her2 (EGFR2) sejtfelszíni tirozin-kináz receptor, valamint az ösztrogén és progeszteron receptorok tekinthetők prognosztikus markereknek, de ugyanakkor prediktív értékük is van, meghatározzák a kezelési tervet is.

Prognosztikus jelentőségű a *szövettani grade*, a daganatsejtek differenciáltsági foka. Az ún. Nottingham grade értékeli a daganat tubulusképzési hajlandóságát, a nukleáris pleomorfizmust (méret, alak, magvacskák száma, variabilitás), figyelembe veszi a mitózisok számát (mitózis-index), valamint a peritumorális nyirok- és érinvaziót. Ezek alapján 3 csoportba sorolja a tumorokat: a grade 1, azaz jól differenciált tumorok (3-5 pont), a grade 2 közepesen differenciált (6-7 pont) és a grade 3, azaz rosszul differenciált (8-9 pont) daganatok. A grade 3 invazív duktális emlődaganat kifejezetten rossz prognózisú [8].

1.1.3.1. Hormon receptorok

Az emlőmirigy ösztrogén és progeszteron hatása alatt fejlődik és működik. ER-t az emlődaganatok 60-75%-a expresszál, aktivációja pozitív hatással van az emlőduktuszok növekedésére. A plazma/szövet ösztrogénarány pre- és posztmenopauzában eltérő, posztmenopauzában a magas ösztrogén szint növeli az emlőrák rizikóját.

A progeszteron-receptor (PR) pozitívitas a daganatok 35%-ra jellemző. A PR expresszióját az ösztrogén szabályozza, a PR expressziója biomarkere az ER funkciójának és az endokrin érzékenységnek is. Alacsony PR expresszió esetén az ösztrogén-szignalizáció alternatív útvonalakon megy végbe, a gyakorlatban azt látjuk, hogy ezekben az esetekben az endokrin terápia kevésbé hatásos. Általánosan elfogadott, hogy ER pozitív emlőtumorokban a PR negativitas rosszabb prognózist jelent [9-10].

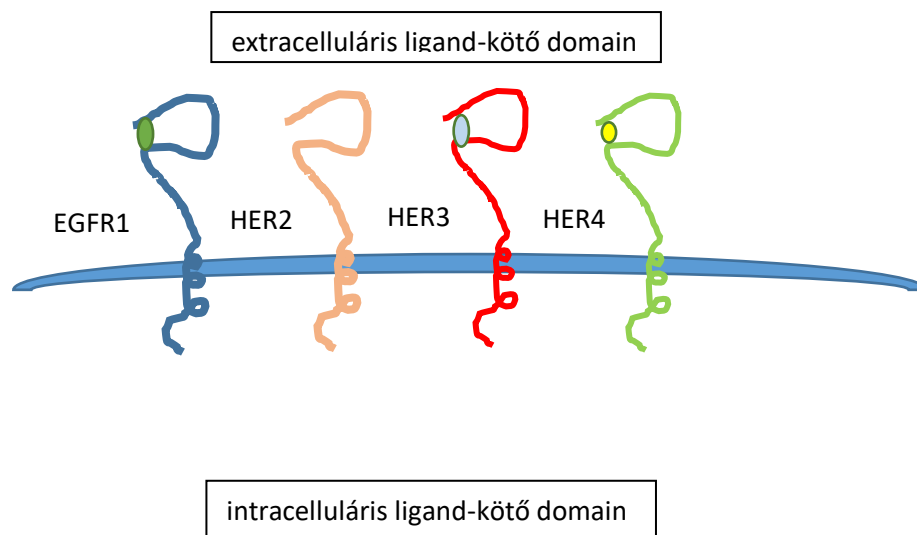
A szteroidreceptorok immunhisztokémiai módszerekkel történő meghatározása kötelező eleme a patológiai leletnek. A festődés mértékét az Allred-féle gyors pontszámmal értékeljük, ez egy szemikvantitativ gyorspontozású rendszer [12]. Endokrin terápias hatás 3 vagy nagyobb pontszám esetén várható (2. táblázat).

2. táblázat: Allred score rendszer [12]

Reakció átlagos intenzitása	Pont	Pozitív sejtmagok aránya	Pont
negatív	0	Nincs	0
enyhe	1	<1%	1
közepes	2	1-10%	2
erős	3	10-33%	3
		33-66%	4
		66%<	5

1.1.3.2. A Her2 receptor

A humán epidermális növekedési faktor receptor család (EGFR) 4 transzmembrán tirozin-kináz receptorból áll: a Her1 (epidermális növekedési faktor, EGFR1), a Her2, a Her3 és a Her4 receptor (2. ábra). A Her2-n kívül az összes receptor rendelkezik természetes liganddal. A szignalizáció során a Her receptorok homo- és heterodimereket képeznek. Gyakori a HER2:HER3 heterodimer, mely igen stabil és rosszabb prognózist jelent. A dimerizálódott receptorok intracelluláris doménje indítja be a szignalizációs kaszkádot, mely a foszfatidil-inozitol-3-kináz (PI3K) és mitogén-aktivált protein kináz (MAPK) útvonalon keresztül fokozza a sejtproliferációt és gátolja az apoptózist. A Her2 receptor az emlődaganatok 15-20%-ban overexpresszált, ezek a daganatok agresszívebbek, rosszabb a prognózisuk. A trastuzumab terápia megjelenéséig ezen emlődaganatos betegek halálozási rátája magasabb volt a Her2 negatív betegekéhez képest [13,15].



2. ábra: Az EGFR receptorcsalád

A Her2-ellenes terápia indításának feltétele az immunhisztokémiával igazolt Her2 pozitívitas. Célzott kezelés szempontjából pozitívnak tekinthetők a 3+ értékelésű esetek. Itt a terápia elkezdhető, de ha kétség merül fel az egyéb paraméterek kapcsán (alacsony grade, mucinózus típus stb.), akkor további vizsgálat kell, mint ahogyan a 2+ értékelésű esetekben is. A 0 és 1+ értékelésű esetek egyértelműen negatívnak tekintendők. A bizonytalan esetekben kiegészítő, fluoreszcens in situ hibridizációs (FISH) vizsgálat szükséges a HER2 pozitívitas, azaz a génamplifikáció verifikálására (3. táblázat). A FISH a leggyakrabban alkalmazott módszer, de ismert még a kromogén ISH, vagy a fém ezüst kiválásán alapuló silver ISH módszer is. Amennyiben a FISH vizsgálat pozitív eredményt ad, úgy a Her2 ellenes terápia megkezdhető [12,13,15,18]. A korai emlőrák kezelési algoritmusába beillesztett trastuzumab jelentős epidemiológiai javulást hozott.

3. táblázat. Her2 immunhisztokémiai vizsgálatok értékelése [18]

IHC	Definíció
Score 3+	Komplett, körkörös, erős membránfestődés a sejtek >10%-ában.
Score 2+	Gyenge vagy közepes intenzitású komplett membrán pozitivitás a tumorsejtek >10%-ában vagy erős, komplett membrán pozitivitás a tumorsejtek ≤10%-ában.
Score 1+	Inkomplett gyenge membránfestődés a tumorsejtek > 10%-ában.
Score 0	a tumorsejtek <10%-ában észlelt inkomplett membrán pozitivitás, vagy a festődés hiánya.
FISH eredmény	Kettős jelölésű próba (ajánlott)
Her2 pozitív	HER2/CEP17 arány ≥ 2.0 VAGY a sejtenkénti átlagos HER2 kópiaszám ≥ 6.0 A jelenlegi ajánlás szerint továbbá: Ha a sejtenkénti átlagos HER2 kópiaszám ≥ 6.0 de HER2/CEP17 arány < 2.0 . Ha Chr17 monoszómia mellett a HER2/CEP17 arány > 2.0 .
Her2 bizonytalan	HER2/CEP17 arány < 2.0 ÉS a sejtenkénti átlagos HER2 kópiaszám 4.0-6.0 VAGY 1.80-1.99 közötti HER2/CEP17 arány
Her2 negatív	HER2/CEP17 arány < 2.0 ÉS a sejtenkénti átlagos HER2 kópiaszám < 4.0
FISH eredmény	Egyszeres jelölésű próba
Her2 pozitív	Az átlagos HER2 kópiaszám ≥ 6.0 sejtenként
Her2 bizonytalan	Az átlagos HER2 kópiaszám ≥ 4.0 és < 6.0 sejtenként
Her2 negatív	Az átlagos HER2 kópiaszám < 4.0 sejtenként

1.1.3.3. Ki-67 és proliferáció

A sejtnövekedés, proliferáció és apoptózis zavarai és diszregulációja a daganatok megjelenéséhez vezethet [14]. A sejtciklus szabályozásában bekövetkező hibák, a növekedési faktor jelátviteli útvonalak serkentése az osztódást fokozza. A daganatban aktívan proliferáló sejtek aránya prognosztikus. A proliferáció megítélésére alkalmas a mitózis ráta és a mindennapi gyakorlat során a Ki-67 értékelése is. A Ki-67 az MKI67 gén terméke, funkciója még nem teljesen tisztázott. Nevét a kimutatásához használt monoklonális antitestről kapta. A Ki-67 osztódó sejtekben (a sejtciklus G₁, S, G₂, és M fázisaiban) fokozottan jelen van, a nyugvó sejtekben (G₀) nem kimutatható. [16]

A Ki-67 jelölése antitesttel történik (MIB-1, SP6). A metszet értékelése során 10 nagy nagyítású látótérben (NNL) összesen legalább 500, de inkább 1000 sejt festődését kell értékelni. Csak magi festődés tekintendő pozitívnak, az intenzitása nem releváns, a pozitívan festődő sejtek százalékos aránya számít az összes értékelt invazív sejthez képest. [17]

Jelenleg nincs egyértelműen, hosszú távon elfogadott nemzetközi ajánlás, emiatt ma Magyarországon javasolt az 5 %-os pontossággal történő becslés [18].

A magas Ki-67 rosszabb prognózist jelent, de ugyanakkor jelzi a jobb terápiás válasz lehetőségét is a lokálisan előrehaladott daganatok primer szisztémás kemoterápiája során [19-21]. Amiben azonban nincs konszenzus az a prognosztikus és prediktív vágópontok: leggyakrabban a 14% (prognosztikus) illetve 20% (prediktív) értékek használatosak. Intézetünkben végzett vizsgálatunk során azt találtuk, hogy a 20%-os érték jó cut-off lehet pCR és non-pCR elkülönítésben, a magasabb értékek rosszabb OS-al társultak. Önmagában, pusztán a Ki-67 LI nem alkalmas a neoadjuváns kezelés indikációjára [22]. De tendencia a magasabb vágópontok fele történő elmozdulás is. A köztes zónában bizonytalan a Ki67-jelölődési index értékelése [18,19,23,24].

A napi gyakorlatban a Ki67 értéke meghatározó az onkológus számára, a magas ki67 érték a kemoterápiára adott jobb választ jelentheti, de ezen betegek prognózisa még kezelés mellett is rosszabb.

1.1.3.4. Molekuláris altípusok

Az emlőtumorokat a fent említett prediktív és prognosztikus markerek alapján soroljuk különböző fenotípusokba. Első meghatározásként a napi rutinban ehhez elegendő az immunhisztokémiai vizsgálat. Vizsgálatunk idején az alábbi osztályozást használtuk (4. táblázat).

A legutóbbi, 2015-ös St. Gallen-i konszenzus konferencia ajánlása alapján módosult az immunhisztokémián alapuló beosztás, mely a terápiás besorolást segítené elő (5 táblázat) [25].

4. táblázat: az emlőrákok osztályozása a génexpressziós profil alapján

Génexpressziós profil	ER/PR	HER2	Kimenetel
Luminalis A	+	-	kedvező
Luminalis B	+	-	közepes
Luminalis B/Her2	+	+	közepes
„Her2-enriched”	-	+	rossz
Tripla negatív	-	-	rossz

5. táblázat: a terápiás besorolást segítő 2015-ös évi St. Gallen-i ajánlás [25]

Klinikai osztályozás	Tulajdonságok
Tripla negatív	ER-/PR-/Her2-
Hormonreceptor negatív, Her2 pozitív	ER-/PR-/Her2+
Hormonreceptor pozitív, Her2 pozitív	ER+/PR+/Her2+
Hormonreceptor pozitív, her2 negatív Luminális tumorok spektruma	ER+/PR+/Her2-
Erős Hormonreceptor pozitív, alacsony proliferáció, kis tumortömeg	Magas Q score, alacsony ki67 LI, pN0-pN1, pT1-pT2
Intermedier	
Alacsony hormonreceptor pozitivitás, fokozott proliferáció, nagy tumortömeg, Luminális B-szerű	Alacsony Q score, magas ki67 LI, pN2-től, pT3-tól, grade III, limfovaszkuláris invázió

A Luminalis A típusú betegség standard terápiája az endokrin kezelés. A HER-2 ellenes trastuzumab medikáció nagyon fontos eleme a HER-2 pozitív tumorok kombinált terápiájának. A tripla negatív emlőrákok leginkább kemoterápiás ellátást igényelnek, de a csoport igen heterogén, néhány esetben az obszerváció elegendő. A luminalis -B /Her2-negatív emlőtumorok átmeneti entitást képeznek, ahol minden beteg részesül endokrin terápiában, de sokan kemoterápiás kezeléssel is átesnek [23]. Ma már több genetikai teszt áll rendelkezésre annak megítélésére, hogy ki azok, akik számára előnnyel jár a

kemoterápia. Hazánkban az oncotype DX teszttel van a legtöbb tapasztalat, onkoteam döntés alapján finanszírozott formában is [26,27].

1.1.4. Az emlőtumorok kezelése

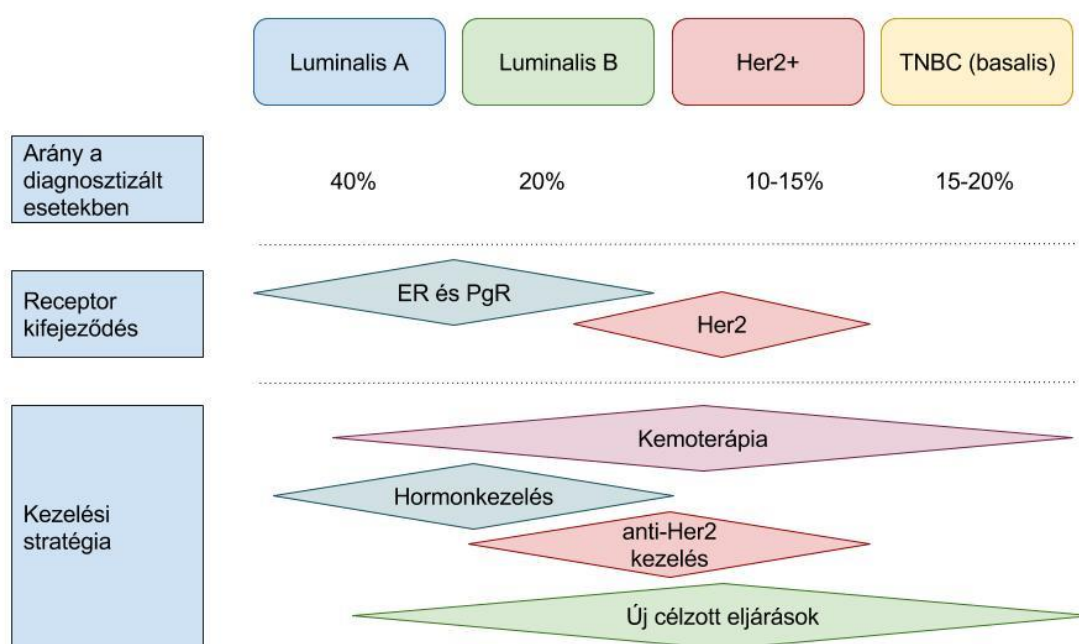
A daganatos betegségek kezelésében és különösen az emlőtumorok esetében általában 3 nagyobb modalitást különíthetünk el: a sebészi kezelés, sugárterápia, valamint gyógyszeres terápia, mely utóbbin belül beszélhetünk „hagyományos” citotoxikus és endokrin gyógyszerekről, valamint célzott/biológiai/immunológiai kezeléstről. Célzott kezelés a nagy hagyományokkal bíró és már évtizedek óta használt endokrin terápia és a korszerű Her2 ellenes monoklonális antitest, az érújdonképződést gátló monoklonális antitest, tirozin-kináz gátló stb. Az immunterápiák jelenleg klinikai vizsgálatok tárgyát képezik.

Kezdetben az emlőrákok egyedüli kezelését a radikális masztektómia jelentette, Halsted fejlesztette ki az emlő teljes egészének, a pectoralis izmoknak, a hónaljárok nagyszámú nyirokcsomóinak radikális eltávolításával járó műtétét, amely azon az elven alapult miszerint a korai emlőrák lokális betegség. Hosszú évtizedekig uralkodott ez a szemlélet és csak a jóval későbbi tanulmányok igazolták azt, hogy a kevésbé radikális műtéten és sugárterápián átesett betegek túlélése érdemben nem rosszabb [28]. Ma már elvárás az emlőmegtartó műtétek számának növelése, a jó kozmetikai eredmény, ez ma kevesebb szövődménnyel és kétségtelenül kisebb pszichés terheléssel jár. Fontos a betegpreferencia, a masztektómia eredményezte pszichés trauma elmaradása, azonban a primer szisztémás terápia hatására kialakult teljes klinikai komplett remisszió esetén sem adnak egyértelmű útmutatást az irányelvek a sebészi ellátásról. Paradigmaváltáson ment keresztül az axilláris nyirokcsomók sebészete, ma preferált az őrszem nyirokcsomók vizsgálata, ez dönti el a további axilláris disszekció szükségességét, aminek hosszútávon a kevesebb limfödémás szövődmény az eredménye. Ma már az ACOSOG Z0011 klinikai vizsgálat eredményei alapján a T1-2, cN0 betegség esetén az axilláris blokk disszekció még akkor is elhagyható, ha egy vagy két őrszem nyirokcsomó vizsgálata áttétet igazol [29].

Az adjuváns sugárterápia célja a sebészi beavatkozás után a lokoregionális kontroll.

Az adjuváns szisztémás kezelés a korai emlőrák műtétét követő gyógyszeres terápia, mely lehet endokrin-, kemoterápia+/- biológiai kezelés is (3.ábra). Célja az ún. mikrometasztázis eliminálása, amely miatt kezelés nélkül potenciálisan manifeszt metasztatikus betegség alakulhat ki.

Az emlőtumorerke kemoterápiájában bázisszerek: taxánok (paclitaxel, nab-paclitaxel, docetaxel), anthracycline-származékok, 5-fluorouracil, cyclophosphamid, platinaszármazékok. Az endokrin terápia hasonlóképpen nagy jelentőségű a hormonreceptor pozitív emlődaganatok ellátásában, azonban ennek ismertetése meghaladja ezen dolgozat terjedelmét. A célzott terápiák döntő részét teszi ki a Her2 ellenes terápia.



3.ábra: Az emlőtumorerke szisztémás kezelésének lehetőségei az immunfenotípus függvényében

1.2. Emlőtumorerke primer szisztémás kezelése

1.2.1. A PST története, kialakulása

A neoadjuváns, más néven primer szisztémás kemoterápia (PST) a műtét megelőző első szisztémás kezelés, melynek célja eredetileg a lokálisan kiterjedt, inoperábilis tumor reszekabilitásának elérése volt [30].

Ma már az adjuváns terápiát igénylő operábilis tumor esetében alkalmazható PST, különösen javasolt a cT2 és cN0 vagy cN1 státusz esetén, valamint a cT1-4 vagy cTx cN2 státusztól, célja az emlőmegtartó műtétek arányának növelése. A neoadjuváns terápia bizonyítottan ugyanolyan hatásos, mint az adjuvánsan alkalmazott terápia [30]. Korai emlőtumorokban is adunk PST-t, agresszív biológiai viselkedés esetén. A daganatok biológiai viselkedésének pontosabb megismerése szintén hozzájárult a PST elterjedéséhez. Az alábbi tapasztalatok indokolják a PST alkalmazását:

- növelheti az emlőmegtartó műtétek számát [32]
- patológiai remisszió elérésével tumorban és környező nyirokcsomókban a betegség alacsonyabb stádiumba jut (ún. down-staging) [31,32]
- in vivo információ nyerhető a daganatsejtek kemoterápiás szer iránti érzékenységről, avagy rezisztenciáról [31]
- a szisztémás terápia korán elkezdhető, hatékonysága/hatástalansága egy-két ciklus után lemérhető, szükség esetén a kezelés gyorsan módosítható

Több irodalmi adat arra utal, hogy a neoadjuváns terápia alkalmazása - különösen patológiai komplett remisszió (pCR) esetén - meghosszabbítja a tünetmentes periódust, de meghosszabbíthatja a teljes túlélést is. [33-35]. A patológiai komplett remisszió új gyógyszerek gyorsabb bevezetését teszi lehetővé, klinikai vizsgálatoknál lerövidül a törzskönyvezéshez vezető út [36].

1.2.2. A patológiai komplett remisszió (pCR)

pCR-ról beszélünk, ha primer szisztémás kezelés hatására az emlőben nem marad reziduális invazív karcinóma, és a nyirokcsomók is teljesen tumormentesekké válnak, in situ komponens jelenléte elfogadható.

A primer szisztémás terápiára adott válasz értékelése egyrészt klinikai: a műtét előtt fizikális és műszeres vizsgálatokkal megállapított stádium, illetve patológiai, ami a műtėti preparatum vizsgálata. Ez utóbbi korrelál legjobban a betegség kimenetelével. Neoadjuváns kemo- és biológiai terápia hatására létrejövő patológiai komplett remisszió prediktora lehet a jobb túlélésnek, amit neoadjuváns klinikai vizsgálatok igazoltak [37, 38].

A pCR és hosszú távú túlélés prognózisa közötti összefüggést elsőként a NSABP-18 és B-27 klinikai vizsgálatok eredményei alapján írták le, majd később több nagyobb vizsgálat és meta-analízis is igazolta [39,40]. Az eredmények hatására az FDA javasolta a pCR használatát, mint helyettesítő végpontot a hosszú távú kimenetel előre jelzésére. Így elsőként a pertuzumab – ami Her2 ellenes antitest - elsőként kapta meg gyorsított eljárással az FDA engedélyt [41]. Később hasonlóképpen járt el az EMA is a high risk korai emlőrákos betegek esetében elérhető magasabb pCR arány alapján [42].

Más klinikai vizsgálatok ugyanakkor nem tudtak hasonló eredményeket felmutatni, amelynek oka feltehetően az eltérő kezelési protokollokban, kemoterápiás kombinációkban keresendő [43].

2014-ben Berutti egy meta-analízist publikált, amely nem igazolta a pCR egyértelmű előnyét és alkalmazhatóságát helyettesítő végpontként a túlélési végpont helyett. Prospektíven beválasztott és elemzett 29 randomizált klinikai vizsgálatot, amelyek neoadjuváns kemo- és Her2 ellenes biológiai terápiát is tartalmazhattak. Feltétel volt, hogy publikált OS és pCR arányok is legyenek. Ez a meta-analízis nem tudta egyértelműen és szignifikánsan igazolni azt az állítást miszerint a pCR elérése helyettesítheti az olyan klinikai végpontokat, mint a DFS és OS. A szerzők szerint ennek oka feltehetően a nagyon heterogén betegcsoport lehet [44].

Az emlőtumorer immunfenotípusuk alapján több szubtípusba sorolhatók, ezek biológiai viselkedése eltérő. Tripla negatív emlőtumoros betegek prognózisa rosszabb, de egyes szerzők szerint ez a betegcsoport is megfelelő kezelés hatására komplett patológiai remissziót érhet el. Ezeknél a betegeknél kombinált kemoterápia hatására jelentős tumorregresszió jöhet létre, és jobbak a túlélési adatok is [45]. A NOAH vizsgálatban a trastuzumab hozzáadása kemoterápiához nagyobb pCR arányt eredményezett, mint a csak kemoterápiával kezelt betegeknél. Ebben a vizsgálatban túlélési előny mutatkozott a kombinált kezelés javára [40]. Ezek az adatok közvetve arra utalnak, hogy vannak olyan emlődaganat szubtípusok és olyan kezelések, amelyek esetében a nagyobb pCR arányok valóban jól előre jelzik a jobb DFS és OS eredményeket. A Berrutti által jegyzett meta-analízis a 29 vizsgálat elemzése során kiemelt néhány alcsoportot, ahol a pCR elérése egyértelműen összefüggött és jobban is korrelált a túlélési adatokkal, ilyen pl. a dózis / dózis intenzifikált kezelés a standard kezelésekkel szemben. Több publikációban is úgy értékelték, hogy a helyettesítő végpontok nagymértékben függenek a kezelések

típusától és dózisától is. Tripla negatív és Her2 pozitív emlődaganatoknál már korábban az adjuváns vizsgálatok során is részben igazolódott a dózisdenz kemoterápiák előnye [46,47]. A Luminalis A daganatoknál, ahol alacsony a proliferációs aktivitás, ritkán érnek el komplett remissziót, ezért ezeket nem is tartjuk alkalmasnak neoadjuváns kezelésre. Prognózisuk jobb és egyértelműen endokrin terápiát igényelnek [48]. A Luminalis B daganatok biológiai viselkedése már bizonytalanabb, itt nem kiszámítható a neoadjuváns kezelésre adott tumorválasz. A gyorsan osztódó és növekvő agresszív daganatok esetében a pCR meghatározza a jobb prognózisú csoportot [49]. A neoadjuváns trastuzumab tartalmú kezelések hatására sem mindig alakul ki szignifikáns patológiai válasz, a Luminalis B Her2 pozitív daganatok ritkábban jutnak el a komplett regresszióig, mint a tisztán Her2 pozitív, HR negatív tumorok, de összességében a NeoALTTO vizsgálat megerősítette, hogy a pCR jó helyettesítő végpont lehet itt is. Ebben a vizsgálatban 4 éves utánkövetéskor már 65 %-kal magasabb volt az OS és 62%-kal a DFS azon betegek csoportjában, akik elérték a patológiai komplett remissziót [50].

Szöveti típusokat tekintve a lobuláris emlődaganatok alig fognak reagálni preoperatív szisztémás kemoterápiára [56]. Balmativala és mtsai több centrumot is bevonó vizsgálatában azt találta, hogy lobuláris típus és a tumort infiltráló limfociták (TIL) hiánya jellemezte a non-responder tumorokat [57]. A TIL jelenléte jobb terápiás válaszra és jobb prognózisra utal a tripla negatív és Her2 pozitív daganatokban és prediktív a patológiai komplett remisszió tekintetében platina tartalmú PST esetén [58].

A fentiekben idézett vizsgálatokban az eltérő eredmények oka az lehet, hogy sokáig nem volt egységes a patológiai komplett remisszió definíciója. A patológusok eltérő módon értékelték a tumorban és a nyirokcsomóban a reziduális betegséget, az in situ komponens figyelembevétele nem volt mindenhol egységes. Jelenleg általánosan elfogadott és a kecskeméti Konszenzus Konferencián is javasolt a következő megközelítés: pCR akkor áll fenn, ha az emlőben nincsen reziduális invazív karcinóma, és a nyirokcsomók is teljesen tumormentesek. Az in situ komponens jelenléte elfogadható [18]. Az FDA ajánlása a pCR lehetséges 3 típusának definíciójára: (a) ypT0/Tis (a tumorban az invazív komponens teljes remissziója) (b) ypT0/Tis ypN0 (sem az emlőben sem az axillában nem maradt invazív tumor) (c) ypT0 ypN0 (invazív és in situ komponens sem maradhat az emlőben és axillában). A FDA számára releváns meta-analízisben (összesen 13000 beteg vizsgálata) a nyirokcsomó érintettséget szignifikánsan összefüggőnek találták a kiújulás

és mortalitás növekedésével, az in situ komponens jelenlétének nem volt prognosztikus értéke. Jelenleg ajánlott az ypT0/Tis ypN0 definíció használata [51].

1.2.3. Válaszmérő score rendszerek - patológia

A fentiek alapján is látható, hogy kezelést követően a regresszió mértékének pontos meghatározásán nagyon sok múlik. Ennek definiálására több értékelőrendszer is használatos. Céljuk az objektivizálás, hasonlóan a klinikai remisszió értékelésében használatos kritériumokhoz, emellett alkalmazásuk összehasonlíthatóságot biztosít klinikai vizsgálatok esetén is. Vizsgálataink idején a Chevallier és Sataloff (6.táblázat), valamint az EWGBSP Konszenzus ajánlásait (7.táblázat) alkalmazták a rutin diagnosztika részeként Magyarországon [52,53].

6. táblázat: Chevallier és Sataloff osztályozás a terápiás válasz mérésére PST kezelés után [52,53]

Chevallier		Sataloff			
I	nincs se makroszkópos, se mikroszkópos reziduális tumor a primer tumorban vagy az axillában	T-A	Komplett remisszó, de a DCIS illetve izolált tumorsejtek jelenléte megengedett	N-A	Terápiás hatások metasztázis jelenléte nélkül
II	DCIS, negatív nyirokcsomók mellett	T-B	>50%-os terápiás hatás	N-B	sem metasztázis sem terápiás hatás nincs
III	Invazív tumor strómális fibrózissal/szkerózissal	T-C	<50%-os terápiás hatás	N-C	terápiás hatás jelei metasztázis mellett
IV	Nincs vagy elenyésző tumorválasz	T-D	Hatástalan kezelés	N-D	metasztázis jelen van terápiás hatás nélkül

A két rendszer közel azonos prognosztikai értékűnek bizonyul a tumorregresszió meghatározásában [54]. A Chevallier I és II komplett remisszió kategóriák között csak a DCIS jelenléte vagy hiánya jelent különbséget [51]. Sataloff kategorizáció során a primer tumor (T) és a hónalji nyirokcsomók (N) regressziójának mértéke külön négy kategória mentén értékelendő. A Sataloff rendszerben a T-A kategória megengedően nyilatkozik a DCIS jelenlétéről (T-A=ypT0/Tis) [53].

Az EWGBSP Konszenzus a Pinder ajánlásokra alapuló osztályozási rendszer. Ebben a rendszerben is külön értékelendő a primer tumor és a nyirokcsomók regressziója. A több különböző választ mutató nyirokcsomó esetén mindig a rosszabb választ tükröző besorolás a megfelelő [54]. A jelenleg javasolt hazai beosztást a Kecskeméti Konszenzus Konferencián elhangzottak szerint a 7 táblázat foglalja össze [18].

7. táblázat. 2015-ös Kecskeméti Konszenzus Konferencia ajánlásai PST-t követő tumor és nyirokcsomóstátusz megítélésére [18]

Primer tumor (TR)		Nyirokcsomók (NR)	
1	Teljes patológiai remisszió 1a: nincs reziduális karcinóma 1b: nincs reziduális invazív karcinóma, van reziduális DCIS	1	nincs metasztázis, regresszió jelei sem láthatók
2	Részleges terápiás válasz 2a: minimális (<10%) reziduális invazív tumor 2b: egyértelmű terápiás válasz 10-50% közötti reziduális (invazív) tumorról 2c: egyértelmű terápiás válasz, >50% reziduális (invazív) daganat	2	nincs metasztázis, de regresszió jelei láthatók
		3	metasztázis regresszió jeleivel
3	Nincs regresszióra utaló jel	4	metasztázis regressziós jelek nélkül

1.2.4. Az emlődaganatok képalkotó diagnosztikája és a fizikális vizsgálat

1.2.4.1. Fizikális vizsgálat

Emlőrák diagnózisa során a fizikális vizsgálat a komplex emlővizsgálat része. Meghatározandó a tumor mérete, a tapintással észlelhető jellemzők és a környező nyirokrégiókat is vizsgálni kell. Vizuális inspekción informál az emlő kontúrjairól, a két oldal aszimmetriájáról. Látható a bőr elváltozás: pír, lividitás, exulceráció jelei, mastitis tünetei, az emlőbimbó elváltozása, színe, behúzódása, váladékozás jelei. Nagy regionális nyirokcsomók szintén észlelhetők vizuálisan is, az általuk okozott tünetek már szemmel láthatók, mint például a kar lymphoedemája, vagy a nyaki régió aszimmetriája. Fizikális vizsgálat során gyakorlott vizsgáló módszeresen áttapintva mindkét emlőt kitapint kisebb elváltozásokat is. Bármikor alkalmas a terápiás válasz megítélésére a betegellátás során. A PST alatt a klinikai válasz mérésére a ciklusonként és lehetőleg azonos személy által végzett fizikális vizsgálat könnyen kivitelezhető, de szubjektív módszer. Gyakorlott vizsgáló esetében a pontossága elfogadható, de önmagában nem elegendő a terápiás válasz mérésére. Hátránya, hogy csak bizonyos mérethatár feletti tumorok esetén ad mérhető adatot a tumorról és többgócú emlőtumor esetében is pontatlan [59]. Emlőrák diagnózisa során a fizikális vizsgálat mellett az emlőultrahang és mammográfia része a vizsgálatnak, esetenként kiegészíthető emlő MR vizsgálattal. A kezelést követő teljes test stagingben és a válaszmérésben a PET/CT kiemelkedő hatékonyságú, segíti a további terápiás lépések tervezését.

1.2.4.2. Röntgen mammográfia

A röntgen mammográfia nagy lineáris és kontrasztfelbontó képességű, lágy, kis fókuszú röntgensugárzást használó eljárás, lehetőség szerint digitális technika. A digitális technológia lehetővé teszi a képrögzítés, megjelenítés és a képtárolás folyamatának elkülönítését. ezáltal ezek külön is optimalizálhatók. Megkönnyíti a leletezést, csökken a sugárterhelés, a diagnosztikus pontosság pedig nő [60]. A mammográfias képalkotás során is kihívás lehet a tumorméret pontos meghatározása: például a denz, mirigyekben gazdag emlőben, ilyenkor alacsony a lézió-alapszövet kontraszt, valamint problémás lehet a pontos méret meghatározása gyulladással járó emlőtumorknál is [63]. A kalcifikáció különböző típusai jól elkülöníthetők, bár megtévesztő lehet a jó terápiás válasz esetén is perzisztáló, korábban kórjelző mikrokalcifikáció. A tumor nekrotikus reakciója során új

kalcifikációs mintázat is megjelenhet [61,62]. Egyes vizsgálók a fizikális vizsgálat, ultrahang, valamint mammográfias képalkotás eredményessége között nem találtak szignifikáns különbséget a pCR megállapításában [63]. Valójában a mammográfia az esetek többségében nem alkalmazható biztonsággal a PST hatásának mérésére, igazi előnye a szűrés és utánkövetés tekintetében van.

1.2.4.3. Emlő ultrahang diagnosztika

Az emlő ultrahang (UH) diagnosztika az első lépés a röntgen mammográfiával felfedezett emlőelváltozások kivizsgálásában, kiegészíti azt, a lokális stagingben kiemelkedő fontosságú. A szolid és cisztózus léziók elkülönítésében jó, denz emlő benignus és malignus elváltozásait is diagnosztizálhatja, illetve a vezérelt mintavételek elvégzésében első választandó modalitás. Gyakran elsőként alkalmazott fiatal betegek (30-35 év alatt), terhesség, szoptatás idején megjelenő panaszoknál. A legfőbb előnye, hogy lényegében nincs ellenjavallata és nemcsak az emlő, hanem a nyirokcsomórégiók és mellkasfal vizsgálatára is kiválóan alkalmas [59,60].

A válaszmérés során növeli a vizsgálat pontosságát és megbízhatóságát, ha ugyanazon betegnél a kezelés előtti és utáni mérést ugyanaz, az emlő képalkotásában jártas, gyakorlott vizsgáló végzi, ugyanazon a gépen. A szubjektív komponens ezáltal csökken. További korlátozó tényező lehet a tumorban a terápia hatására bekövetkező nekrotikus vagy fibrotikus elváltozás pontos megítélése, ezek hamisan a terápia rezisztencia látszatát kelthetik. Fals méretrögzítést eredményezhet a biopszia okozta hematoma, a tumor körüli ödéma. Az ödéma csökkenése pedig tévesen hibás tumorválaszt rögzítéséhez is vezethet [59]. Az UH szenzitivitása kisebb a 6 mm alatti, illetve multifokális elváltozások esetén. Jól alkalmazható a bőrt infiltráló tumorok utánkövetésére is [59,64]. A tapintható axilláris nyirokcsomók vizsgálatára kiválóan alkalmas, itt a szenzitivitása és a specificitása is magas [65]. A vizsgálatnak magas a negatív prediktív értéke a pCR tekintetében [59].

1.2.4.4. Emlő-MRI

Az emlő-MRI ma már elérhető modalitás, bár a vizsgálókapaacitás szűkössége alkalmazását korlátozza. Nem elsőként választandó eljárás emlőelváltozások diagnosztizálására. Legfontosabb indikációja a multiplex, több gócú emlőelváltozások

azonosítása mammográfia után, bilaterális, kiterjedt, mellkasfalat involváló tumorok stagingje, vagy a denz emlő kivizsgálása, okkult emlőtumor gyanúja. Alkalmos operált vagy rekonstruált, implantált emlők vizsgálatára. Általános szűrésre nem, de a fiatal, magas rizikójú (pl. BRCA1/2 klasszikus mutációt hordozók) nők szűrésére javasolt [59,60].

A terápiás válasz mérése során a lokoregionális restagingben is fontos szerepe lehet, a sebészi ellátás tervezésében bírhat jelentőséggel. A PST után szenzitivitása 63-89% között változik, a triplet diagnosztikánál pontosabb választ ad a klinikus és sebész kérdéseire [63,66]. Az MRI-vel megtalált és tisztázott multifokális elváltozások későbbi, ismételt, UH diagnosztikája már sokkal pontosabbá válik, az UH esetében így 73%-ról 84,5%-ra növeli a tumorválasz pontos értékelésének arányát [67]. Az emlő-MRI a betegek 20%-ban változtathatja a PST-t követő, konvencionális képalkotás alapján megválasztott sebészi beavatkozást, ez egy eléggé magas arány [68].

A korai válasz mérésében a speciális MRI szekvenciák segíthetnek. A korai tumorméret csökkenés vagy az egy-két ciklusú terápiát követő szintén korai vizsgálat során az abnormális kontraszthalmozás eltűnése jó prognózisra utalhat. MR-spektroszkópiával a PST során mért csökkenő vagy teljesen megszűnt kolin szint szintén jó prediktora a terápiás válasznak [59]. A diffúzió súlyozott képalkotás extracelluláris tér vízmolekuláinak diffúziója alapján, az ún. diffúziós koefficiens (ADC) mérésével képes a tumorszövet és az egészséges emlőszövet elkülönítésére. Az ADC értéke főleg tripla negatív tumorokban megbízható a terápia követése során [69,70].

1.2.4.5. FDG-PET/CT vizsgálatok

Az FDG-PET/CT vizsgálatok magas szenzitivitással és specificitással jelzik a malignus daganatokat. Az emlőtumorok és azon belül a magas proliferációjú daganatok alkalmasak a PET/CT vizsgálatra. Azonban a PET/CT az emlőtumor szűrésére jelenlegi formájában nem ajánlott. A nem tapintható, 1 cm alatti invazív és in situ malignomák detektálására nem használható. A low grade daganatok és a lobuláris karcinóma az FDG-t nem vagy alig halmozzák [71,72].

A primer emlődaganat lokális stagingjében a megbízhatósága függ a tumor méretétől, szövettanától és a grade-től. 1 cm alatti tumorok esetén a szenzitivitása csak 57%, az in

situ daganatoknál még kevesebb, 25%. Ezzel szemben az 1 cm-t meghaladó daganatoknál 91%-os [73]. Amennyiben alacsony, 2-2,5 SUV határértéket alkalmazunk, a benignus és malignus léziók 90%-os pontossággal különíthetők el egymástól. Jelenleg azonban például a multifokális emlőtumor esetében az emlő-MRI meghaladja az FDG-PET/CT szenzitivitását és pontosságát [74]. Az axilláris staging esetén a PET/CT szenzitivitása 50-79%, míg specificitása 89-96% [75]. Bár a vizsgálat pozitív prediktív értéke magas (~88%), mégis negatív PET/CT alapján az őrszem nyirokcsomó vizsgálat nem elhagyható [76].

A lokálisan előrehaladott daganatok (stádium II-III) regionális stagingjében és a távoli áttétek detektálásában az FDG-PET/CT szerepe nem vitatható. A konvencionális képalkotással szemben megbízhatóbb a nyirokcsomó metasztázist és távoli áttétek felderítésében [74,77]. FDG-PET/CT másik nagy előnye a teljes-test leképezés, birtokában több képalkotás is kiváltható a távoli áttétek keresése során.

Emlődaganatok PST kezelése során a stagingben betöltött szerepe mellett az FDG-PET/CT másik nagy jelentősége a terápiás válasz, főleg a korai válasz mérése. A gyógyszer indukálta morfológiai változásokat gyakran megelőzik a daganatban létrejövő metabolikus változások, melyek leképezésével korábban észleljük a tumor reakcióját a kezelésre. Azonban az FDG-PET/CT vizsgálat megfelelő időzítése a PST során még vitatott kérdés [78]. A hormonpozitív daganatok PET képalkotásra kevésbé alkalmasak. A Her2 pozitív daganatok trastuzumab terápiája során a FDG-PET/CT-t több munkacsoport alkalmasnak találta a korai válasz értékelésére, és igazolták prediktivitását a pCR-re [79].

1.2.5. A terápiás válasz mérésére alkalmazható képalkotó score rendszerek: WHO, RECIST, PERCIST

Világszerte a terápiás válasz objektivizálása és az egységes értékelés a megköveteli a mindenkor alkalmazható score rendszerek meglétét. A tumorválasz kvantitatív értékelése során az elsődleges cél a reprodukálhatóság, összehasonlíthatóság, pontosság és megbízhatóság. A tumorválasz értékelésére négy kategóriát használunk: komplett remisszió (CR), parciális remisszió (PR), stabil betegség (SD) és progresszió (PD).

A World Health Organization (WHO) kritériumrendszer volt az első objektív skála a daganatok terápiás válaszána értékelésére. Elsőként írta le a négy válaszkategoriát és definiálta a mérhető és nem mérhető léziókat. Az értékelés alapja két dimenzióban mért tumornagyság. A WHO kritériumok első megközelítésként jónak tarthatók, de mégsem minden betegségnél. A másik gyengébb megközelítése ennek a rendszernek az, hogy mérhető és nem mérhető léziókat csak felületesen határozta meg [80].

A következő, jobban kidolgozott rendszer az Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.0) volt [81], melynek továbbfejlesztett, RECIST 1.1 változatát használjuk ma a klinikai gyakorlatban [82]. Az egyik legfontosabb új megállapítása az, hogy a kontroll vizsgálatok során mindig azonos modalitást és azonos technikát kell alkalmazni.

A RECIST rendszerek az unidimenzionális mérést részesítik előnyben: a rendszer a primer lézió leghosszabb átmérőjét tekinti a válaszmérés alapjának. A nyirokcsomók esetén a rövidebb merőleges átmérő számít, ennek patológias mérethatára 10 mm és 15 mm felett tekinthető a nyirokcsomó céllézióknak. A RECIST 1.1. szerint maximális célléziók száma 5, szervenként 2, és jegyzi a nem mérhető léziókat is (pl. mastitis carcinomatosa, mellkasi folyadékgyülem, ascites stb.) [82].

Az új hatásmechanizmusú kezelések során a terápiás válasz pontos meghatározása nehéz. Az immunterápia és biológiai kezelések megváltoztatják az értékelést, kialakult a pszeudo-progresszió fogalma, ezt is figyelembe kell venni. Nagy igény van a módosított terápia és daganat specifikus RECIST kritériumokra is (immunterápiák, hepatocelluláris carcinoma stb.) [82].

A funkcionális képalkotásba a RECIST rendszer nem ültethető át, mivel pusztán a morfológia változása nem elegendő és tévedéshez vezethet, itt a morfológián túl értékelendő a tumorok viabilitása, azok metabolikus változásai. A RECIST kritériumok mintájára Wahl és munkacsoportja 2009-ben bemutatta a PERCIST 1.0 kritériumrendszert. A PERCIST rendszerben a mérhető léziók száma maximum 5, ahol a legaktívabb lézió FDG-felvétele mérendő vagy több cél-lézió esetén a legaktívabb léziók aktivitásának összegét hasonlítjuk össze, legalább 4 hét eltéréssel [83].

A fent említett válaszmérő rendszerek, kritériumok MR, CT, PET/CT esetén alkalmazhatóak és egyáltalán nem érvényesek a sokkal szubjektívebb és kevésbé jól reprodukálható mérésekre, mint amelyet az ultrahang és a fizikális vizsgálat ad.

1.2.6. Lokoregionális kontroll a primer szisztémás terápiát követően

A PST-t követően sebészeti ellátás szükséges a PFS és OS optimalizálásához. Klinikailag komplett regresszió esetén sem elhagyható, jelenleg a végső diagnózis csak a patológiai vizsgálat alapján mondható ki.

1990 előtt a masztektómia és ABD volt a standard és egyben legbiztonságosabbnak vélt eljárás az emlőtumrok ellátására során. A módosított radikális masztektómia (emlőbimbó-areola, emlő bőrének és a mirigyállománynak eltávolítása) jelenleg is gyakran előfordul, amennyiben emlőmegtartó műtét (BCS) nem végezhető. Az emlőmegtartó műtét kiegészítve sugárterápiával ekvivalens a masztektómiával mind a korai rekurrencia, mind az OS tekintetében [84-86].

Az emlőmegtartó műtét feltétele a korai, klinikailag I. vagy II. stádiumú daganat és a megfelelő tumor/emlőszövet arány. Többgócú daganat, a nagy tumor kis emlőben, a lokális recidíva korábbi BCS után, a gyulladósos emlőrák, valamint a kiegészítő irradiáció kontraindikálja az emlőmegtartó műtétet. Relatív kontraindikáció a lokálisan előrehaladott betegség, de PST segítségével a BCS feltételei akár meg is teremthetők. Pozitív sebési szél esetén reexcízió, többszörös pozitivitás esetén masztektómia végzése ajánlott. A legjobb kozmetikai végeredmény elérése érdekében plasztikai sebészeti korrekció együlésben és halasztottan is végezhető, ennek eldöntésében szerepet játszik az onkológusi vélemény, a további kezelések tervezése, típusa és a betegpreferencia is. A hónalji nyirokcsomó régió sebészete még vitatott kérdés a PST után, mivel kezelés hatására regrediáló nyirokcsomó lehet fals negatív és romlik az őrszem nyirokcsomó feltalálási aránya is. Emiatt alternatíva lehet PST előtt az axilla műtete, illetve több őrszemnyirokcsomó eltávolítása PST után [29].

Posztoperatív irradiáció emlőmegtartó műtét után mindig szükséges.

1.2.7. A műtétet követő hisztológia

A patológiai leletben a szabad sebési szél megítélése mellett a klinikus számára legfontosabb a terápiás válasz értékelése, a pontos pTNM státus. A specimen részletes patológiai feldolgozása során mind a primer tumor mind az eltávolított axilláris nyirokcsomók esetében a tumor regresszió mértéke megadandó. Hasonlóan a klinikai válaszhoz a patológiai remissziót is négy kategóriába sorolhatjuk: komplett patológiai

remisszió (pCR), parciális remisszió, stabil, illetve progresszív betegség. A post-terápiás patológiai TNM (ypTNM) stádium is rögzítendő a leletezés során. Reziduális tumorszövet jelenléte esetén a prediktív (ER, PR, HER2 státus és Ki-67 LI) és prognosztikus markerek (grade, tumorméret, in situ komponens, többgócúság, nyirok és vérér infiltráció, nyirokcsomó áttétek száma) ismételt meghatározására is sor kerül. Fontos a terápiára adott kötőszöveti reakció és a nekrozis ismerete. A pCR definiálására, illetve reziduális tumor esetén a regresszió mértékének meghatározására a korábbiakban már ismertetett score rendszerek használandók.

2. CÉLKÍTŰZÉSEK

Az irodalmi adatokból és saját klinikai tapasztalatom során is azt látom, hogy azonos stádiumú emlőtumorok között jelentős különbségek lehetnek mind a terápiára adott válasz mind a túlélés tekintetében. Klinikusként arra törekszünk a betegellátás során, hogy lehetőség szerint a legpontosabb prediktív és prognosztikus markereket vonjuk be döntéseinkbe, biztosítva az egyénre szabott terápiás tervet. Elvárás a markerekkel szemben, hogy legyenek alkalmasak a folyamatos monitorozásra is, és adjanak információt a hosszútávú prognózisra is.

1. Célkitűzésem volt annak vizsgálata, hogy a napi rutin ellátás körülményei között molekuláris altípus szempontjából heterogén emlődaganatos betegcsoport esetében képes-e a primer szisztémás terápia során végzett fizikális vizsgálat és az ultrahang megfelelő hatékonysággal előre jelezni a patológiai választ

2. Megvizsgáltam, hogyan reagálnak az egyes molekuláris altípusok a PST-re, megnéztem, hogy a kapott patológiai komplett remisszió milyen összefüggést mutat a túléléssel

3. A Her2 pozitív betegcsoportban megvizsgáltam a patológiai komplett remisszió arányát a biológiai terápiával is kezelteknél, és a csak kemoterápiával kezelt csoportokban. Az összegyűjtött adatok elemzésével arra a kérdésre kerestem a választ, hogy nem klinikai gyógyszervizsgálati körülmények között hogyan változtatta meg a terápiás eredményeket a biológiai terápia hozzáadása a standard kemoterápiához. Külön figyelemmel kísértem a Luminalis B/Her2 és a tisztán Her2 pozitív emlőtumorok terápiára adott válaszát

4. Az UH és a gyakorlott klinikus által végzett FV pontosságát vizsgáltam a patológiai válasz predikciójában Her2 pozitív emlőtumoros csoportban neoadjuváns kezelés esetében. Megvizsgáltam, hogy a fizikális vizsgálat és az ultrahang hogyan korrelál a patológiai válasszal és alkalmas-e a terápia követésére biológiai terápia során

3. MÓDSZEREK

3.1. Betegcsoportok

A heterogén emlődaganatos betegcsoport kiválasztása: 1998 és 2009 közötti primer szisztémás kezelésen átesett emlőtumoros betegek adatait vizsgáltam egyetlen centrum adatbázisából prospektív módon kiválasztva. Az adatokat a medikai rendszerből és kórlapokból gyűjtöttem. A vizsgálat típusa retrospektív ugyan, azonban a betegeket prospektív módon választottam ki, beválasztási és kizárási szempontokat figyelembe véve. 116 beteg adatait elemeztem, miután nem választottam be a vizsgálatomba a gyulladós emlőrákot, a metasztatikus betegséget, a hormonterápián átesett betegeket, vagy ha sebészi és sugárterápia történt korábban. A vizsgálatban való beválasztás feltétele volt a kezelés előtti biopszia és immunhisztokémia megléte. A betegek legalább két ciklus szisztémás kezelést kaptak, a vizsgálatokat pedig egy centrumban lévő azonos szakorvoscsoporthoz végezte. A radiológiai diagnózis alapja a mammográfia és UH volt (PET-CT és MRI csak a vizsgált periódus második felében volt elérhető a betegek számára, ezért ezeket a vizsgálóeljárásokat itt nem elemeztem). Csak azon betegek kerültek beválasztásra, akik a PST-t követő műtéti ellátásba is beleegyeztek, így a műtéti szövettani diagnózis rendelkezésre állt. A betegek a kezelés alatt átlagosan 5,6 ciklusnyi kezelést kaptak, a többségük 6 ciklusnyi kezelést kapott. A kemoterápia megválasztása az aktuális guideline-oknak felelt meg.

A Her2 pozitív emlődaganatos betegcsoport kiválasztása: 2008 és 2013 közötti primer szisztémás kezelésen átesett emlődaganatos betegek adatait vizsgáltam szintén egyetlen centrum adatbázisából prospektív módon kiválasztva. 188 beteg adatából kiválasztottam a Her2 overexpressziót mutató betegeket (n=43). A core-biopsziával igazolt primer emlődaganat Her2 overexpresszióját immunhisztokémia és/vagy FISH igazolta, staging vizsgálatok (PET/CT vagy egyéb) igazolták a távoli áttétek hiányát, a terápiás válasz mérésére staging és restaging PET/CT vizsgálat és/vagy emlőultrahang történt és csak azon betegek kerültek beválasztásra, akik a PST komplettálása után a műtéti terápiába beleegyeztek. A betegeket két csoportra osztottam: egyrészt vizsgáltam a kemoterápiához adott biológiai terápiát neoadjuvánsan kapó Her2 overexpresszáló emlődaganatos betegeket (1. kezelési csoport). A másik 2. számú kezelési csoportban a betegek a

biológiai terápiát csupán az adjuváns terápia részeként kapták. A hormon receptor státusz minden esetben ismert volt, de nem vettük figyelembe a beválasztásnál.

A szövetszövetminták a Semmelweis Egyetem II. Sz Patológiai Intézetében tárolt, formalinban fixált, paraffinba ágyazott blokkok voltak.

A fizikális vizsgálatot itt is ugyanazon onkológusokból álló gyakorlott team végezte egy centrumon belül, hasonlóképpen az UH vizsgálatok is ugyanazon egyetemi radiológián történtek, emlő UH jártassággal bíró szakképzett radiológusok által végezve.

3.2. Hisztopatológiai analízis

A kórszövetszöveti vizsgálat a PST-t megelőző core-biopsziás mintákon és a terápiát követő műtét szövetszöveti specimenjein egyaránt megtörtént a betegeink esetében. A core-biopsziáknál a hematoxilin-eozin metszetek alapján a hisztológiai típust, nukleáris grade-et, tubulusformációt, mitózis indexet, gyulladáshódos és lymphoid sejtis infiltrációt, az in situ komponenszt és a lymphovascularis infiltráció mértékét rögzítettük.

A hormonreceptor státus, a Her2, Ki-67 meghatározása rutin IHC vizsgálattal történt. Az ER és PR pozitivitást 3 vagy annál magasabb Allred pontszám esetén tartottuk igazoltnak. A Her2 overexpresszió 3+ IHC vagy a 2+ után végzett FISH vizsgálat pozitivitása esetén igazolódott. Az IHC-vel Her2 1+ vagy 0 daganatokat Her2 negatívnak tekintettük. A Her2 státus meghatározásakor az ASCO/CAP guideline diagnózis idején érvényben lévő ajánlásait alkalmaztuk [86,87]. A biológiai szubtypust a 13th St. Gallen Konszenzus alapján határoztuk meg, az 4. táblázatban közölt beosztás alapján [89].

A műtétis specimen elemzése során a 2009-es Kecskeméti Konszenzus dokumentum ajánlásai szerint azonosítottuk a pCR-t elért betegeket. A pCR definíciója a primer tumor tekintetében ypT0/ypTis, azaz a DCIS jelenléte a mintában megengedett [89]. Amennyiben a műtétis szövetszövetben reziduális daganat volt, úgy a core-biopsziák esetén fent leírt elemzést a reziduális daganatszövet esetén megismételtük, illetve a reziduális daganat méretét is értékeltük. Az eltávolított nyirokcsomók (örszem nyirokcsomó vagy blokk disszekció) esetében értékeltük a tumorválasz mértékét, itt a remissziót ypN0 esetén tekintettük komplettnek [51].

A patológiai választ mind a Chevallier, mind a Sataloff beosztás szerint megadtuk [52,53]. A Ki-67 esetében a 2013-as St. Gallen konszenzus ajánlásait vettük figyelembe, ahol 20% felett tekinthető a Ki-67 LI magasnak.

3.3. Fizikális vizsgálat és ultrahang

Fizikális vizsgálat történt az első kezelés napján a terápia indítása előtt, tapasztalt onkológus szakorvosok közreműködésével egy centrumban. A medikális rendszerben rögzített tumorméret nagyobbik átmérőjét vettem figyelembe, valamint a stádium meghatározásához a kísérő leírást is (mobilitás, bőrérzettség stb.). Rögzítettem a nyirokcsomóstátuszt (oldalosság, mobilitás, nagyság). Hasonlóképpen rögzítésre került az utolsó kezelés során leírt fizikális vizsgálat eredménye is. Jelen vizsgálatban a köztes, ciklusonkénti méréseket nem vettem figyelembe. Komplet remissziót akkor definiáltam, ha a vizsgáló normál tapintási leletet írt le emlőkben és axillákban és nem jelezte tumor vagy arra utaló jelek jelenlétét.

A heterogén betegcsoport UH vizsgálatait az egyetemi radiológián történtek, emlő UH vizsgálatban jártas radiológus szakorvosok közreműködésével, még az első kezelés előtt 1-3 héttel, és a műtét előtt szintén 1-3 héttel. A vizsgálatba beválasztott Her2 betegcsoportban a kezelést megelőző és azt követő emlő ultrahang vizsgálatok ugyanazzal a készülékkel történtek (Esaote MyLAB 25, Esaote North America, Indianapolis, IN, USA, illetve Philips HD 15, Philips Healthcare, Andover, MA, USA) két, emlődiagnosztikában jártas radiológus bevonásával. Minden beteg esetében ugyanaz a vizsgáló végezte a kezelés előtti és az azt követő ultrahangot, hogy az inter-observer variabilitást csökkentsük. A tumorválasz tekintetében komplet remissziót akkor definiáltam, amennyiben az utolsó ciklus PST után a korábbi tumor helyén semmilyen reziduális, ultrahanggal detektálható elváltozást nem talált a vizsgáló.

3.4. Statisztikai analízis

Minden alkalmazott statisztikai próba kétoldalas volt, a tesztek eredményeit $p < 0,05$ -nél tekintettem statisztikailag szignifikánsnak. Az adatokat átlag \pm standard deviáció vagy medián (interkvartilis tartomány) formájában adtam meg. A betegeket a patológiai válasz szempontjából pCR-t elért és non-pCR (pCR-t el nem ért) betegcsoportra osztottam. A

két csoportot Mann-Whitney teszt segítségével hasonlítottam össze (a minta nem normál eloszlásúnak bizonyult). A kezelés előtti és utáni paraméterek összehasonlítására Wilcoxon sign-rank tesztet végeztem (a minta nem normál eloszlásúnak bizonyult). A binomiális kategorikus változók analizésére elemszámtól függően Chi-négyzet próbát, illetve Fisher egzakt tesztet alkalmaztunk.

A progresszió-mentes (PFS) és teljes túlélést (OS) a patológiai diagnózis idejétől (biopszia) az első progresszióig, illetve a teljes utánkövetés végéig eltelt időt jelenti hónapokba mérve. Ezek elemzésére a komplett remisszió, a szubtipusok illetve kezelési metódusok függvényében Kaplan-Meier analízis, illetve log-rank tesztet alkalmaztam.

Az adatokat Microsoft Excel 2010 (Microsoft Corp., Redmond Washington, USA) táblázatkezelőben rögzítettem. Statistica 64 11 (Statsoft Inc., Tulsa, Oklahoma, USA) szoftvert használtam az adatok értékeléséhez.

A vizsgálatokat a Semmelweis Egyetem Regionális és Intézményi Tudományos és Kutatásetikai Bizottsága jóváhagyta. Az etikai engedély száma SE TUKEB 76/2007, címe: „Primer szisztémás chemoterápia patológiai és molekuláris patológiai vonatkozásainak vizsgálata emlőcarcinomákban”.

4.EREDMÉNYEK

4.1. A fizikális vizsgálat és ultrahang szerepe a patológiai válasz előrejelzésében emlőtumor típusának szempontjából heterogén betegcsoportnál

116 beteg és tumorának klinikai és patológiai jellemzőit gyűjtöttem össze (8. táblázat). A betegek átlagos életkora a diagnózis pillanatában 49.9 év (IQR 38-59). Az átlagos kezelés előtti tumor méret fizikális vizsgálattal 40 mm (IQR 30-50), ultrahang vizsgálattal 27 mm (IQR 22-36). A betegek nagy részénél dukális típusú karcinómát találtam (83,62%) és többségének T2-es tumora volt (56,9 %). 16,4 % volt a T3, 12 % a T4 tumorok aránya és mindössze a betegek 9.5 %-nak volt T1 tumora. Az előbb említett adatok tükrözik a vizsgált periódus kezelési szokásait. 67 betegnek volt nyirokcsomó érintettsége staging vizsgálatokkal (57,8%). A hormonreceptorstátuszt tekintve 52,6 % volt az ER pozitív és 34.5 % a PR pozitív betegek aránya.

A primer szisztémás kezelés összetétele megfelel a vizsgált periódusban érvényes ajánlásoknak: 24 beteg kapott taxán alapú kezelést, 48-an kombinált taxán-antracycline kezelést, és mindössze 8 trastuzumab tartalmú terápia volt a 116 betegnél, miután a vizsgált periódusban még nem volt a napi rutin része a neoadjuváns trastuzumab adása. 21 beteg kapott antracycline alapú kezelést taxánok nélkül és volt összesen 15 egyéb terápia is.

A fizikális vizsgálattal mért tumornagyságot és egyidejűleg ultrahanggal mért tumorméreteket összehasonlítottam a patológiai staging során mért végleges tumormérettel. A terápia végén és műtét előtt fizikális vizsgálattal a betegek 27.6%-ánál tűnt el a tumor, azaz értünk el klinikai komplett regressziót. Azonban ez a műtéti specimenben mindössze 21.5%-ban bizonyult patológiai komplett remissziónak. Az ultrahang vizsgálat csak 15.5%-ban jelzett klinikai komplett regressziót, de a vizsgálatok aránya itt kisebb volt, mivel mindössze 58 beteg esetében volt értékelhető az UH (9. és 10. táblázat).

8. táblázat: Beteg- és tumorjellemzők kezelés előtt

		n	%
Menopauzális státusz	premenopauza	47	40,9
	perimenopauza	11	9,5
	posztmenopauza	57	49,6
Klinikai T stádium	T1	11	9,5
	T2	66	56,9
	T3	19	16,4
	T4	14	12,1
	nincs adat	6	5,1
Klinikai N stádium	pozitív	67	57,8
	negatív	35	30,1
	nincs adat	14	12,1
Szövettan	IDC	97	83,6
	ILC	3	2,6
	egyéb	16	13,8
ER	pozitív	61	52,6
	negatív	42	36,2
	nincs adat	13	11,2
PR	pozitív	40	34,5
	negatív	61	52,6
	nincs adat	15	12,9
Her2/neu	pozitív	32	27,6
	negatív	73	62,9
	nincs adat	11	9,5
Neoadjuváns terápia	taxán	24	20,7
	anthracycline	21	18,1
	T+A	48	41,3
	trastuzumab	8	6,9
	egyéb	15	13

9. táblázat: A fizikális vizsgálat és patológiai válasz összefüggése PST után

	FV - CR	FV - PR	FV - SD
Chevallier I+II	16 (55.2%)	9 (15.3%)	0 (0%)
Chevallier III	12 (41.4%)	38 (64.4%)	8 (47.1%)
Chevallier IV	1 (3.4%)	12 (20,3%)	9 (52.9%)
összesen	29 (100%)	59(100%)	17 (100%)

10. táblázat: Az ultrahang és patológiai válasz összefüggése PST után

	UH - CR	UH - PR	UH - SD	UH - PD
Chevallier I+II	5 (55.6%)	9 (24.3%)	0 (0%)	0
Chevallier III	4 (44.4%)	25 (67.6%)	8 (72.7%)	0
Chevallier IV	0 (%)	3 (8.1%)	3 (27.3%)	1 (100%)
összesen	9 (100%)	37 (100%)	11 (100%)	1 (100%)

Megvizsgáltam azt a 25 esetet, ahol patológiai komplett remissziót értünk el. Ezek között fizikális vizsgálatnál 9 bizonyult részleges válasznak, a többi komplett remisszió. A rendelkezésre álló UH vizsgálatok 5 esetben jelezték a komplett remissziót, 9 esetben parciálisnak írták le az egyébként pCR-t (9. és 10. táblázat). Neoadjuváns kezelést követően mind a fizikális vizsgálat, mind az UH mérés szignifikáns összefüggést mutatott a patológiai remisszióval ($p < 0,001$ és $p = 0,004$).

Azt is megvizsgáltam, hogy a pCR-t elérő csoportban az ultrahang vizsgálat adott-e plusz információt a fizikális vizsgálatához. Azt találtam, hogy amikor a fizikális vizsgálat jól korrelált a pCR-val, akkor mindösszesen az UH vizsgálatok fele mutatott hasonlóképpen komplett remissziót – a fals pozitív ráta magas volt az ultrahang esetében. Ha a fizikális vizsgálat volt fals pozitív, akkor mindössze egy esetben volt képes az UH a pCR-t előre jelezni. Összességében a fizikális vizsgálat által szerzett ismereteken túl nem adott számottevő plusz információt az UH ebben a betegcsoportban.

4.2. Molekuláris szubtypusok primer szisztémás kezelése, a patológiai komplett remisszió és túlélés összefüggése.

Megvizsgáltam, hogy várhatóan mely szubtypusok reagálnak a PST-re és a patológiai válasz milyen összefüggést mutat a túléléssel. Ismerve a patológiai komplett remissziók arányát a kezeléseik tükrében a következő eredményeket kaptam: 30% volt a taxán alapú csoportban, 25% a taxán-antracyclin csoportban, 9,5% az antracyclin csoportban és 37,5% a trastuzumabbal kezelt csoportban.

A teljes betegcsoport patológiai stagingje műtét után a következőképpen alakult: 116 betegből 25-nél alakult ki pCR (Chevallier I és II), ami 21,5% és megfelel az irodalmi adatoknak egy ilyen heterogén betegcsoport esetén [33,37,46]. Patológiai komplett remissziót tekintve erre a csoportra jellemző volt a high grade tumor (76%) és a tripla negativitás (44%). A vizsgálatba mindössze 10 Luminális A-szerű immunfenotípusú daganattal bíró beteg került be, és egy esetben sem jött létre komplett remisszió. Egyébként ez a Luminális B-szerű tumorokra is jellemző volt (82,4 %-ban).

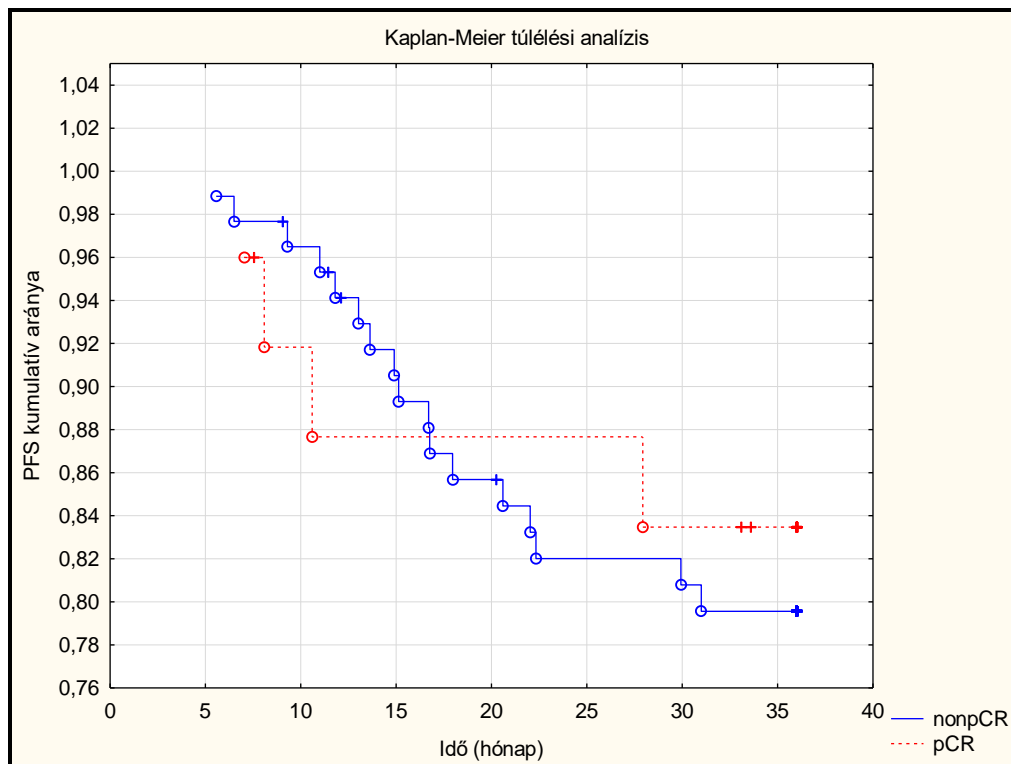
Egyváltozós regressziós vizsgálattal néztem a klinikai és patológiai jellemzők hatását a neoadjuváns terápiára bekövetkező válaszra. Az ER és PR negatív, illetve Her2 pozitív tulajdonságok mutattak összefüggést a patológiai komplett remisszióval (11. táblázat).

11. táblázat: a pCR prediktorai neoadjuváns kezelés során

Tulajdonságok	P
PR negativitás	0,00486
Her2 pozitivitás	0,02776
ER negativitás	0,00235
Terápia típusa	NS

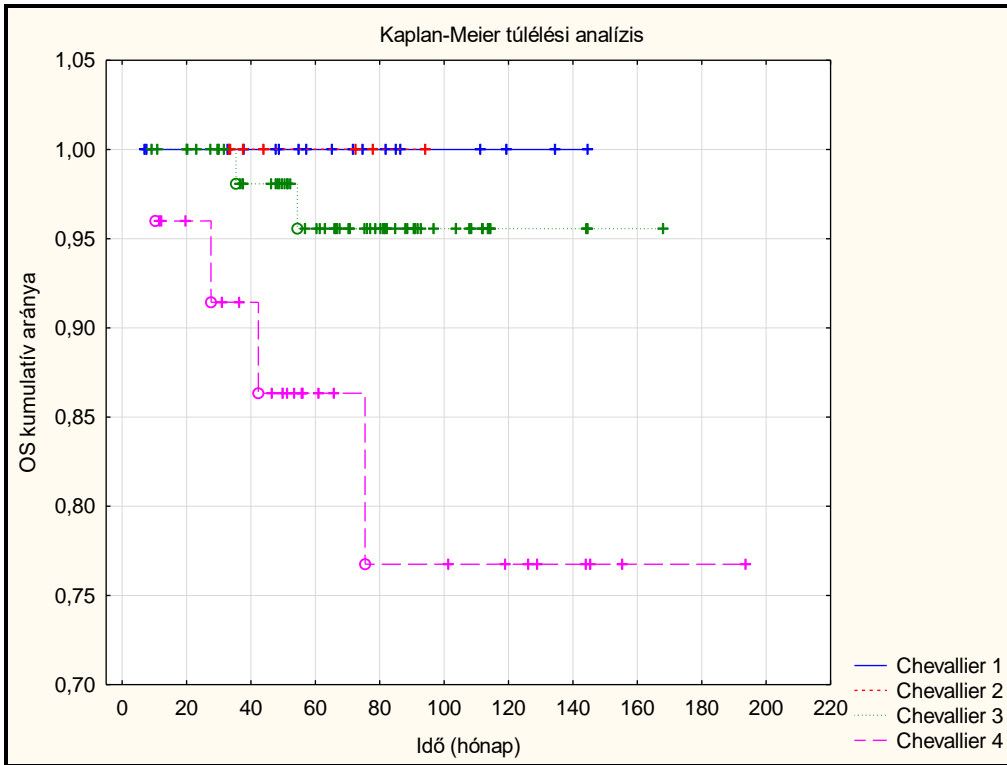
A menopauzális státus nem mutatott semmilyen összefüggést a pCR létrejöttével, nem találtunk szignifikáns összefüggést (Chi négyzet teszt 4.76, df = 2, p=0,093). De azért azt kiemeljük, hogy a patológiai komplett remissziót elért betegcsoportban az átlagos életkor szignifikánsan fiatalabb volt, mint a non pCR csoporté (44.4+-12.3 vs 50,8+-11.8, p=0,017).

Az átlagos betegkövetés 56.1 hónap volt (IQR 36.3-77.1). A betegségmentes túlélés a patológiai komplett remissziót elért betegek csoportjában nem volt jobb összességében, annak ellenére sem, hogy a korai relapszus kevés volt közöttük (4. ábra).

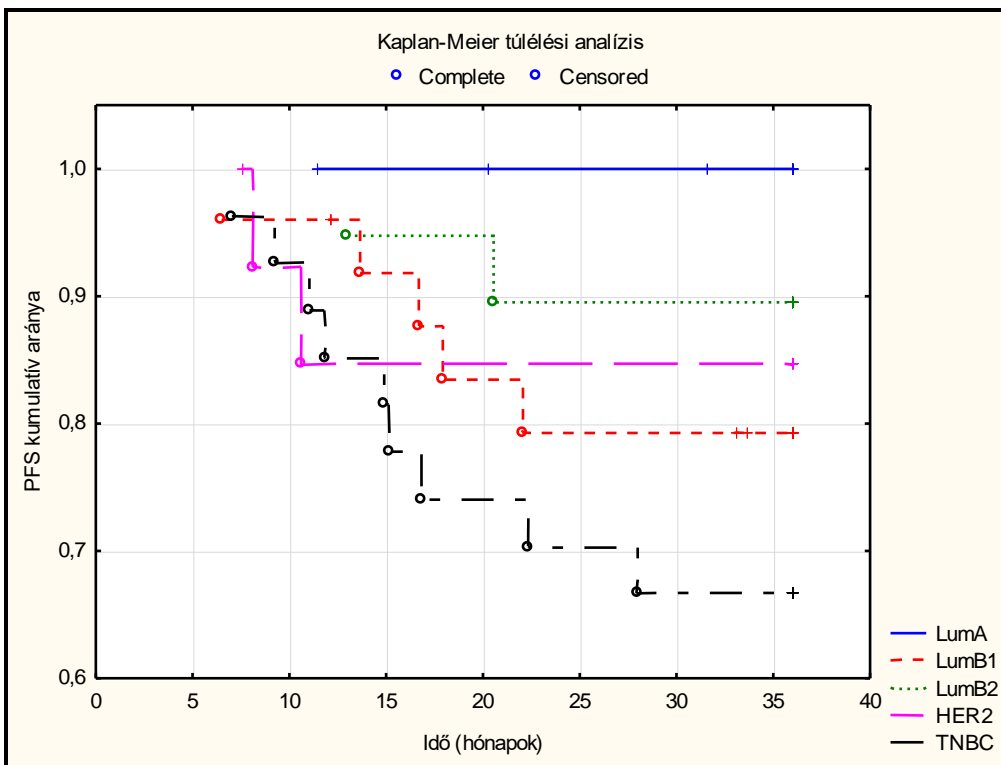


4. ábra: A pCR és non-pCR csoport összehasonlítása, PFS nem szignifikáns, $p=0,804$

Hasonlóképpen a teljes túlélés sem lett szignifikánsan jobb a patológiai komplett remissziót elérő betegek csoportjánál ($p=0,237$). Továbbra sem volt szignifikáns a különbség akkor, amikor a négy Chevallier csoportot összehasonlítottuk a teljes túlélés tekintetében ($p=0,079$), bár alsóport analízissel különbséget találtunk a Chevallier III és IV között OS időben ($p= 0,031$) (5. ábra).



5. ábra: A teljes túlélés a négy különböző Chevallier (I, II, III, IV) csoportban, nem szignifikáns különbségek $p=0,07$. De: Chevallier III és IV között szignifikáns eltérés volt: $p=0,03126$



6. ábra: Szubtípus analízis eredménye, $p=0,138$

Bár a tripla negatív emlőtumorok nagyobb valószínűséggel értek el patológiai komplett remissziót primer szisztémás terápia hatására, mégis ennek a szubtípusnak van a legrövidebb betegségmentes túlélése (6.ábra).

4.3. pCR aránya Her2 overexpressziót mutató daganatokban, célzott terápiával és anélkül

2008 és 2013 között kezelt 43 beteg adatait elemeztem, akik Her2 overexpresszáló daganatuk miatt trastuzumab tartalmú kezelést kaptak, majd minden beteg műtéten esett át (12 táblázat). Az táblázat összegzi a betegek és a tumorok jellemző tulajdonságait. A 43 beteg átlagéletkora $51,47 \pm 11,07$ év. 15 esetben volt Her2-pozitív szubtípusú, 28 esetben Luminális B/Her2-pozitív daganat. 26 beteg kapott taxán-bázisú PST kezelést, ők trastuzumabot csak adjuvánsan kaptak később (1. kezelési csoport). A maradék 17 esetben a betegek trastuzumab kezelést kaptak már a PST részeként (2. kezelési csoport). A PST kezelés után 25 betegnél (58,1%) masztektómia, 18 esetben (41,9%) emlőmegtartó műtét történt, 40 alkalommal axilláris blokk disszekció (ABD) (93%) és 3 esetben őrszemnyirokcsomó eltávolítás (7%). Re-excízióra egy esetben sem volt szükség.

12. táblázat. A beválasztott betegek és a daganatok tulajdonságai (n=43)

Jellemző	No.	%
Klinikai T stádium		
T1c	4	9.3
T2	28	65.1
T3	5	11.6
T4	6	14
Klinikai N stádium		
N0	19	44.2
N1	18	41.9
N2	2	4.6
N3	4	9.3
Szöveti típus		
Invazív duktális carcinoma	37	86.1
Invazív lobuláris carcinoma	2	4.6
Egyéb	4	9.3
Grade		
2	13	30,2
3	28	65.1
Biológiai szubtypus		
Her2-pozitív	15	34.9
Luminal B/Her2- pozitív	28	65.1
Ki-67 index		
Magas	35	81.4
Kezelési protokollok – 1. kezelési csoport (n=26)		
Docetaxel + carboplatin	9	34.6
Docetaxel + epiadriamycin	6	23.1
Doxorubicin + paclitaxel	3	11.5
5-fluorouracil+epirubicin+cyclophosphamid (FEC)	2	7.7
Docetaxel + doxorubicin+ cyclophosphamid (TAC)	6	23.1
Kezelési protokollok – 2. kezelési csoport (n=17)		
Trastuzumab + Docetaxel 4x → FEC 4x	9	53
Trastuzumab + Docetaxel + carboplatin	4	23.5
Trastuzumab + Docetaxel	4	23.5

Mindkét betegcsoport összességében kedvező tumorválaszt mutatott a PST kezelésre. Az 1. kezelési csoportból 10 beteg (38,5%) a 2. kezelési csoportból 8 fő (47%) érte el a pCR-t. A betegeket pCR és non-pCR csoportra osztottam aszerint, hogy elérték vagy nem a patológiai komplett remissziót.

13. táblázat: Luminális B szövettani altípus vizsgálata. A pCR-t elért és el nem ért (non-pCR) betegcsoport összehasonlítása a 1. (standard PST) és 2. (trastuzumab-PST) kezelési csoportban. Szignifikáns eredmények (p=0,04 és p=0,03)

Kezelési csoportok	Tumortípusok	pCR (n)	nonPCR (n)	p-érték
1. kezelési csoport	Luminális B/Her2 pozitív	3	12	0,04
	Her2 pozitív	7	4	
2. kezelési csoport	Luminális B/Her2 pozitív	4	9	0,03
	Her2 pozitív	4	0	

Mindkét kezelési csoportban a pCR szignifikánsan gyakoribb volt a tisztán Her2-pozitív szubtípusba tartozó daganatok esetén, mint a Luminális B/Her2-pozitív tumorokban (az 1. kezelési csoportban p=0,043, a 2. csoportban p=0,029) (13.táblázat). A 15 Her2-pozitív daganatból 11 mutatott pCR-t, 7 az 1. kezelési csoportból és 4 a 2. csoportból. 28 Luminális B/Her2-pozitív tumorból csupán 7 esetben detektáltunk pCR-t, 3 betegnél az 1. kezelési csoportból és 4-nél a 2. csoportból.

4.4. A FV és UH pontossága a patológiai válasz predikciójában HER2 pozitív emlőtumoros betegeknél a biológiai terápia bevezetése után

Ebben a vizsgálati csoportban a fizikális vizsgálat és az emlő-UH pontosságát elemeztem a pCR és non-pCR esetek elkülönítésében.

A fizikális vizsgálat induláskor és műtét előtt minden betegnél elérhető volt, a staging UH vizsgálat minden esetben, de az UH kontroll az 1. csoportban 20, a 2. csoportban csak 13 betegnél volt értékelhető a PST után.

A 46 beteg esetében a fizikális vizsgálatnál meghatározott tumorméretet és az UH-val mért tumornagyságot is korreláltuk a patológiai válasszal, azaz a Chevallier klasszifikációval. Ehhez a PST kezelés előtti és a műtét előtt történt és onkológus

kezelőorvos által fizikális vizsgálattal rögzített tumornagyságot és az azonos periódusban UH-val mért tumornagyságot elemeztük. Akárcsak a korábbiakban elemzett heterogén betegcsoport esetében, itt is a HER2 pozitivitással bíró betegcsoportnál találtuk azt, hogy a fizikális vizsgálat jobban előre jelezte a patológiai választ, mint az UH vizsgálat, $p=0,0006$ versus $p=0,2566$. Sajnos az alacsony betegszám miatt a további alcsoportokba történő szétosztás korlátozza az alvizsgálat értékét.

14. táblázat: Chevallier vs. UH a Her2 csoportban - $p=0,2566$, $Chi^2=11,285$ $df=9$

Chevallier	UH-CR	UH-PR	UH-SD	UH-PD	összesen
I	3(60%)	8(34.78)	1(25%)	0(0%)	12
II	0(0%)	4(17.39%)	0(0%)	0(0%)	4
III	2(40%)	9(39.13)	2(50%)	0(0%)	13
IV	0(0%)	2(8.70)	1(25%)	1(100%)	4
Össz	5	23	4	1	33

33 Her2 pozitív esetben volt értékelhető UH vizsgálat, ebben a betegcsoportban több fals pozitív eset volt a Chevallier I és II kategória esetén, tehát ahol patológiai komplett remisszió alakult ki. 16 esetből egy esetben változatlan méretet adott az UH vizsgálat és 12 esetben méretcsökkenést jelzett. Mindössze 3 betegnél csengett össze az UH és a patológia. Az UH inkább a parciális regresszió megítélésében teljesített jól (14. táblázat).

15. táblázat: FV vs Chevallier – $p=0,00067$, $Chi^2=23,42$ $df=6$

Chevallier	FV-CR	FV-PR	FV-SD	összesen
I	6(33.3%)	7(33.3%)	0(0%)	13
II	4(22.2%)	1(4.76%)	0(0%)	5
III	6(33.3%)	12(57.14%)	0(0%)	18
IV	2(11.1%)	1(4.76%)	3(100%)	6
össz	18	21	3	42

A Her2 pozitív betegcsoportban a fizikális vizsgálat is jól jelzi a parciális regressziót, de a komplett remissziót is képes volt jelezni, jobban, mint az UH vizsgálat. 42 beteg kezelése során 18 patológiai komplett remisszió lett, a 18-ból 10 esetben a fizikális vizsgálat is ezt jelezte előre, 8 esetben parciális regresszióra utalt (15. táblázat).

Mivel a regresszió mérésében általában jól és megbízhatóan teljesített a fizikális vizsgálat, a biológiai terápiát neoadjuvánsan kapó betegcsoportnál is azt vártuk, hogy jól teljesít, mivel ebben a kezelési csoportban nagyobb arányban láttunk tumorcsökkenést. Amikor külön elemeztük a PST során alkalmazott biológiai terápiát is kapó csoportot a csupán kemoterápiával kezelt csoporttal, azt találtuk, hogy a fizikális vizsgálatnál tovább nőtt az előny (16.táblázat).

16.táblázat: neoadjuváns biológiai terápiát kapó betegek fizikális vizsgálata és a patológiai válasz közötti összefüggés, $p=0,0009$ $\chi^2: 22,708$ $df=6$

Chevallier	FV-CR	FV-PR	FV-SD	FV-PD	össz
I	3(60%)	2(22.22%)	0(0%)	0	5
II	2(40%)	1(11.11%)	0(0%)	0	3
III	0(0%)	6(66.67%)	0(0%)	0	6
IV	0(0%)	0(0%)	2(100%)	0	2
össz	5	9	2	0	16

A neoadjuvánsan biológiai terápiát kapó betegcsoport vizsgálata során a korreláció a patológiai válasz és ultrahang vizsgálat között elmaradt a fizikális vizsgálattól ($p=0,07323$, $\chi^2=15,708$ $df=9$). UH esetében a fals pozitív esetek száma igen magas volt (hat az 1. míg hét a 2. betegcsoportban). Mindemellett a fals negatív esetek száma alacsony volt, mindössze kettő az 1. kezelési csoportban, míg nulla a 2.-ban.

5. MEGBESZÉLÉS

5.1. A fizikális vizsgálat és ultrahang szerepe a patológiai válasz előrejelzésében emlőtumor típusának szempontjából heterogén betegcsoportnál

Vizsgálatomban arra kerestem a választ, hogy az egyszerűbb és bármikor hozzáférhető, nem invazív és nem különösebben időigényes vizsgálatok képesek-e elfogadhatóan megítélni a reziduális tumort a kezelés alatt és annak végén. Összehasonlítottam a fizikális vizsgálat és emlő UH pontosságát emlőtumorok primer szisztémás terápiája során, úgy, hogy a végső patológiai válasszal korreláltam a két módszert.

A kezelés alatt a reziduális emlőtumor méretének pontos meghatározása fontos a további ellátás, főleg a műtét típusának megválasztása és idejének optimalizálása szempontjából. A másik szempont az aktuális terápiás hatékonyság megítélése lenne, hiszen a kezelések során észlelt progresszió esetén időben tudunk terápiát váltani. A reziduális tumor kiterjedésének mérése - a restaging - elengedhetetlen feltétele a sebészi ellátásnak is. Több szempont alapján dől el, hogy milyen sebészi terv készül, azonban a maradék tumor és emlővolumen aránya döntően meghatározza a műtét típusát [84]. Ezen szempontok figyelembe vételével eldől, hogy emlőmegtartó műtét vagy masztektómia az optimális ellátás, illetve hogyan tervezhető a rekonstrukciós műtét ideje és típusa. Ellentmondásosak az adatok arról, hogy mely vizsgálóeljárások tudják a legpontosabban meghatározni a maradék tumor valós kiterjedését [59,63,68]. A fizikális vizsgálat, az ultrahang, a mammográfia és az MRI mind használatosak az emlőtumor mérésére kezelés előtt, közben és után, a mindennapi gyakorlatban azonban a drágább és kevésbé hozzáférhető eszközös vizsgálatok némiképpen korlátozzák az ellátás gördülékenységét. Vannak kifejezetten korszerű, modern eljárások is, mint az FDG-PET/CT vizsgálat, ahol a reziduális tumor viabilitását is látjuk, azonban ennek szerepe, pontos helye, és azon belül a megfelelő technikája még nem teljesen meghatározott [73,74]. Intézetünkben egy korábbi vizsgálat során az FDG-PET/CT képes volt biztonsággal elkülöníteni a responder/nonresponder emlőtumorokat PST alatt [109].

Azonban az egyes vizsgálóeljárások hozzáférhetősége ma Magyarországon némileg limitált helyben és időben, ára magas, ami indokoltá teszi annak vizsgálatát, hogy képesek vagyunk-e megbízhatóan használni a hagyományos, sokkal egyszerűbb és könnyen hozzáférhető módszereket.

A fizikális vizsgálat, ultrahang és mammográfia a leggyakrabban használt módszerek a tumor mérésére, de a korábbi vizsgálatok során magas volt a fals pozitív (20%, 65% és 46%) illetve fals negatív (57%, 10% és 20%) arány. A fizikális vizsgálat több cikk szerzői szerint az egyik legjobb nem invazív módszer, mely képes jelezni a maradék tumort, de ugyanakkor más irodalmi adatok szerint a MRI képes a legjobb korrelációra a patológiai lelettel [91-94]. A fizikális vizsgálat és ultrahang szerepe azonban továbbra is jelentős a patológiai válasz előrejelzésében [95].

Munkám során azt láttam, hogy mindkét módszer jól korrelált a végső hisztológiai lelettel, sőt a fizikális vizsgálat valamennyivel jobb is volt ebben. Minden egyes kezelési ciklusban elvégezve jól nyomon követhető a tumorválasz a kezelés hetei alatt, amennyiben progrediáló státus alakul ki, azonnal észlelhető a változás és módosítható a terápiás terv. Azonban vannak korlátai is a fizikális vizsgálatnak, például a T1 tumorok nem mindig detektálhatók kis méretük miatt, ezért ennél a méretnél a követés nem megbízható. A másik buktató az lehet, ha a nagy tumor jelentős morfológiai csökkenést mutat ugyan, azonban a sebészi speciménben nagyobb területen maradék tumorsejtek vannak, nem csökkentve jelentősen a patológiai leletben a tumorméretet. Ezekben az esetekben a klinikai komplett remisszió diagnózisa egyáltalán nem jelzi a valós patológiai választ, és ezt mindig figyelembe kell venni, amikor a sebészi terv készül. Az UH vizsgálat ma könnyen hozzáférhető, kérdéses esetben kiegészítheti a fizikális vizsgálatból kapott ismereteket. Mind az UH, mind a fizikális vizsgálat során a szubjektivitás, a kezelő, vagy vizsgálóorvos személyének gyakori változtatása növeli a pontatlanság lehetőségét, a korrekt reprodukálhatóság elmarad az egyéb képalkotóktól. Hiányoznak a válaszmérő score rendszerek, és a fentiek miatt ez érthető is. Az azonban reális cél lehet, hogy ezen betegek ellátása, vizsgálata lehetőleg centrumban történjen, ahol jól képzett, rutinos szakorvosok követik a beteget, az állandóság biztosítása mellett (azonos orvoscsoporthoz, nem állandóan változó kezelőorvosok).

5.2. Molekuláris szubtypusok primer szisztémás kezelése, a patológiai komplett remisszió és túlélés összefüggése

Három tényező játszik szerepet a potenciális komplett patológiai remisszió lehetséges kialakulásában: a tumorválasz két kezelési ciklus után, a molekuláris markerek és a klinikai fenotípus, azaz a HR státus, szubtypus, grade stb. [96,97]. Számos vizsgálat utal

arra, hogy amennyiben két kezelést követően nem alakul ki objektívizálható tumorválasz, ez azt jelenti a klinikus számára, hogy nem várható patológiai komplett remisszió, akkor sem, ha komplettálja az előírt teljes 6-8 kezelési ciklust [98,99]. Azzal mindenki egyetért, hogy a HR negatív és Her2 pozitív tumorok esetében a legnagyobb arányú a pCR [96,45,100,101,102]. Vizsgálatomban 25 patológiai komplett remisszióból 11 volt tripla negatív, 7 Her2 pozitív és 7 Luminal B-szerű. A Luminal B-szerű emlőtumorok 82.4%-ban a mi adataink szerint nincs patológiai komplett remisszió. Ezek az eredmények konzisztensek a nemzetközi irodalomban publikált eredményekkel. Tan és munkatársai vizsgálatukban azt is kimutatták, hogy a negatív hormonreceptorstátus, a N0 és HER2 amplifikáció független prediktorai a pCR-nak [97].

A patológiai komplett remisszió összefüggése a hosszú távú túléléssel továbbra is kérdéses. A nagyszámú beteget bevonó neoadjuváns klinikai vizsgálatok arra utaltak, hogy a pCR-t elérő betegek jobb túlélést érnek el, mint azok, ahol reziduális tumor maradt PST után [43,49]. Fisher és tsa. vizsgálatukban azt találták, hogy azonos kezelés hatására a PST és adjuváns esetekben nem volt a túlélésben sem különbség [85].

A mi vizsgálatunkban a pCR nem társult jobb túlélési adatokkal, bár az kétségtelen, hogy ahol patológiai komplett remissziót értünk el, ott kevesebb korai progresszió volt (3 vs. 15). Tan 518 beteget besoroló vizsgálatában hasonlóképpen nem volt különbség OS tekintetében a pCR és non pCR csoportok között [96]. Meg kell jegyezni, hogy ebben a vizsgálatban az utánkövetés kevesebb, mint 4 év volt, a mi vizsgálatunkban az átlagos utánkövetés 56.1 hónap. Hasonló eredményeket publikált Jung [103] és Berutti [43]. A Luminalis B -szerű daganatokra az jellemző, hogy sokkal kisebb arányban alakult ki patológiai komplett remisszió. Ez arra utal, hogy további ismeretekre és a napi rutinban kezelt, kellően nagyszámú betegcsoportok „real-life” adatainak elemzése vihet közelebb ahhoz, hogy pontosan tudjuk definiálni kinek van szüksége PST-re és mikor elsődleges ellátás a műtét.

5.3. A pCR aránya Her2 overexpressziót mutató daganatokban, célzott terápiával és anélkül

Magyarországon 2013 óta vált lehetővé a célzott monoklonális antitest, a trastuzumab neoadjuváns alkalmazásának lehetősége. Nemzetközi irodalmi adatok alapján a

trastuzumab hozzáadása a neoadjuváns kemoterápiához növeli a pCR-t elérő betegek arányát, valamint a terápiára reagáló betegek arányát is [103]. A mi vizsgálatunkban a 2013 előtti neoadjuváns kemoterápia és a 2013 után alkalmazott neoadjuváns trastuzumab és kemoterápia együttes adásának összehasonlítása során azt találtuk, hogy kiemelkedően hatékonyabb az utóbbi. A pCR aránya 47%-volt szemben a 2013 előtt kezelt, standard kombinált kemoterápiában részesült betegek esetén tapasztalt 38,5%-os pCR rátával, ami jelentős különbség. Emellett elmondható, hogy a vizsgálatunkban tapasztalt 47%-os pCR arány kedvezőbbnek bizonyult a klinikai vizsgálatok esetén talált értékeknél is - a NOAH klinikai vizsgálat esetén 43% [104], a GeparQuattro vizsgálatban 31,7%-os pCR rátát írtak le [105]. Ez vélhetően azzal magyarázható, hogy a gyakorló orvosok már rutinosan alkalmazzák a kezeléseket.

A patológiai komplett remissziót elérő betegek tumora kivétel nélkül mind grade III volt, ez is konzisztens az irodalomból ismert adatokkal, a magas proliferációs rátával bíró, gyorsan osztódó daganatsejtek jobban reagáltak a szisztémás kezelésre.

Összefoglalva kiemelendő, hogy jelenleg az emlőtumor szubtypusok között a legnagyobb kihívás a Luminális B-szerű daganatok kezelése. A biológiai viselkedésük széles skálán mozog, kezelésük óvatos megközelítést igényel, túl és alulkezeltség egyaránt előfordul. Az bizonyos, hogy a Her2 pozitívitas esetén a Her2 ellenes célzott terápia elengedhetetlen ebben a betegcsoportban, és az adjuváns endokrin terápia is kötelező. Miután a heterogén emlődaganatos csoportban már láttuk, hogy a Luminális B-szerű daganatoknál nem várható nagy arányban a PST hatására komplett patológiai remisszió kialakulása, megvizsgáltuk, hogyan alakulnak ezek az adatok Her2 pozitívitas esetén biológiai terápia során is. Vizsgálatunkban külön vizsgáltuk a tisztán Her2 pozitív és Luminális-B/Her2 pozitív daganatokat. A Her-2 pozitív szubtypusba tartozó betegeknél a pCR gyakoribb volt, mint a Luminális B/Her2-pozitív betegcsoportban. Ez a megfigyelés összecseng e két szubtypus irodalomban is leírt eltérő biológiai viselkedésével [106,107]. De míg a Her2-pozitív betegek esetén a pCR biztosan kedvező prognosztikus értékkel bír, addig a Luminális B/Her2-pozitív betegeknél ez az összefüggés már nem egyértelmű [108], így a pCR, mint terápiás végpont, nem tűnik egységesen alkalmazhatónak a Her2 overexpresszáló daganatokban sem. Saját anyagunkban is ezt az összefüggést találtuk. Ezért általánosságban elmondható, hogy ebben a betegcsoportban a PST indikációjának evidenciaszintje alacsonyabb, a PST csupán lokálisan előrehaladott vagy gyulladós emlődaganat esetén tűnik egyértelműen indokoltnak [32]. Ha a tumor rezekábilis, az

elsődleges daganatellenes ellátás a műtét. Mindaddig ez a megközelítés javasolható, míg a Luminális B/Her2-pozitív csoportban nem találjuk meg azt a biomarkert, mely a pCR elérésére prediktív, vagy nem állítunk fel validált döntési fát.

5.4. A FV és UH pontosságának vizsgálata a pCR predikciójában HER2 pozitív emlőtumoros betegeknél a biológiai terápia bevezetése után

A Her2 pozitív emlődaganatok vizsgálata során elemeztük a FV és UH eredményességét és azt találtuk, hogy a korszerű, de költséges Her2 ellenes biológiai terápiát tartalmazó kombinált kezelés során is a FV megbízhatóan jelzi a terápiás választ még a napi rutin során is. Akárcsak a korábbiakban elemzett heterogén betegcsoport esetében, itt is azt találtam, hogy a fizikális vizsgálat jobban előre jelezte a patológiai választ, mint az UH. Az alacsony betegszám és a további alcsoportokba történő szétosztás miatt ennek az alvizsgálatnak az értéke korlátozott, de a jövőben nagyobb betegszámon újra elemezni fogom az adatainkat. A FV a patológiai komplett remissziót nagyobb arányban jelezte előre, az UH inkább a parciális regresszió detektálásában bizonyult előnyösnek.

Mivel a regresszió mérésében általában jól és megbízhatóan teljesített a fizikális vizsgálat, a biológiai terápiát neoadjuvánsan kapó betegcsoportnál is azt vártuk, hogy jól teljesít, mivel ebben a kezelési csoportban nagyobb arányban láttunk tumorcsökkenést. Amikor külön elemeztük a PST során alkalmazott biológiai terápiát is kapó csoportot a csak kemoterápiával kezelt csoporttal szemben, azt találtuk, hogy a fizikális vizsgálattal tovább nőtt az előny. Mindkét kezelési csoportban jelentősen magasabb volt a fals pozitív esetek száma az UH-al végzett válaszmérés során. A fizikális vizsgálat a kezelés során létrejövő regressziót jól követte, és jobban is korrelált a patológiai komplett remisszióval, mint az UH. A neoadjuvánsan kemoterápiát és trastuzumabot kapó betegek esetében, akiknél a terápia is hatékonyabb volt, a fizikális vizsgálat találati aránya is jobb lett, hiszen a parciális regressziót és komplett regressziót is jól követte.

Tapasztalt onkológus által végzett fizikális vizsgálattal megbízhatóan lehet következtetni a terápia hatékonyságára, vizsgálatunkban a költséges biológiai terápia követése során is effektívnek bizonyult. A fizikális vizsgálat nem elhanyagolható a korszerű vizsgálóeljárások korában sem, és kötelező végezni, minden egyes kezelési ciklusban. A legnagyobb gondot a standardizálás jelenti, mert nincs arra egyértelműen kidolgozott ajánlás, hogy miképpen kell elvégezni, mi az, aminek mindenképpen szerepelni kell a

leírásban. A kaliper, mint a fizikális vizsgálatot segítő eszköz a tumor méretének megítélésében nem terjedt el, leginkább a klinikai vizsgálatok követelménye. A betegek kevésbé tolerálják alkalmazását és a tumor méretének megítélésében szubjektív módszernek tartható. A plasztikai célú emlőműtétek során sokkal elterjedtebb, pl. implantátumok használata esetén, mint az onkológiában.

Onkológiai szempontból célszerű a fizikális vizsgálatot minden egyes kezelési ciklusban is végezni, nem csak a terápia kezdetén és végén, vagy a műtétek előtt. Tapasztalt onkológus végezze, aki emlőbetegségek vizsgálatában és kezelésében jártas, a szubjektív elemet csökkenti, ha ugyanazon munkahelyen összeszokott team dolgozik, valamint az adott beteg kezelőorvosa állandó. Kerülendő az olyan megállapítás, mely nem milliméterekben és centiméterekben határozza meg a tumorméretet, az olyan általánosítások, mint férfiökölnyi, csecsemőfejnyi, ujjbegynyi nem használhatók az orvosi dokumentációban. A leírásnak tartalmaznia kell a tumorméreten kívül az egyéb vizuálisan és palpációval megítélhető leleteket, mint narancshéjtűnet, lividitás, exulceráció kiterjedése, váladékozás jellemzői. A nyirokcsomórégiók fizikális vizsgálata és leírása hasonlóképpen részletesen kell történjen.

Munkám során bár annak elsődleges célja a fizikális vizsgálat szerepének tisztázása volt, az is látható, hogy a módszer standardizálására nagy szükség van. A jelenlegi válaszmérő score rendszerek egyelőre csak a hisztológiai és modern képalkotó eljárásoknál alkalmazhatóak, az UH és FV nehezen standardizálható.

6. KÖVETKEZTETÉSEK

A fizikális vizsgálat és ultrahang szerepe a patológiai válasz előrejelzésében emlőtumor típusának szempontjából heterogén betegcsoportnál

- Rutin eljárás során a fizikális vizsgálat és az ultrahang jól előre jelzi a patológiai választ, de a fizikális vizsgálat jobb korrelációt mutatott a végső tumorválasszal.
- A fizikális vizsgálat elhagyhatatlan és alapvető diagnosztikus lépés a PST során, megbízhatóan jelzi a reziduális tumort, ezért még a korszerű vizsgálóeljárások birtokában sem megengedhető, hogy a kezelőorvos ne végezze el, minden kezelési ciklusban rögzíteni kell a FV-al mért tumornagyságot.
- Standardizálásra szükség van, a megbízhatóság feltétele a stabil vizsgálóteam, a jól összeszokott onkológus, radiológus és patológus, az emlőcentrumokban történő kezelés.

Megvizsgáltam, hogy várhatóan mely szubtypusok reagálnak a PST-re és milyen összefüggés van a patológiai válasz és a túlélés között

- Vizsgálatomban igazoltam, hogy a hazai gyakorlatnak megfelelő rutin eljárási körülmények között - amelyek egyébként követik az európai guideline-okat - a primer szisztémás kezelésre adott tumorválasz nem tér el a nemzetközi irodalmi adatoktól. A tripla negatív és Her2 pozitív daganatok PST kezelése egyértelműen javasolt, míg a luminal B-szerű daganatok esetében a meglévő markerek ismerete birtokában sem egyértelmű, hogy mely betegek profitálnak a PST-ből.
- Vizsgálatomban a mindennapi gyakorlatban alkalmazott eljárás és kezelések során egy centrum betegeinek adatait elemezve a pCR nem mutatott szignifikáns összefüggést a teljes túléléssel a nonresponder tumorokhoz képest. Eredményeim arra utalnak, hogy nem minden immunfenotípusú daganat esetén alkalmazható a patológiai komplett remisszió, mint túlélést helyettesítő végpont.
- Szubtypusokat vizsgálva azt találtam, hogy bár a tripla negatív emlőtumorkok nagyobb arányban értek el patológiai komplett remissziót, a túlélésben mégis ez a csoport hozta a legrosszabb mutatót.

- Heterogén betegcsoportban szignifikáns különbség volt a betegségmentes túlélésben a Chevallier III és IV csoportok között, ami egyébként megfelel a nemzetközi gyakorlatnak.

A patológiai válasz vizsgálata HER2 pozitív betegcsoportban célzott terápiával és anélkül, klinikai körülmények között

- Vizsgálatom során azt találtam, hogy a Her2 overexpresszáló emlődaganatos betegcsoportban a PST kezelés részeként a trastuzumab alkalmazásával a klinikai vizsgálatokban talált eredményeknél is kedvezőbb pCR rátát értünk el.
- Az endokrin érzékenységet mutató Luminális B/Her2-pozitív daganatok biológiai viselkedése eltérő: a pCR elérése ritkább, valamint annak prognosztikus értéke is kisebb. A Luminális B/Her2-pozitív daganatok esetén indokolt lehet további alcsoportok elkülönítése, a PST indikációs körének szűkítése. Jelenleg erre alkalmas önálló biomarker nincs, az összes prediktív és prognosztikus marker együttes mérlegelése adhat támpontot az elsődleges terápia kiválasztásában. A Luminális B immunfenotípusú emlődaganatok további vizsgálata, tipizálása, valamint markereinek kutatása izgalmas fejezete lesz az onkológiának.

Az FV és UH pontosságát vizsgáltam a patológiai válasz predikciójában HER2 pozitív emlőtumoros csoportban

- A morfológiai változások követése fizikális vizsgálattal jobban korrelált a patológiai válasszal, mint az ultrahangos mérések, mind standard kemoterápia, mind kombinált monoklonális antitest terápia esetén, de az alacsony betegszám miatt ennek az eredménynek további validálása szükséges nagyobb betegszámon.

7.ÖSSZEFOGLALÁS

A primer szisztémás terápia szolid tumorok esetén növeli a terápiás hatékonyságot, hosszútávú predikcióra és prognózisra ad lehetőséget és sokat segít a daganatok biológiai viselkedésének megértésében. Különösen alkalmas ennek vizsgálatára az emlőtumor, mivel rendkívül heterogén betegség. A jelenleg ismert prediktív és prognosztikus markerek a napi rutin során a tapasztalt kezelőorvos számára jó támpontot biztosítanak a megfelelő terápiás terv felállításához, ugyanakkor szükség van pontosabb és megbízhatóbb markerekre és gyorsan elérhető, könnyedén kivitelezhető vizsgálatokra. Munkám során arra kerestem a választ, hogy a meglévő hagyományos módszerek, mint az emlő fizikális vizsgálata, képes-e a mai modern képalkotók mellett biztonsággal előre jelezni a terápiás választ. Igazoltam, hogy a fizikális vizsgálat a „gold standard” része kell, hogy legyen, nem elhagyható módszer a legkorszerűbb vizsgálatok birtokában sem, és megbízható a mégoly drága biológiai terápia monitorozására is. A korszerű válaszmérő score rendszerek itt nem hasznosíthatók ugyan, de valamiféle standardizálásra a fizikális vizsgálat során is szükség van.

Az emlődaganat szubtypusok immunhisztokémiával történt klasszifikációja a klinikai gyakorlatban jól használható, egyéni terápiát tesz lehetővé, saját eredményeink jól követik az irodalmi adatokat. A patológiai komplett remisszió eléréséről a nemzetközi irodalom adatai alapján túlélési előny várható, bár az utóbbi években erről igen ellentmondó cikkek is napvilágot láttak. A mi eredményeink nem igazolták, hogy általában heterogén betegcsoportban primer szisztémás kezelésre létrejövő patológiai komplett remisszió előre jelezné a hosszú távú jobb túlélést. A szubtypusok és egyes jól meghatározott terápiák által jól körülírható betegcsoportokban azonban ez igaz lehet, ez további vizsgálatok tárgya, amelyet saját beteganyagunkon szeretnénk folytatni.

Külön entitás a Luminális B-szerű emlődaganat, melynek további vizsgálata, tipizálása, valamint markereinek kutatása izgalmas fejezete lesz az onkológiának, miután jelenleg sem egyértelmű még, hogy ki profitálhat a primer szisztémás terápiából ebben a betegcsoportban.

8.SUMMARY

In the case of solid tumours, primary systemic therapy increases the therapeutic effectiveness, enables long-term predictions and prognoses, and is especially helpful in understanding the biological behaviour of tumours. As a particularly heterogeneous illness, breast cancer is exceptionally suitable for this research. The predictive and prognostic markers known today provide a good starting point for experienced doctors during their daily routine work to set up a suitable therapy plan; however, there is a need for more exact and reliable markers and easy-to-conduct, readily available tests. During my work, I tried to answer the question whether, alongside today's modern imaging technologies, the already existing, traditional methods – e.g. the physical examination of the breast – are able to positively predict the therapeutic response. I proved that physical examination needs to be part of the gold standard; it cannot be forgotten even if the most up-to-date examination methods are available, and it is reliable even for monitoring expensive biological therapy. Though the modern response scoring systems cannot be employed here, some kind of standardisation is necessary in the case of physical examinations as well.

Classifying the breast subtypes using immunohistochemistry facilitates tailored therapy that is highly usable in clinical practice. Our own results closely follow the literary data. According to data in international literature, achieving pathological complete remission probably results in survival benefit, though in recent years, quite contradictory articles have been published about this subject. Our results did not confirm that in a mainly heterogeneous patient group, pathological complete remission achieved by primary systemic therapy predicts better long-term survival. However, it may be true in patient groups defined by subtypes and certain well-specified therapies; this is subject to further research which we would like to conduct on our own patient population.

Luminal B-type breast cancer is a separate entity; further examining and further subtyping it, researching its markers will constitute an exciting chapter of oncology, since presently it is not yet clear who in this patient group might benefit from primary systemic therapy.

9. IRODALOMJEGYZÉK

1. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R. (2014) Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*, 15(1):23-34.
2. Egészségügyi statisztikai évkönyv. Központi Statisztikai Hivatal, Budapest, 2014 (<http://www.ksh.hu>).
3. Neugent AI, Li FP. (2007) Cancer epidemiology and prevention. *Sci Am*, 12:2-11.
4. Bennet IC, Gattas M. (2000) The management of familial breast cancer. *Breast*, 9:247-263.
5. Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja az emlő daganatainak ellátásáról, 2014.
6. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene FL, Trotti A, editors. *AJCC cancer staging manual (7th edition)*. Springer, New York, NY, USA, 2010 (<https://cancerstaging.org>)
7. Kulka J, Szász AM. Szövettan In: Bodoky Gy. és Kopper L (szerk.). *Emlő- és nőgyógyászati onkológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2012; 70-83.
8. Amendoeira I, Apostolikas N, Bellock JP, Bianchi S, Boecker W, Borisch B, Bussolati G, Conolly CE, Cserni G, Decker T, Dervan P, Drijkoningen M, Ellis IO, Elston CW, Eusebi V, Faverly D, Heikkila P, Holland R, Kerner H, Kulka J, Jackuemier J, Lacerda M, Martinez-Penuela J, De Miguel C, Nordgren H, Peterse JL, Rank F, regitnig P, Reiner A, Sapino A, Sigal-Zafrani B, Tanous AM, Thorstenson S, Zozaya E, Wells CA. Quality assurance guidelines for pathology. Open biopsy and resection specimens. In: Perry N, Broeders M, de Wolf C, Törnberg S, Holland R, von Karsa L (editors). *European Guidelines for Quality Assurance in Breast cancer Screening and Diagnosis*, 4th edition. European Commission, Luxemburg, 2006: 258-311.
9. Nagykálnai T, Dank M. Az emlőrák endokrinterápiája. In: Jeney A, Kralovánszky J (szerk.), *Onkofarmakológia*. Medicina Könyvkiadó Zrt, Budapest, 2010: 741-764.
10. Braun L, Mietsch F, Seibold P, Schneeweiss A, Schirmacher P, Chang-Claude J, Peter Sinn H, Aulmann S. (2013) Intrinsic breast cancer subtypes defined by estrogen

receptor signalling-prognostic relevance of progesterone receptor loss. *Mod Pathol*, 26:1161-1171.

11. Prat A, Cheang MC, Martin M, Parker JS, Carrasco E, Caballero R, Tyldesley S, Gelmon K, Bernard PS, Nielsen TO, Perou CM. (2013) Prognostic significance of progesterone receptor-positive tumor cells within immunohistochemically defined luminal A breast cancer. *J Clin Oncol*, 31:203-209.
12. Allred DC, Harvey JM, Berardo M, Clark GM. (1998) Prognostic and predictive factors in breast cancer by immunohistochemical analysis. *Mod Pathol*, 11:155-168.
13. Slamon DJ, Clark GM, Wong SG, Levin WJ, Ullrich A, McGuire WL. (1987) Human breast cancer: correlation of relapse and survival with amplification of the HER-2/neu oncogene. *Science*, 235:177-182.
14. Hanahan D, Weinberg RA. (2011) Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144: 646-674.
15. Spears M, Taylor KJ, Munro AF, Cunningham CA, Mallon EA, Twelves CJ, Cameron DA, Thomas J, Bartlett JM. (2012) In situ detection of HER2:HER2 and HER2:HER3 protein-protein interactions demonstrates prognostic significance in early breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 132:463-470.
16. Endl E, Gerdes J. (2000) The Ki-67 protein: fascinating forms and an unknown function. *Exp Cell Res*, 257:231-237.
17. Dowsett M, Nielsen TO, A'Hern R, Bartlett J, Coombes RC, Cuzick J, Ellis M, Henry NL, Hugh JC, Lively T, McShane L, Paik S, Penault-Llorca F, Prudkin L, Regan M, Salter J, Sotiriou C, Smith IE, Viale G, Zujewski JA, Hayes DF, International Ki-67 in Breast Cancer Working G. (2011) Assessment of Ki67 in breast cancer: recommendations from the International Ki67 in Breast Cancer working group. *J Natl Cancer Inst*, 103:1656-1664.
18. Cserni G, Kulka J, Francz M, J ray B, K lman E, Kovács I, Kren cs T, Udvarhelyi N, Vass L. (2016) Az eml r k patológiai diagnosztikája, feldolgoz sa  s k rsz vettani leletez se, Szakmai  tmutat s a III. Eml r k Konszenzus Konferencia alapján. *Magyar Onkológia*, 60:209-228.
19. de Azambuja E, Cardoso F, de Castro G, Jr., Colozza M, Mano MS, Durbecq V, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart-Gebhart MJ, Paesmans M. (2007) Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: a meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. *Br J Cancer*, 96:1504-1513.

20. Fasching PA, Heusinger K, Haeberle L, Niklos M, Hein A, Bayer CM, Rauh C, Schulz-Wendtland R, Bani MR, Schrauder M, Kahmann L, Lux MP, Strehl JD, Hartmann A, Dimmler A, Beckmann MW, Wachter DL. (2011) Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment. *BMC Cancer*, 11:486.
21. Colozza M, Azambuja E, Cardoso F, Sotiriou C, Larsimont D, Piccart MJ. (2005) Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? *Ann Oncol*, 16:1723-1739.
22. Ács B, Zábó V, Vizkeleti L, Szász AM, Madaras L, Szentmártoni Gy, Tőkés T, Molnár ÁB, Molnár IA, Vári-Kakas S, Kulka J, Tőkés AM. (2017) Ki67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagnostic Pathology*12:20.
23. Goldhirsch A, Winer EP, Coates AS, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ, Panel M. (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 24:2206-2223.
24. Polley MY, Leung SC, McShane LM, Gao D, Hugh JC, Mastropasqua MG, Viale G, Zabaglo LA, Penault-Llorca F, Bartlett JM, Gown AM, Symmans WF, Piper T, Mehl E, Enos RA, Hayes DF, Dowsett M, Nielsen TO, International Ki67 in Breast Cancer Working Group of the Breast International G, North American Breast Cancer G. (2013) An international Ki67 reproducibility study. *J Natl Cancer Inst*, 105:1897-1906.
25. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, Thürlimann B, Senn HJ. (2015) Tailoring therapies-improving the management of early breast cancer. St.Gallen International Expert Consensus on the primary Therapy of early breast cancer. *Ann Oncol*, 26:1533-1546.
26. Albain KS, Barlow WE, Shak S, Hortobagyi GN, Livingstone RB, Yeh IT, Ravdin P, Bugarini R, Baehner FL, Davidson NE, Sledge GW, Winer EP, Hudis C, Ingle JN, Perez E, Pritchard KI, Shepherd L, Gralow JR, Joshizawa C, Allred DC, Osborne CK, Hayes DF. (2010) Prognostic and Predictive Value of the 21-Gene Recurrence Score Assay in a Randomized Trial of Chemotherapy for Postmenopausal, Node-Positive, Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer. *Lancet Oncol*, 11:55-65.
27. Hasset MJ, Silver SM, Hughes ME, Blayney DW, Edge SB, Herman JG, Hudis CA, Markom PK, Pettinga JE, Share D, Theriault R, Wong YN, Vandergrift J, Niland JC,

Weeks J. (2012) Adoption of gene expression profile testing and association with use of chemotherapy among women with breast cancer. *J Clin Oncol*, 30(18):2218-2226.

28. Lázár Gy, Bursics A, Farsang Z, Harsányi L, Kósa Cs, Maráz R, Mátrai Z, Paszt A, Pavlovics G, Tamás R. (2016) III. Emlőrák Konszenzus Konferencia- Az emlőrák korszerű sebészi kezelése. *Magyar Onkológia*, 60:194-207

29. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Withworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. (2011) Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 305(6):569-575.

30. Chia S, Swain SM, Byrd DR, Mankoff DA. (2008) Locally advanced and inflammatory breast cancer. *J Clin Oncol*, 26:786-790.

31. Kaufmann M, Minckwitz G, Mammounas EP, Cameon D, Carey LA, Cristofanilli M, Denkert C, Eiermann W, Gnant M, Harris JR, Karn T, Liedtke C, Mauri D, Rouzier R, Ruckhaeberle E, Semiglazov V, Symmans WF, Tutt A, Pusztai L. (2012) Recommendations from an International Consensus Conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. *Ann Surg Oncol*, 19(5): 1508-16.

32. Fisher B, Brown A, Mamounas E, Wieand S, Robidoux A, Margolese RG, Cruz AB, Jr., Fisher ER, Wickerham DL, Wolmark N, DeCillis A, Hoehn JL, Lees AW, Dimitrov NV. (1997) Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18. *J Clin Oncol*, 15:2483-2493.

33. Teshome M, Hunt KK. (2014) Neoadjuvant therapy in the treatment of breast cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 23(3): 505–523.

34. Andre F, Delaloge S. (2009) Neoadjuvant chemotherapy for breast cancers: current recommendations and future directions. *Eur J Cancer*, 45 Suppl 1:368-370.

35. Chaudry M, Lei X, Gonzalez-Angulo AM, Mittendorf EA, Valero V, Tripathy D, Hortobagyi GN, Chavez-MacGregor M. (2015) Recurrence and survival among breast cancer patients achieving a pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 53 (2):417-23.

36. Prowell TM, Pazdur R. (2012) Pathological Complete Response and Accelerated Drug Approval in Early Breast Cancer. *N Engl J Med*, 366:2438-2441.

37. Kaufmann M, Hortobagyi GN, Goldhirsch A, Scholl S, Makris A, Valagussa P, Blohmer JU, Eiermann W, Jackesz R, Jonat W, Lebeau A, Loibl S, Miller W, Seeber S,

Semiglazov V, Smith R, Souchon R, Stearns V, Untch M, von Minckwitz G. (2006) Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. *J Clin Oncol*, 24:1940-1949.

38. Kim MM, Allen P, Gonzalez-Angulo AM, Woodward WA, Merc-Berstarm F, Buzdar AU, Hunt KK, Kuerrer HM, Litton JK, Hortobagyi GN, Buchholz TA, Mittendorf EA. (2013) Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. *Ann Oncol*, 24(8):1999-2004.

39. Mieog JS, van der Hage JA, van der Veide CJ. (2007) Preoperative chemotherapy for women with operable breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 2:CD005002.

40. Kong X, Moran MS, Zhang N, Haffty B, Yang Q. (2011) Meta-analysis confirms achieving pathological complete response after neoadjuvant chemotherapy predicts favourable prognosis for breast cancer patients. *Eur J Cancer*, 47(14):2084-90.

41. Gianni L, Pienkowski T, Im HY, Roman L, Tseng LM, Liu MC, Lluch A, Staroslawska E, de la Haba-Rodriguez J, Im SA, Pedrini JL, Poirier B, Morandi P, Semiglazov V, Srimuninnimit V, Bianchi G, Szado T, Ratnayake J, Ross G, Valagussa P. (2011) Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 13(1):25-32.

42. European Medicines Agency: EMA/CHMP/151853/2014: Draft guideline on the role of the pathological complete response as an endpoint in neoadjuvant breast cancer studies.

43. Rastogi P, Anderson SJ, Bear HD, Geyer CE, Kahlenberg MS, Robidoux A, Margolese RG, Hoehn JL, Vogel VG, Dakhil SR, Tamkus D, King KM, Pajon R, Wright MJ, Robert J, Paik S, Mamounas EP, Wolmark N. (2008) Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. *J Clin Oncol*, 26:778-785.

44. Berruti A, Amoroso V, Gallo F, Bertaglia V, Simoncini E, Pedersini R, Ferrari L, Bottini A, Bruzzi P, Sormani MP. (2014) Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies. *J Clin Oncol*, 32:3883-3891.

45. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Meija JA, Symmans WF, Gonzales-Angulo AM, Hennessy B, Green M, Cristofanilli M, Hortobagyi GN, Pusztai

- L. (2008) Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol*, 26(8):1275-81.
- 46.** Venturini M, Del Mastro L, Aitini E, Baldini E, Caroti C, Contu A, Testore F, Brema F, Pronzato P, Cavazzini G, Sertolli MR, Canavese G, Rosso R, Bruzzi P. (2005) Dose-dense adjuvant chemotherapy in early breast cancer patients: results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst*, 97(23):1724-33.
- 47.** Bonilla L, Ben-Aharon I, Vidal L, Gaftre-Gvili A, Leibovici L, Stemmer SM. (2010) Dose-dense chemotherapy in nonmetastatic breast cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Natl Cancer Inst*, 102(24):1845-54.
- 48.** Ring AE, Smith IE, Ashley S, Fulford LG, Lakhani SR. (2004) Oestrogen receptor status, pathological complete response and prognosis in patients receiving neoadjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Br J Cancer*, 91:2012-2017.
- 49.** von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, Gerber B, Eiermann W, Hilfrich J, Huober J, Jackisch C, Kaufmann M, Konecny GE, Denkert C, Nekljudova V, Mehta K, Loibl S. (2012) Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol*, 30:1796-1804.
- 50.** Baselga J, Bradbury I, Eidtmann H, Di Cosimo S, de Azambuja E, Aura C, Gomez H, Dinh P, Fauria K, Van Dooren V, Aktan G, Goldhirsch A, Chang TW, Horvath Z, Coccia-Portugal M, Domont J, Tseng LM, Kunz G, Sohn JH, Semiglazov V, Lerzo G, Palacova M, Probachai V, Puztai L, Untch M, Gelber RD, Piccart-Gebhart M, Neo AST. (2012) Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*, 379:633-640.
- 51.** Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) (2014) <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>.
- 52.** Chevallier B, Roche H, Olivier JP, Chollet P, Hurteloup P. (1993) Inflammatory breast cancer. Pilot study of intensive induction chemotherapy (FEC-HD) results in a high histologic response rate. *Am J Clin Oncol*, 16:223-228.

- 53.** Sataloff DM, Mason BA, Prestipino AJ, Seinige UL, Lieber CP, Baloch Z. (1995) Pathologic response to induction chemotherapy in locally advanced carcinoma of the breast: a determinant of outcome. *J Am Coll Surg*, 180:297-306.
- 54.** Pinder SE, Provenzano E, Earl H, Ellis IO. (2007) Laboratory handling and histology reporting of breast specimens from patients who have received neoadjuvant chemotherapy. *Histopathology*, 50:409-417.
- 55.** Penault-Llorca F, Abrial C, Raoelfils I, Cayre A, Mouret-Reynier MA, Leheurteur M, Durando X, Achard JL, Gimbergues P, Chollet P. (2008) Comparison of the prognostic significance of Chevallier and Sataloff's pathologic classifications after neoadjuvant chemotherapy of operable breast cancer. *Hum Pathol*, 39:1221-1228.
- 56.** Petrelli F, Coinu A, Cabiddu M, Ghilardi M, Lonati V, Barni S. (2013) Five or more years of adjuvant endocrine therapy in breast cancer: a meta-analysis of published randomised trials. *Breast Cancer Res Treat*, 140(2):233-40.
- 57.** Balmativola D, Marchio C, Maule M, Chiusa L, Annaratone L, Maletta F, Montemurro F, Kulka J, Figueiredo P, Varga Z, Liepniece-Karele I, Cserni G, Arkoumani E, Amendoeira I, Callagy G, Reiner-Concin A, Cordoba A, Bianchi S, Decker T, Glaser D, Focke C, van Diest P, Grabau D, Lips E, Wesseling J, Arisio R, Medico E, Wells C, Sapino A. (2014) Pathological non-response to chemotherapy in a neoadjuvant setting of breast cancer: an inter-institutional study. *Breast Cancer Res Treat*, 148:511-523.
- 58.** Loi S. (2013) Tumor-infiltrating lymphocytes, breast cancer subtypes and therapeutic efficacy. *Oncoimmunology*, 2(7):e24720:1-3
- 59.** Tardivon AA, Ollivier L, El Khoury C, Thibault F. (2006) Monitoring therapeutic efficacy in breast carcinomas. *Eur Radiol*, 16:2549-2558.
- 60.** Bidlek M, Kovacs E, Feher K, Godeny M. (2015) [New trends and novel possibilities in the diagnostic imaging of breast cancer]. *Magy Onkol*, 59:44-55.
- 61.** Vinnicombe SJ, MacVicar AD, Guy RL, Sloane JP, Powles TJ, Knee G, Husband JE. (1996) Primary breast cancer: mammographic changes after neoadjuvant chemotherapy, with pathologic correlation. *Radiology*, 198:333-340.
- 62.** Moskovic EC, Mansi JL, King DM, Murch CR, Smith IE. (1993) Mammography in the assessment of response to medical treatment of large primary breast cancer. *Clin Radiol*, 47:339-344.
- 63.** Schott AF, Roubidoux MA, Helvie MA, Hayes DF, Kleer CG, Newman LA, Pierce LJ, Griffith KA, Murray S, Hunt KA, Paramagul C, Baker LH. (2005) Clinical and

radiologic assessments to predict breast cancer pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*, 92:231-238.

64. Roubidoux MA, LeCarpentier GL, Fowlkes JB, Bartz B, Pai D, Gordon SP, Schott AF, Johnson TD, Carson PL. (2005) Sonographic evaluation of early-stage breast cancers that undergo neoadjuvant chemotherapy. *J Ultrasound Med*, 24:885-895.

65. Lernevall A. (2000) Imaging of axillary lymph nodes. *Acta Oncol*, 39:277-281

66. Balu-Maestro C, Chapellier C, Bleuse A, Chanalet I, Chauvel C, Largillier R. (2002) Imaging in evaluation of response to neoadjuvant breast cancer treatment benefits of MRI. *Breast Cancer Res Treat*, 72:145-152.

67. Londero V, Bazzocchi M, Del Frate C, Puglisi F, Di Loreto C, Francescutti G, Zuiani C. (2004) Locally advanced breast cancer: comparison of mammography, sonography and MR imaging in evaluation of residual disease in women receiving neoadjuvant chemotherapy. *Eur Radiol*, 14:1371-1379.

68. Thibault F, Nos C, Meunier M, El Khoury C, Ollivier L, Sigal-Zafrani B, Clough K. (2004) MRI for surgical planning in patients with breast cancer who undergo preoperative chemotherapy. *Am J Roentgenol*, 183:1159-1168.

69. Atuegwu NC, Arlinghaus LR, Li X, Brianwelch E, Chakravarthy BA, Gore JC, Yankeelov TE. (2011) Integration of diffusion-weighted MRI data and a simple mathematical model to predict breast tumor cellularity during neoadjuvant chemotherapy. *Magn Reson Med*, 66(6):1689-1696.

70. Belli P, Costantini M, Ierardi C, Bufi E, Amato D, Mule A, Nardone L, Terribile D, Bonomo L. (2011) Diffusion-weighted Imaging in Evaluating the Response to Neoadjuvant Breast Cancer Treatment. *Breast J*, 17(6):610-619.

71. Rosen EL, Eubank WB, Mankoff DA. (2007) FDG PET, PET/CT, and breast cancer imaging. *Radiographics*, 27 Suppl 1:S215-229.

72. Kumar R, Chauhan A, Zhuang H, Chandra P, Schnall M, Alavi A. (2006) Clinicopathologic factors associated with false negative FDG-PET in primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, 98:267-274.

73. Eubank WB, Mankoff DA. (2004) Current and future uses of positron emission tomography in breast cancer imaging. *Seminars in Nucl Med*, 34:224-240.

74. Groheux D, Espie M, Giacchetti S, Hindie E. (2013) Performance of FDG PET/CT in the clinical management of breast cancer. *Radiology*, 266:388-405.

75. Cooper KL, Harnan S, Meng Y, Ward SE, Fitzgerald P, Papaioannou D, Wyld L, Ingram C, Wilkinson ID, Lorenz E. (2011) Positron emission tomography (PET) for

assessment of axillary lymph node status in early breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*, 37:187-198.

76. Wahl RL, Siegel BA, Coleman RE, Gatsonis CG, Group PETS. (2004) Prospective multicenter study of axillary nodal staging by positron emission tomography in breast cancer: a report of the staging breast cancer with PET Study Group. *J Clin Oncol*, 22:277-285.

77. Groheux D, Giacchetti S, Delord M, Hindie E, Vercellino L, Cuvier C, Toubert ME, Merlet P, Hennequin C, Espie M. (2013) 18F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: comparison to conventional staging. *J Nucl Med*, 54:5-11.

78. Andrade WP, Lima EN, Osorio CA, do Socorro Maciel M, Baiocchi G, Bitencourt AG, Fanelli MF, Damascena AS, Soares FA. (2013) Can FDG-PET/CT predict early response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer? *Eur J Surg Oncol*, 39:1358-1363.

79. Humbert O, Cochet A, Riedinger JM, Berriolo-Riedinger A, Arnould L, Coudert B, Desmoulins I, Toubreau M, Dygai-Cochet I, Guiu S, Coutant C, Fumoleau P, Brunotte F. (2014) HER2-positive breast cancer: F-18-FDG PET for early prediction of response to trastuzumab plus taxane-based neoadjuvant chemotherapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 41:1525-33.

80. WHO Handbook for Reporting Results of Cancer Treatment. Geneva (Switzerland): World Health Organization Offset, 1979, Publication No. 48.

81. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan RS, Rubinstein L, Verweij J, Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Christian MC, Gwyther SG. (2000) New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J Natl Cancer Inst*, 92:205-216.

82. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. (2009) New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*, 45:228-247.

83. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. (2009) From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*, 50 Suppl 1:122S-150S.

84. Veronesi U, Cascinelli N, Mariani L, Greco M, Saccozzi R, Luini A, Aguilar M, Marubini E. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized study comparing breast-

conserving surgery with radical mastectomy for early breast cancer. *N Engl J Med*, 347:1227-1232.

85. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, Jeong JH, Wolmark N. (2002) Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med*, 347:1233-1241.

86. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group, Darby S, McGale P, Correa C, Taylor C, Arriagada R, Clarke M, Cutter D, Davies C, Ewertz M, Godwin J, Gray R, Pierce L, Whelan T, Wang Y, Peto R. (2011) Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10,801 women in 17 randomised trials. *Lancet*, 378:1707-1716.

87. Wolff AC, Hammond ME, Schwartz JN, Hagerty KL, Allred DC, Cote RJ, Dowsett M, Fitzgibbons PL, Hanna WM, Langer A, McShane LM, Paik S, Pegram MD, Perez EA, Press MF, Rhodes A, Sturgeon C, Taube SE, Tubbs R, Vance GH, van de Vijver M, Wheeler TM, Hayes DF, American Society of Clinical O, College of American P. (2007) American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists guideline recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer. *J Clin Oncol*, 25:118-145.

88. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, Allred DC, Bartlett JM, Bilous M, Fitzgibbons P, Hanna W, Jenkins RB, Mangu PB, Paik S, Perez EA, Press MF, Spears PA, Vance GH, Viale G, Hayes DF, American Society of Clinical O, College of American P. (2013) Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*, 31:3997-4013.

89. Goldhirsch A, Winer eP, Coates AS, Gelber D, Piccart-Gebhart M, Thurlimann B, Senn HJ. (2013) Personalizing the treatment of women with early breast cancer: highlights of the St Gallen international expert Consensus on the Primary Therapy of early Breast Cancer 2013. *Ann Oncol*, 2013;24: 2206-2223.

90. Cserni G, Francz M, Jaray B, Kalman E, Kovacs I, Kulka J, Orosz Z, Udvarhelyi N, Vass L. (2010) [Pathologic diagnosis and histopathology record of breast cancer]. *Magy Onkol*, 54:217-226.

- 91.** Chagpar AB, Middleton LP, Sahin AA, Dempsey P, Buzdar AU, Mirza AN, Ames FC, Babiera GV, Feig BW, Hunt KK, Kuerer HM, Meric-Bernstam F, Ross MI, Singletary SE. (2006) Accuracy of physical examination, ultrasonography, and mammography in predicting residual pathologic tumor size in patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg*, 243:257-264.
- 92.** Herrada J, Iyer RB, Atkinson EN, Sneige N, Buzdar AU, Hortobagyi GN. (1997) Relative value of physical examination, mammography, and breast sonography in evaluating the size of the primary tumor and regional lymph node metastases in women receiving neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma. *Clin Cancer Res*, 3:1565-1569.
- 93.** Yeh E, Slanetz P, Kopans DB, Rafferty E, Georgian-Smith D, Moy L, Halpern E, Moore R, Kuter I, Taghian A. (2005) Prospective comparison of mammography, sonography, and MRI in patients undergoing neoadjuvant chemotherapy for palpable breast cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 184:868-877.
- 94.** An YY, Kim SH, Kang BJ, Lee AW. (2015) Treatment Response Evaluation of Breast Cancer after Neoadjuvant Chemotherapy and Usefulness of the Imaging Parameters of MRI and PET/CT. *J Korean Med Sci*, 30(6):808-815.
- 95.** Gawne-Cain ML, Smith E, Darby M, Given-Wilson R. The use of ultrasound for monitoring breast tumour response to pro-adjuvant therapy. (1995) *Clin Radiol*, 50:681-686.
- 96.** Pusztai L. Preoperative systemic chemotherapy and pathologic assessment of response. (2008) *Pathol Oncol Res*, 14:169-171.
- 97.** Tan MC, Al Mushawah F, Gao F, Aft RL, Gillanders WE, Eberlein TJ, Margenthaler JA. (2009) Predictors of complete pathological response after neoadjuvant systemic therapy for breast cancer. *Am J Surg*, 198:520-525.
- 98.** von Minckwitz G, Sinn HP, Raab G, Loibl S, Blohmer JU, Eidtmann H, Hilfrich J, Merkle E, Jackisch C, Costa SD, Caputo A, Kaufmann M. (2008) Clinical response after two cycles compared to HER2, Ki-67, p53, and bcl-2 in independently predicting a pathological complete response after preoperative chemotherapy in patients with operable carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res*, 10: R30.
- 99.** Smith IC, Heys SD, Hutcheon AW, Miller ID, Payne S, Gilbert FJ, Ah-See AK, Eremin O, Walker LG, Sarkar TK, Eggleton SP, Ogston KN. (2002) Neoadjuvant chemotherapy in breast cancer: significantly enhanced response with docetaxel. *J Clin Oncol*, 20:1456-1466.

- 100.** 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. (2005) Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clin Cancer Res*, 11:5678-5685.
- 101.** Hirata T, Shimizu C, Yonemori K, Hirakawa A, Kouno T, Tamura K, Ando M, Katsumata N, Fujiwara Y. (2009) Change in the hormone receptor status following administration of neoadjuvant chemotherapy and its impact on the long-term outcome in patients with primary breast cancer. *Br J Cancer*, 101:1529-1536.
- 102.** de Ronde JJ, Hannemann J, Halfwerk H, Mulder L, Staver ME, Vrancken Peeters MJ, Wesseling J, van de Vijver M, Wessels LF, Rodenhuis S. (2010) Concordance of clinical and molecular breast cancer subtyping in the context of preoperative chemotherapy response. *Breast Cancer Res Treat*, 119:119-126.
- 103.** Jung SY, Kim SK, Nam BH, Min SY, Lee SJ, Park C, Kwon Y, Kim EA, Ko KL, Park IH, Lee KS, Shin KH, Lee S, Kim SW, Kang HS, Ro J. (2010) Prognostic Impact of (18F) FDG-PET in operable breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol*, 17: 247-253.
- 104.** Gianni L, Eiermann W, Semiglazov V, Manikhas A, Lluch A, Tjulandin S, Zambetti M, Vazquez F, Byakhov M, Lichinitser M, Climent MA, Ciruelos E, Ojeda B, Mansutti M, Bozhok A, Baronio R, Feyereislova A, Barton C, Valagussa P, Baselga J. (2010) Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. *Lancet*, 375:377-384.
- 105.** Untch M, Rezai M, Loibl S, Fasching PA, Huober J, Tesch H, Bauerfeind I, Hilfrich J, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Kuhn T, du Bois A, Blohmer JU, Thomssen C, Dan Costa S, Jackisch C, Kaufmann M, Mehta K, von Minckwitz G. (2010) Neoadjuvant treatment with trastuzumab in HER2-positive breast cancer: results from the GeparQuattro study. *J Clin Oncol*, 28:2024-2031.
- 106.** Di Cosimo S, Arpino G, Generali D. (2014) Neoadjuvant treatment of HER2 and hormone-receptor positive breast cancer - moving beyond pathological complete response. *Breast*, 23:188-192.
- 107.** Vaz-Luis I, Ottesen RA, Hughes ME, Marcom PK, Moy B, Rugo HS, Theriault RL, Wilson J, Niland JC, Weeks JC, Lin NU. (2012) Impact of hormone receptor status on patterns of recurrence and clinical outcomes among patients with human epidermal

growth factor-2-positive breast cancer in the National Comprehensive Cancer Network: a prospective cohort study. *Breast Cancer Res*, 14:R129.

108. Gudlaugsson E, Skaland I, Janssen EA, Smaaland R, Shao Z, Malpica A, Voorhorst F, Baak JP. (2012) Comparison of the effect of different techniques for measurement of Ki67 proliferation on reproducibility and prognosis prediction accuracy in breast cancer. *Histopathology*, 61:1134-1144.

109. Tőkés T, Torgyík L, Kulka J, Borka K, Szasz AM, Tóth A, Harsányi L, Lengyel Zs, Györke T, Dank M. (2014) FDG-PET-CT in the early response evaluation for primary systemic therapy of breast cancer. *Centr Eur J Med*, 9:306-312.

10.SAJÁT PUBLIKÁCIÓK JEGYZÉKE

Az értekezés témájában megjelent eredeti közlemények

Ács B, Zámbó V, Vizkeleti L, Szász AM, Madaras L, **Szentmártoni Gy**, Tőkés T, Molnár BÁ, Molnár IA, Vári-Kakas S, Janina Kulka J, Tőkés AM. (2017) Ki-67 as a controversial predictive and prognostic marker in breast cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy. *Diagn Pathol.* 21;12(1):20.

IF: 2.087

Szentmártoni G, Tokes AM, Tokes T, Somlai K, Szasz AM, Torgyik L, Kulka J, Dank M. (2016) Morphological and pathological response in primary systemic therapy of patients with breast cancer and the prediction of disease free survival: a single center observational study. *Croat Med J*, 57(2):131-9.

IF:1.619

Tőkés T, Torgyik L, **Szentmártoni Gy**, Somlai K, Tóth A, Kulka J, Dank M. (2015) Primary systemic therapy for breast cancer: Does the patient's involvement in decision-making create a new future? *Patient Educ Couns*, 98: 695-703.

IF: 2.232

Tőkés T, **Szentmártoni Gy**, Torgyik L, Kajáry K, Lengyel Zs, Györke T, Molnár B Á, Tőkés AM, Kulka J, Dank M. (2015) Response evaluation after primary systemic therapy of Her2 positive breast cancer - an observational cross-sectional study. *Croat Med J*, 56: 128-38.

IF: 1.483

Tőkés T, **Szentmártoni Gy**, Torgyik L, Somlai K, Kulka J, Lengyel Zs, Györke T, Dank M. (2015) Complexity of Response Evaluation During Primary Systemic Therapy of Breast Cancer: Scoring Systems and Beyond – Preliminary Results. *Anticancer Res*, 35: 5063-72.

IF: 1.895

Tőkés T, **Szentmártoni Gy**, Lengyel Zs, Györke T, Dank M. (2014) Tumorselektív mérés az emlőrák primer szisztémás kezelése során, *LAM*, 24: 99-105.

Kulka J, Tőkés A, Tóth A, Szász AM, Farkas A, Borka K, Járay B, Székely E, Istók R, Lotz G, Madaras L, Korompay A, Harsányi L, László Zs, Rusz Z, Molnár B, Molnár I, Kenessey I, **Szentmártoni Gy**, Székely B, Dank M. (2009) Az emlődaganatok primer szisztémás kemoterápiájára adott válasza az immunhisztokémiai fenotípus tükrében. Magyar Onkológia, 53:335-343.

Az értekezés témájától független közlemények

Brown D, Smeets D, Szekely B, Larsimont D, Szasz AM, Adnet PY, Rothe F, Rouas G, Nagy Z, Farago Z, Tokes AM, Dank M, **Szentmartoni G**, Udvarhelyi N, Zoppoli G, Pusztai L, Piccart M, Kulka J, Lambrechts D, Sotiriou C, Desmedt C. (2017) Phylogenetic analysis of metastatic progression in breast cancer using somatic mutations and copy number aberrations. Nature communications, 8:14944.

IF: 12.124

Szekely B, Nagy Z, Farago Zs, Kiss O, Lotz G, Kovacs KA, Madaras L, Udvarhelyi N, Dank M, **Szentmartoni G**, Baranyai Z, L. Harsanyi L, Tőkés AM, Timar J, Szasz AM, Kulka J. (2017) Comparison of immunophenotypes of primary breast carcinomas and multiple corresponding distant metastases: an autopsy study of 25 patients. Clin Exp Metastasis, 34(1):103-113.

IF: 3.114

Tőkés T, Kajáry K, **Szentmártoni G**, Lengyel Z, Györke T, Torgyík L, Somlai K, Tőkés AM, Kulka J, Dank M. (2017) Predictive and prognostic value of FDG-PET/CT imaging and different response evaluation criteria after primary systemic therapy of breast cancer. Breast Cancer, 24(1) 137-146.

IF: 1.572

Somlai K, Torgyik P, Pfeiffer C, Sulz R, Tőkés T, **Szentmártoni Gy**, Kulka J, Riedl E, Imreh D, Szijártó A, Sinkó D, Kovács A, Dank M. (2016) WEB alapú dinamikus adatrögzítés az emlőrák diagnosztikában. IME, 15(10)33-37.

Tőkés T, Tokes AM, **Szentmartoni G**, Kiszner G, Madaras L, Kulka J, Krenacs J, Krenacs T, Dank M. (2016) Expression of cell cycle markers is predictive of the response

to primary systemic therapy of locally advanced breast cancer. Virchows archive, 468: (6)675-686.

IF: 2.848

Tőkés T, **Szentmártoni Gy**, Kajáry K, Torgyík L, Lengyel Z, Györke T, Dank M. (2016) PET/CT vizsgálatok az emlődaganatok ellátásában. IME, 15(6) 38-42.

Dank M, **Szentmártoni Gy**, Orosz Zs, Tóth A, Tőkés T. (2014). Immun(onko)terápia – út a jövőbe. Klin Onkol, 1:237-243.

Dank M, **Szentmártoni Gy**, Tőkés T. (2014) Genetika az általános onkológiában. Magyar Belorvosi Archivum, 67: 363-365.

Bansaghi Z, Kaposi PN, Lovas G, **Szentmartoni G**, Varallyai G, Bata P, Kalina I, Futacsi B, Berczi V. (2013) Cerebral iodized lipid embolization via a pulmonary arteriovenous shunt: rare complication of transcatheter arterial embolization for hepatocellular carcinoma. World J Surg Oncol, 11:122.

IF: 1.200

Madaras L, Szász MA, Baranyák Z, Tőkés AM, Szittyá L, Lotz G, Székely B, **Szentmártoni Gy**, Dank M, Baranyai Z, Kulka J. (2012) Fiatal- és időskori emlődaganatok morfológiai és molekuláris sajátosságai közötti összefüggések. Magyar onkológia, 56 (2) 75-78.

Tőkés T, Somlai K, Székely B, Kulka J, **Szentmártoni Gy**, Torgyik L, Galgóczy H, Lengyel Zs, Györke T, Dank M. (2012) Az FDG-PET-CT szerepe az emlőrák primer szisztémás kezelése során: a metabolikus változások és a patológiai remisszió összefüggései. Orv Hetil, 153: 1958-64.

Szekely B*, **Szentmartoni G***, Kulka J, Szasz AM, Langmar Z, Dank M. (2011) Primary sytemic therapy in breast cancer-an update for gynecologic oncologists. Eur J Gynec Oncol, 32(6):636-41.

**megosztott első szerzők*

IF: 0,474

Szentmártoni Gy. (2011) Metasztatikus emlőrák sikeres palliatív fulvesztrant terápiaja. LAM, 21(1):61-62.

Dank M, **Szentmártoni Gy**, Székely B, Langmár Z. (2010) Daganatos beteg fájdalomcsillapítása. Hippocrates, 2: 91-94.

Szekely B, Madaras L, **Szentmartoni G**, Szasz AM, Baranyak Z, Szittya L, Torgyik L, Zergenyi E, Borbenyi E, Kenessey I, Korompay A, Langmar Z, Banhidy F, Kulka J, Dank M. (2010) A fiatal és időskori emlőrák összehasonlítása klinikopatológiai jellemzők alapján. Magyar Onkológia, 54 (1) 19-26.

Székely B, Langmár Z, Somlai K, **Szentmártoni Gy**, Szalay K, Korompay A, Szász AM, Kulka J, Bánhidly F, Dank M. (2010) A várandósság alatti emlőrák kezelése. Orvosi Hetilap. 151,32:1299-1303.

Dank M, Torgyik L, **Szentmártoni Gy**. (2007) Az előrehaladott gyomorrák gyógyszeres kezelésének lehetőségei 2007-ben. Magyar Onkológia, 3: 209-217.

Kiss K, **Szentmártoni Gy**, Somos P, Farkas Sz., Schiszler T, Makó E. (2006) A vénás intravasatio mint a HSG vizsgálat ritka komplikációja. Magyar Nőorvosok Lapja, 69:145-147.

Kiss K, **Szentmártoni Gy**, Mester Ádám, Györke T, Makó E. (2003) Monostoticus Paget-kór: elefántcsont csigolya - egy eset kapcsán. Osteologiai Közlemények, 2:93-95.

11.KÖSZÖNETNYILVÁNÍTÁS

Köszönettel tartozom témavezetőmnek, Dr. Dank Magdolna Professzor Asszonynak, hogy már a kezdetektől fogva buzdított és terelgetett a tudományos munka felé, és megteremtette a feltételeket ahhoz, hogy a napi rutin mellett a kutatás is helyet kapjon.

Köszönöm a Patológiai Tudományok Doktori Iskola vezetőjének, Dr. Kovalszky Ilona Professzor Asszonynak, hogy PhD tanulmányaimat magas színvonalon végezhettem el.

Hálás vagyok Dr. Tőkés Anna-Máriának a SE II.sz. Patológiai Intézetéből, aki szakmai tudásával segítette munkámat, építő kritikája és gyakorlati útmutatásai sokszor kisegítettek. Sokat tanulhattam Dr. Kulka Janina Professzor Asszonytól, nem csak szakmailag, de emberileg is az onkoteamekben együtt töltött idő során.

Köszönettel tartozom munkatársaimnak, akik türelmesen és támogatással egyengették utamat idáig. Köszönöm dr. Somlai Krisztián és Dr. Tőkés Tímea segítségét, akik mellettem voltak, együtt dolgoztak velem, támogattak törekvéseimben, átsegítettek a holtponatokon és segítettek a publikációs nehézségeim legyőzésében.

Dr. Dohán Orsolya házi bírálata során építő kritikájával elérte, hogy egy jobb, magasabb színvonalú munka elkészülhessen.

Hálás vagyok minden szerzőtársamnak a közös gondolkodásért, a publikációkért és remélem, hogy továbbra is hasznos tagja lehetek ennek a csodálatos közösségnek. És nem utolsó sorban köszönöm minden betegünknek, akik adataikkal kutatásainkat támogatják, eredményesebbé teszik, miközben méltósággal viselik betegségüket.

Végezetül, köszönettel tartozom családomnak, férjemnek és három gyermekemnek, akik türelemmel és biztatással mindvégig mellettem álltak.