

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

Doktori tézisek

**dr. Szentmártoni Gyöngyvér**

Semmelweis Egyetem

Patológiai Tudományok Doktori Iskola



Témavezető: Dr. Dank Magdolna, Ph.D., egyetemi tanár

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., D.Sc., egyetemi tanár

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

Dr. Szijártó Attila, Ph.D., D.Sc., egyetemi docens

Budapest

2017

## 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. Közben 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 gyulladáshoz társuló 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 végezhetőek 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.

## 2.CÉLKÍTÚZÉSEK

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 fizikális vizsgálat pontosságát vizsgáltam a patológiai válasz predikciójában Her2 pozitív emlőtumoros csoportban neoadjuváns kezelés esetében. Megvizsgáltam, hogy a FV és az UH 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. 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 gyulladásoos emlőrákot, a metasztatikus betegséget, a hormonterápián átesett betegeket, vagy ha sebészi és sugárterápia történt korábban. A vizsgálatban való beválasztás feltétele volt a kezelés előtti szövetsani minta és immunhisztokémia (IHC) megléte. A betegek legalább két ciklus szisztémás kezelést kaptak, a vizsgálatokat pedig egy centrumban lévő azonos szakorvoscsoport végezte. A radiológiai diagnózis alapja a mammográfia és emlő UH. Csak azon betegek kerültek beválasztásra, akik a PST-t követő műtéti ellátásba is beleegyeztek, így a szövetsani diagnózis rendelkezésre állt. 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 igazolták a távoli áttétek hiányát és csak azon betegek kerültek beválasztásra, akik a PST komplettálása után a műtéti terápiába beleegyeztek. A betegeket két csoportra osztottam: vizsgáltam a kemoterápiához adott biológiai terápiát neoadjuvánsan kapó Her2 overexpresszáló emlődaganatos betegeket (1. kezelési csoport) és azon betegeket akik biológiai terápiát csupán az adjuváns terápia részeként kapták (2. kezelési csoport).

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

A fizikális vizsgálatot 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 hisztopatológiai analízis a PST-t megelőző core-biopsziás mintákon és a terápiát követő műtét szövettani specimenjein egyaránt megtörtént. A core-biopsziák esetében a hematoxilin-eozin metszetek alapján a hisztológiai típust, nukleáris grade-et, tubulus formációt, mitózis indexet, gyulladásos és lymphoid sejtes infiltrációt, illetve az in situ komponens és a lymphovascularis infiltráció mértékét rögzítettem.

A hormonreceptor státus, a Her2, Ki-67 LI meghatározása a core-biopsziák rutin IHC vizsgálatával történt. Az ER és PR pozitivitást 3 vagy annál magasabb Allred pontszám esetén tartjuk bizonyítottnak. A Her2 overexpresszió 3+ IHC vagy 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. A biológiai szubtypust a 13th St. Gallen Konszenzus alapján határoztuk meg.

A műtéti szövettan elemzése során a 2009-es Kecskeméti Konszenzus dokumentum ajánlásai szerint azonosítottam a pCR-t elért betegeket. A pCR definíciója, a primer tumor tekintetében ypT0/ypTis volt, azaz a DCIS jelenléte a mintában megengedett volt. Az eltávolított nyirokcsomók esetében is vizsgáltam és rögzítettem az érintettséget, illetve a tumorválasz mértékét, itt a remissziót ypN0 esetén tekintettem komplettnek.

A patológiai választ mind a Chevallier, mind a Sataloff beosztás szerint értékeltem.

### **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 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 komplett 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 szubtypusok 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.

## 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. 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 karcinomát 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. 67 betegnek volt nyirokcsomóérintettsége staging vizsgálatokkal (57,8%). A hormonreceptor státuszt tekintve 52,6 % volt ER pozitív és 34.5 % PR pozitív betegek aránya.

A primer szisztémás kezelés összetétele megfelel a vizsgált periódusban érvényes nemzetközi 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.

Megvizsgáltam a 25 esetet, ahol pCR-t értünk el. Ezek között fizikális vizsgálattal 9 bizonyult részleges válasznak, a többi komplett remissziónak. A rendelkezésre álló UH vizsgálatok 5 esetben jelezték a komplett remissziót, 9 esetben parciálisnak írták le az egyébként pCR-t. 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 vizsgáltam, hogy a pCR-t elérő csoportban az ultrahang vizsgálat adott-e plusz információt a fizikális vizsgálathoz. 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. 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 birtokolt ismeretekhez képest számottevő hozzáadott információt nem adott az UH ebben a betegcsoportban.

#### **4.2. Molekuláris szubtipusok primer szisztémás kezelése, a patológiai komplett remisszió és túlélés összefüggése**

Megvizsgáltam a patológiai komplett remissziók arányát a kezelések tükrében és a következő eredményeket kaptam: 30 % volt a taxán alapú csoportban, 25 % a taxán-antracycline csoportban, 9,5 % az antracycline csoportban és 37,5 % a trastuzumabbal kezelt csoportban.

A teljes betegcsoport patológiai staging-e 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. Patológiai komplett remissziót tekintve erre a csoportra jellemző volt a high grade tumor (76 %) és a tripla negativitás (44%). A vizsgálatba mindössze 10 Luminalis A-szerű immunfenotípusú daganattal bíró beteg került be, és egy esetben sem jött létre komplett remisszió. Egyébként ez a Luminalis 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.

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.

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 alcsoport analízissel különbséget találtunk a Chevallier III és IV között OS időben ( $p= 0.031$ ).

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.

#### **4.3. A 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 műtét is történt.

43 eset közül (átlagéletkor  $51,47 \pm 11,07$  év) 15 volt Her2-pozitív szubtípusú, 28 esetben Luminális B/Her2-pozitív daganat. 26 beteg kapott kezdetben 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 műtét előtt. A PST kezelés után minden beteg beleegyezett a daganat sebészeti eltávolításába: 25 beteg esetén (58,1%) masztekтомia, 18 esetben (41,9%) emlőmegtartó műtét történt, 40 alkalommal axilláris blokk disszekció (ABD) (93%) és 3 esetben őrszemnyirokcsomó eltávolítás (7%).

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 jobb érthetőség és adatelemzés miatt pCR és non-pCR csoportra osztottam a betegeket. 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  $p=0,029$ ). 28 Luminális B/Her2-pozitív tumorból csupán 7 esetben detektáltunk pCR-t.

#### **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 46 beteg esetében a fizikális vizsgálattal 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. A Her2 pozitív betegcsoport esetén is azt találtuk, hogy a fizikális vizsgálat jobban előre jelezte a patológiai választ, mint az UH vizsgálat. Amikor külön elemeztük a PST során alkalmazott biológiai terápias csoportot a csupán kemoterápiát kapó csoporttal, azt találtuk, hogy fizikális vizsgálattal tovább nőtt ez az előny. Az 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.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 valamivel jobb korrelációt mutatott a végső tumorválasszal.
- A fizikális vizsgálat megkerülhetetlen és alapvető diagnosztikus lépés a PST során, megbízhatóan jelzi a reziduális tumort, ezért még a korszerű vizsgálóeljárások birtokában sem megengedhető a FV elhagyása, minden kezelési ciklusban rögzíteni kell a FV-val mért tumornagyságot.
- Standardizálásra szükség van, a megbízhatóság feltétele a stabil vizsgálóteam, a jól összeszokott onkológus, radiológus és patológus, az emlőcentrumokban történő kezelés.

### **Megvizsgáltuk, 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 luminalis 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 világítanak rá, hogy nem minden immunfenotípusú daganat esetén alkalmazható a patológiai komplett remisszió, mint túlélést helyettesítő végpont.

- Szubtípusokat vizsgálva azt találtam, hogy bár a tripla negatív emlőtumrok nagyobb arányban értek el patológiai komplett remissziót, a túlélésben mégis ez a csoport eredményezte 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 markeréinek kutatása izgalmas fejezete lesz az onkológiának.

### **Az FV és UH pontosságát vizsgáltuk 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.

## 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, 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 BÁ, 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) Tumorselejtés mérése 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, Torgyik 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, **Szentmártoni G**, Szasz AM, Baranyak Z, Szittyá 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.

### **Könyvfejezet:**

Dank M, **Szentmártoni Gy** (2002) Daganatellenes szerek és immunmodulátorok fejezet, szerzők: in Hatóanyagok, készítmények, terápia. Szerk.: Borvendég János- Váradi András. Melinda Kiadó.

**Szentmártoni Gy** (2011) Időskori onkológia. In: Gyógyszeres Terápia Menedzsment, Klinikum és farmakoterápia időskorban. Szerk.: Boga Bálint és Samu Antal. Vox Medica Kiadói Kft.

**Szentmártoni Gy** (2011) Daganatos senyvesség - a beteg táplálása. In: Az Onkológia Tankönyve. Szerk.: Tulassay Zsolt, Matolcsy András. Semmelweis Kiadó.

**Szentmártoni Gy** (2011) A csontok áttétes daganatai. In: Az Onkológia Tankönyve. Szerk.: Tulassay Zsolt, Matolcsy András. Semmelweis Kiadó.